



Medizinische Hochschule
Hannover

Forschungsbericht 2012

Forschungsbericht 2012

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

Bearbeitung und Ansprechpartner: Forschungsdekanat der Medizinischen Hochschule Hannover
Petra Linke
Telefon: 0511 / 532 - 6023, Fax: 0511 / 532 - 6024
E-Mail: linke.petra@mh-hannover.de

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

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

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

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

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

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

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

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

Vorwort

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter unserer Forschungsprojekte freuen sich sehr über Ihr Interesse am vorliegenden Bericht, der Ihnen eine hervorragende Übersicht der wissenschaftlichen Leistungen unserer klinischen Abteilungen, theoretischen Institute und Forschungsverbünde vermittelt. Sie werden feststellen: die hohe Leistungsfähigkeit der Vorjahre konnte auch im Jahr 2011 fortgesetzt werden.

Neben bedeutenden Preisen und anderen Auszeichnungen untermauern die zahlreichen hier aufgeführten Förderungen, Publikationen, Dissertationen und Habilitationen die Stärke und Tragweite unserer Wissenschaft. Unsere Infrastruktur konnte mit der Inbetriebnahme des pädiatrischen Forschungszentrums und den darin befindlichen Einrichtungen für die Lagerung biologischer Proben (Biobank) und die Hochdurchsatz-Gensequenzanalyse wesentlich verbessert werden. In der Fortentwicklung kollaborativer Netzwerkprojekte war die Bewilligung der 2. Förderperiode des SFB738 ein besonders wichtiges Ereignis, und auch in den anderen Großprojekten sowie den zahlreichen Einzelförderungen werden die beantragten Projekte intensiv bearbeitet.

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

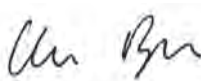
Im Namen der vielen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen geht unser Dank an alle, die neben der Lehre und Krankenversorgung die Wissenschaft als dritte Säule unserer Hochschule unterstützen: den für Aufbau und Unterhalt unserer komplexen wissenschaftlichen Landschaft so wichtigen Fördereinrichtungen und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

In bewährter Form finden Sie für jedes Institut und jede Klinik eingangs eine Darstellung des Forschungsprofils, gefolgt von der exemplarischen Beschreibung eines Forschungsprojekts. Weitere Projekte und Leistungsnachweise werden gelistet. Die Vielfalt und Bandbreite unserer Wissenschaft wird sich Ihnen also schnell und umfassend erschließen. Für Nachfragen stehen Ihnen unsere Kolleginnen und Kollegen gerne zur Verfügung.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß bei der Lektüre und hoffen sehr, über den Forschungsbericht neue Kontakte innerhalb und außerhalb unserer Hochschule anbahnen zu können.



Prof. Dr. Dieter Bitter-Suermann
Präsident



Prof. Dr. Christopher Baum
Forschungsdekan

Hannover, im Mai 2013



INHALTSVERZEICHNIS

ZENTRUM ANATOMIE

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

ZENTRUM PHYSIOLOGIE

| | |
|-------------------------------------|----|
| Molekular- und Zellphysiologie..... | 23 |
| Neurophysiologie | 30 |

ZENTRUM BIOCHEMIE

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

ZENTRUM INNERE MEDIZIN

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

ZENTRUM KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN

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

ZENTRUM CHIRURGIE

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

KLINIKEN/INSTITUTE DER SEKTION II OHNE ZENTRUMZUORDNUNG

| | |
|--|-----|
| Dermatologie, Allergologie und Venerologie | 297 |
| Immundefektologie und experimentelle Allergologie..... | 308 |
| Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 313 |

INHALTSVERZEICHNIS

ZENTRUM RADIOLOGIE

| | |
|---|-----|
| Diagnostische und Interventionelle Neurodiagnostik..... | 324 |
| Diagnostische und Interventionelle Radiologie | 331 |
| Strahlentherapie und Spezielle Onkologie..... | 337 |
| Nuklearmedizin..... | 343 |

ZENTRUM NEUROLOGISCHE MEDIZIN

| | |
|---------------------|-----|
| Neurochirurgie..... | 350 |
| Neurologie..... | 358 |

ZENTRUM FÜR SEELISCHE GESUNDHEIT

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

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

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

ZENTRUM ZAHN- MUND- UND KIEFERHEILKUNDE

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

KLINIKEN / INSTITUTE DER SEKTION III OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG

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

ZENTRUM PATHOLOGIE, FORENSIK UND GENETIK

| | |
|-------------------------------------|-----|
| Humangenetik | 466 |
| Pathologie | 471 |
| Rechtsmedizin..... | 479 |
| Zell- und Molekularpathologie | 485 |

ZENTRUM PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

| | |
|-------------------------------|-----|
| Arbeitsmedizin..... | 494 |
| Klinische Pharmakologie | 498 |
| Pharmakologie..... | 506 |
| Toxikologie..... | 514 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|------------|
| ZENTRUM LABORATORIUMSMEDIZIN | |
| Immunologie..... | 520 |
| Klinische Chemie..... | 527 |
| Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene..... | 532 |
| Molekularbiologie..... | 544 |
| Transfusionsmedizin..... | 551 |
| Versuchstierkunde..... | 558 |
| Virologie..... | 566 |
| | |
| ZENTRUM ÖFFENTLICHE GESUNDHEITSPFLEGE | |
| Allgemeinmedizin | 576 |
| Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung | 585 |
| Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin..... | 598 |
| Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie | 604 |
| Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie..... | 611 |
| | |
| ZENTRUM BIOMETRIE, MEDIZINISCHE INFORMATIK UND MEDIZINTECHNIK | |
| Biometrie | 616 |
| Peter L.Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH | 623 |
| | |
| TWINCORE | |
| Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH | 628 |
| Experimentelle Infektionsforschung..... | 631 |
| Experimentelle Virologie | 635 |
| Infektionsimmunologie..... | 640 |
| Pathophysiologie bakterieller Biofilme..... | 647 |
| | |
| IFB-Tx | |
| Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation | 651 |
| Molekulare und Translationale Therapiestrategien | 652 |
| Transplantationsimmunologie | 658 |
| | |
| REBIRTH | |
| Exzellenzcluster REBIRTH - „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“ | 667 |
| | |
| ZENTRUM FÜR INFEKTIONS BIOLOGIE ZIB..... | 675 |
| | |
| HANNOVER BIOMEDICAL RESEARCH SCHOOL (HBRS)..... | 677 |
| Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin..... | 679 |
| Internationales PhD-Programme Infektionsbiologie und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktion | 688 |
| Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences | 698 |

INHALTSVERZEICHNIS

SONDERFORSCHUNGSBEREICHE

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

GRADUIERTENKOLLEGS

| | |
|-----------------|-----|
| GK 1441 | 734 |
| IRTG 1273 | 735 |

| | |
|--|-----|
| BMBF-KOMPETENZNETZ: HEPATITIS | 737 |
|--|-----|

ZENTRALE FORSCHUNGSEINRICHTUNGEN

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

Abteilungs- bzw. Institutsleiter

| | |
|--|-----|
| A Adams, Hans-Anton; Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin | 450 |
| B ach, Friedrich Wilhelm; SFB 599 | 718 |
| Ballmaier, Matthias; Zellsortierung | 746 |
| Bauerfeind, Rudolf; Konfokale Lasermikroskopie..... | 741 |
| Bauersachs, Johann; Kardiologie und Angiologie | 123 |
| Baum, Christopher; Experimentelle Hämatologie | 111 |
| Baum, Christopher; REBIRTH | 667 |
| Baum, Christopher; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences | 698 |
| Bengel, Frank; Nuklearmedizin | 343 |
| Bertram, Harald; Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin | 192 |
| Blasczyk, Rainer; Transfusionsmedizin | 551 |
| Bleich, Stefan; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie | 367 |
| Bleich, Stefan; Psychosomatik und Psychotherapie | 384 |
| Brand, Korbinian; Klinische Chemie | 527 |
| Brenner, Bernhard; Molekular- und Zellphysiologie | 23 |
| Broll, Annette; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences | 698 |
| Burhenne, Heike; Massenspektrometrie - Metabolomic | 749 |
| C hatterji, Bijan; Massenspektrometrie - Proteomics | 744 |
| Cornberg, Markus; BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis | 737 |
| D engler; Reinhard; Neurologie | 358 |
| E hrlich, Jochen H.; Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen | 200 |
| F abian, Tilman; REBIRTH | 667 |
| Fahlke, Christoph; Neurophysiologie | 30 |
| Falk, Christine; Transplantationsimmunologie | 658 |
| Fedodrov, Roman; Strukturanalyse | 42 |
| Förster, Reinhold; Immunologie | 520 |
| Förster, Reinhold; Infektionsbiologie - ZIB | 675 |
| Förster, Reinhold; Hannover Biomedical Research School (HBRS) | 677 |
| Förster, Reinhold; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie | 688 |
| Förster, Reinhold; SFB 621 | 722 |
| Förster, Reinhold; Zellsortierung | 746 |
| G aestel, Matthias; Physiologische Chemie | 51 |
| Gaestel, Matthias; SFB 566 | 711 |
| Ganser, Arnold; Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation | 88 |
| Ganser, Arnold; SFB 738 | 725 |
| Gellrich, Nils-Claudius; Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie | 418 |
| Gerardy-Schahn, Rita; Zelluläre Chemie | 59 |
| Geurtsen, Werner; Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde | 436 |
| Geyer, Siegfried; Medizinische Soziologie | 611 |
| Gossler, Achim; Molekularbiologie | 544 |
| Gossler, Achim; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin | 679 |
| Grothe, Claudia; Neuroanatomie | 11 |
| Groos, Stephanie; Zentrallabor Elektronenmikroskopie | 751 |
| Gutenbrunner, Christoph; Rehabilitationsmedizin | 453 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----|
| H affner, Dieter; Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen | 200 |
| Häußler, Susanne; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH | 628 |
| Häußler, Susanne; TWINCORE: Pathophysiologie bakterieller Biofilme | 647 |
| Haller, Hermann; Nieren- und Hochdruckerkrankungen | 148 |
| Haller, Hermann; IFB-Tx: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation | 651 |
| Hansen, Gesine; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie | 208 |
| Hansen, Gesine; SFB 587 | 714 |
| Hartmann, Uwe; Arbeitsbereich Klinische Psychologie | 379 |
| Haverich, Axel; Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie | 221 |
| Haverich, Axel; REBIRTH | 667 |
| Haverich, Axel; SFB Transregio 37 | 707 |
| Hedrich, Hans-Jürgen; Versuchstierkunde | 558 |
| Hegermann, Jan; Zentrallabor Elektronenmikroskopie | 751 |
| Hillemanns, Peter; Frauenheilkunde und Geburtshilfe | 313 |
| Hohlfeld, Jens; SFB 587 | 714 |
| Hohlfeld, Jens; GK 1441 | 734 |
| Hummers-Pradier, Eva; Allgemeinmedizin | 576 |
| J ohann, Sabine; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB | 675 |
| Johann, Sabine; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie | 688 |
| Jordan, Jens; Klinische Pharmakologie | 498 |
| Just, Ingo; Toxikologie | 514 |
| K aefer, Volkhard; Massenspektrometrie - Metabolomic | 749 |
| Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH | 628 |
| Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Experimentelle Infektionsforschung | 631 |
| Kapp, Alexander; Dermatologie, Allergologie und Venerologie | 297 |
| Karstens, Johann H.; Strahlentherapie und Spezielle Onkologie | 337 |
| Kazda, Luise; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie | 688 |
| Klein, Christoph; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie | 172 |
| Klempnauer, Jürgen; Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie | 291 |
| Klitschar, Michael; Rechtsmedizin | 479 |
| Koch, Armin; Biometrie | 616 |
| Koppert, Wolfgang; Anästhesiologie und Intensivmedizin | 442 |
| Kral, Andrej; Experimentelle Otologie | 407 |
| Krauss, Joachim K.; Neurochirurgie | 350 |
| Kreipe, Hans-Heinrich; Pathologie | 471 |
| Krettek, Christian; Unfallchirurgie | 272 |
| Kruse, Susanne; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin | 679 |
| Kuczyk, Markus Antonius; Urologie und Urologische Onkologie | 283 |
| L anfermann, Heinrich; Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie | 324 |
| Lange, Karin; Medizinische Psychologie | 604 |
| Lenarz, Thomas; Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde | 392 |
| Lenarz, Thomas; SFB 599 | 718 |
| Lenzen, Sigurd; Klinische Biochemie | 47 |
| Lohff, Brigitte; Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin | 598 |
| Loos, Anneke; Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant | 753 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----|
| M anns, Michael; Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie | 67 |
| Manns, Michael; SFB 738 | 725 |
| Manns, Michael; SFB Transregio 77 | 728 |
| Manns, Michael; BMBF-Kompetenznetz: Hepatitis | 737 |
| Manstein, Dietmar; Biophysikalische Chemie | 36 |
| Manstein, Dietmar; Forschungseinrichtung: Strukturanalyse | 42 |
| Manstein, Dietmar; Konfokale Lasermikroskopie | 741 |
| Martin, Ulrich; REBIRTH | 667 |
| Matthies, Herbert K.; Peter L. Reichertz Medizinische Informatik | 623 |
| Möller, Martin; SFB Transregio 37 | 707 |
| N olte, Ingo; SFB 599 | 718 |
| O chs, Matthias; Funktionelle und Angewandte Anatomie | 1 |
| Ochs, Matthias; Zentrallabor Elektronenmikroskopie | 751 |
| P abst, Reinhard; Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie | 8 |
| Pelz, Daniela; ; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences | 698 |
| Pich, Andreas; Massenspektrometrie - Proteomics | 744 |
| Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH | 628 |
| Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Experimentelle Virologie | 635 |
| Ptok, Martin; Phoniatrie und Pädaudiologie | 411 |
| R einhardt, Dirk; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie | 172 |
| S chirmacher, Peter; Transregio 77 | 728 |
| Schlegelberger, Brigitte; Zell- und Molekularpathologie | 485 |
| Schmidt, Reinhold Ernst; Immunologie und Rheumatologie | 137 |
| Schmidt, Reinhold Ernst; Hannover Biomedical Research School (HBRS) | 677 |
| Schmidt, Reinhold Ernst; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin | 679 |
| Schmidtke, Jörg; Humangenetik | 466 |
| Schmitz, Klaus-Peter; SFB Transregio 37 | 707 |
| Schulz, Thomas; Virologie | 566 |
| Schulz, Thomas; SFB 900 | 731 |
| Schwestka-Polly, Rainer; Kieferorthopädie | 414 |
| Seifert, Roland; Pharmakologie | 506 |
| Sparwasser, Tim; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH | 628 |
| Sparwasser, Tim; TWINCORE: Infektionsimmunologie | 640 |
| Stein, Johannes; SFB 599 | 718 |
| Stiesch, Meike; Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde | 425 |
| Stripecke, Renata; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences | 698 |
| Suerbaum, Sebastian; Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene | 532 |
| Suerbaum, Sebastian; Infektionsbiologie - ZIB | 675 |
| Suerbaum, Sebastian; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie | 688 |
| Suerbaum, Sebastian; SFB 621 | 722 |
| Suerbaum, Sebastian; SFB 900 | 731 |
| Suerbaum, Sebastian; IRTG 1273 | 735 |
| T hum, Thomas; IFB-Tx: Molekulare und Translationale Therapiestrategien | 652 |
| Tegtbur, Uwe; Sportmedizin | 461 |

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|-----|
| U ngewickell, Ernst; Zellbiologie im Zentrum Anatomie | 16 |
| Ungewickell, Ernst; Zentrallabor Elektronenmikroskopie | 751 |
| Ure, Benno; Kinderchirurgie | 243 |
| V ogt, Peter; Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie | 249 |
| W acker, Frank K.; Diagnostische und Interventionelle Radiologie | 331 |
| Walter, Ulla; Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung | 585 |
| Welte, Tobias; Pneumologie | 158 |
| Welte, Karl H.; Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese | 185 |
| Werfel, Thomas; Immundermatologie und experimentelle Allergologie | 308 |
| Werfel, Thomas; GK 1441 | 734 |
| Wessel, Armin; Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin | 192 |
| Windhagen, Henning; Orthopädie (Annastift) | 261 |
| Winter, Rolf; Augenheilkunde | 390 |
| Wrbitzky, Renate; Arbeitsmedizin | 494 |
| Z immer, Simone; Infektionsbiologie ZIB | 675 |
| de Zwaan, Martina; Psychosomatik und Psychotherapie | 384 |

Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Matthias Ochs

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

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts liegen in der funktionell orientierten Struktur- und Ultrastrukturanalyse, insbesondere der Lunge sowie des Herzens und der lymphatischen Organe, unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Einen Schwerpunkt bilden experimentell-morphologische Untersuchungen zum pulmonalen Surfactantsystem (Typ-II-Alveolarepithelzellen als Surfactantproduzent und Progenitorzelle des Alveolarepithels) bei klinisch relevanten Tiermodellen. Methodisch liegt der Fokus in der Entwicklung und Anwendung fortgeschrittener mikroskopischer, vor allem elektronenmikroskopischer (Kryopräparation, Immunelektronenmikroskopie, Elektronentomographie) und quantitativ-mikroskopischer (stereologischer) Verfahren. Darüber hinaus ist das Institut an klinisch-anatomischen Forschungsprojekten im Rahmen von Kooperationen mit Kliniken der MHH beteiligt.

Forschungsprojekte

Mikrostrukturanalyse der Mäuselunge mit Scanning Laser Optical Tomography (SLOT)

Für die Funktion der Lunge ist ihre Architektur von entscheidender Bedeutung. Für einen effizienten Gasaustausch müssen Luft (in den Lungenalveolen) und Blut (in den Alveolarkapillaren) über eine möglichst große Fläche in möglichst nahen Kontakt zueinander gebracht werden, ohne dass dabei die Integrität der Luft-Blut-Schranke, die diese beiden trennt, gefährdet werden darf. Die derzeit existierenden Methoden zur Bildgebung der Lunge lassen sich in zwei Gruppen einordnen. Radiologische Methoden wie CT oder MRI erlauben eine holistische Betrachtung der Lunge in vivo, sind jedoch in ihrer Auflösung und Signalspezifität limitiert. Mikroskopische Techniken hingegen sind in der Lage, die Lungenarchitektur mit hoher Auflösung und hoher Signalspezifität (histologische Färbungen, Immunmarkierungen) abzubilden, setzen jedoch oft eine Fixierung des Gewebes, eine anschließende Einbettung und das Anfertigen von Schnitten voraus. Neuere lichtmikroskopische Techniken erlauben zwar eine Echtzeitmikroskopie von Fluoreszenzsignalen in vitalen Proben und besitzen eine immer besser werdende Eindringtiefe (z.B. Multiphotonenmikroskopie, Optische Kohärenztomographie), sind jedoch durch die Streuung des emittierten Lichtes in der Probe in ihrem Einsatz auf die Darstellung von kleinen Ausschnitten des ganzen Organs beschränkt.

Unser Ziel war es daher, in Kooperation mit dem Laserzentrum Hannover eine dort entwickelte neue Mikroskopietechnik zur Darstellung der Lunge im Mausmodell nutzbar zu machen, welche eine quantitative Strukturanalyse möglichst ganzer Lungen unter minimal destruktiven Bedingungen bei gleichzeitig mikroskopischer Auflösung erlaubt. Basierend auf der Optischen Projektionstomographie wurde durch die Verwendung einer Scanning-Einheit die Lichtsammelleffizienz um den Faktor 100 gesteigert. Das Resultat, das SLOT-Mikroskop, ist somit das empfindlichste und am höchsten auflösende Mikroskopsystem für Proben im Bereich von mehreren Millimetern Durchmesser. In Kombination mit neu entwickelten Protokollen zur Probenaufbereitung und -aufklärung konnten ganze Lungen von Mäusen erfolgreich bis auf die Alveolarebene durch endogene Kontrastmechanismen (Autofluoreszenz, Absorption und Streulicht) dreidimensional dargestellt und Segmentierungen der Luftwege, Blutbahnen und Acini angefertigt werden.

Entscheidend für eine Darstellung ganzer Lungen im SLOT ist die Transparenz der Probe, um eine optimale Ausleuchtung bei der Anregung und Emission zu erreichen. Hierzu wurde das Wasser in den perfusionsfixierten Proben durch eine aufsteigende Alkoholreihe entfernt und durch ein Gemisch aus Methylsalicylat/Benzylbenzoat (MSBB) ersetzt (Abbildung 1), welches einen mit dem umgebenden Gewebe identischen Brechungsindex besitzt.

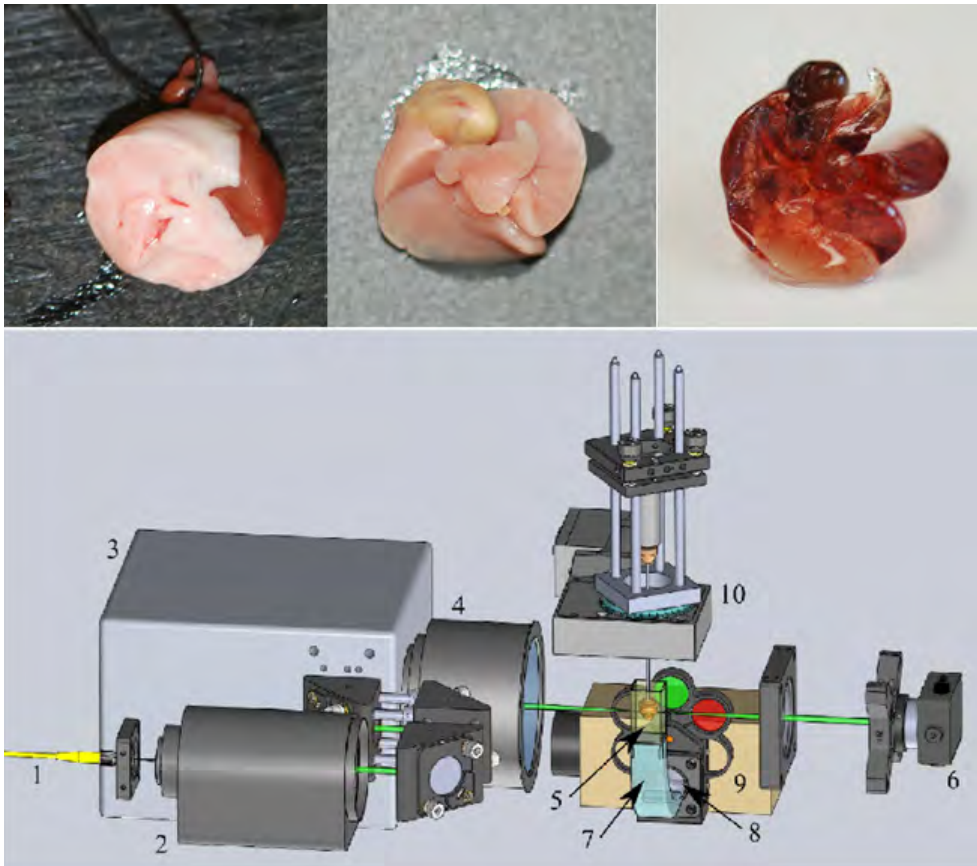


Abb. 1: Ansatz zur Aufklärung und Messung von Lungen im SLOT. Lungen werden im geblähten Zustand perfusionsfixiert (oben links) und in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert (oben Mitte). Anschließend werden die Proben in MSBB aufgeklärt (oben rechts) und im SLOT gemessen. SLOT-Aufbau: Der Laser (nicht gezeigt) wird durch Glasfasern in den Aufbau eingekoppelt (1). Einstellung der NA durch eine motorisierte Linse (2). Laser Scanning Einheit (3) mit Optik (4). Glasküvette (5) mit angepasstem Brechungsindexmedium. Photodiode (PD) für Transmissionslicht (6). Glasfaserbündel zur Sammlung von Streu-/Fluoreszenzlicht (7). Sammellinsensystem (8). Photomultiplier (PMT) (9). Probenhalter mit Rotationsaufsatz (10).

Als Konsequenz besitzt die Probe keinerlei messbare Lichtstreuung mehr, und die Eindringtiefe ist nur noch durch Absorption des Anregungslichtes bzw. Absorption des emittierten Lichtes beschränkt. Dies ermöglicht die 3D-Vermessung von Proben mit mehreren Millimetern Durchmesser. Die Auflösung ist dabei durch die Größe der Probe in Laserrichtung limitiert, da die Schärfentiefe durch Anpassung der Numerischen Apertur (NA) erreicht wird. Im Fall des Lobus accessorius mit einem Durchmesser von ca. 2 mm bedeutet das eine NA von 0,028, wodurch eine Auflösung von 9,3 μm bei einer Anregungswellenlänge von 532 nm erreicht wird.

In Abbildung 2 ist jeweils eines der 600 Projektionsbilder des Lobus accessorius der Maus dargestellt. Durch die Absorption des Laserlichts durch Erythrozyten wird im Transmissionsmodus das Blutgefäßsystem erkennbar (Abbildung 2A), während durch die emittierte Autofluoreszenz die stark fluoreszierenden Luftwege und selbst das schwach fluoreszierende Lungenparenchym erkennbar werden (Abbildung 2B). In Abbildung 2C wird deutlich, dass durch eine Überlagerung des invertierten Transmissionskanals mit dem Fluoreszenzkanal eine holistische Ansicht des Lobus accessorius entsteht, welche luftleitende Atemwege, Arterien und Venen sowie das Parenchym bis hin zur Alveolarebene einschließt.



Abb. 2: SLOM Projektionsbilder. A: Transmissionsbild (PD): Blutgefäße erscheinen durch Absorption. B: Autofluoreszenz (PMT): Luftwege und Parenchym erscheinen durch Autofluoreszenz. C: Überlagerung der invertierten Blutgefäßabbildung (PD) mit den Luftwegen (PMT). Balken entsprechen 500µm.

Aus diesen Projektionsdatensätzen lassen sich mittels spezieller Bildverarbeitungsalgorithmen volumetrische Datenstapel erzeugen. Diese entsprechen im vorliegenden Fall optischen Schnitten von 6,5 µm Dicke und erlauben eine Ansicht der Probe in jeder beliebigen planaren Orientierung und somit den Vergleich mit konventioneller Histologie (Abbildung 3). Hierbei wird der Ursprung der endogenen Kontrastmechanismen deutlich. Die Absorption des Laserlichtes rührt aus mit Erythrozyten gefüllten Blutgefäßen her. Ausgewaschene Gefäße hingegen absorbieren das Laserlicht nicht. Die starke Fluoreszenz der Luftgefäße stammt aus der Bronchiolarwand, während die schwache Fluoreszenz aus den Alveolarsepten des Parenchyms herrührt.

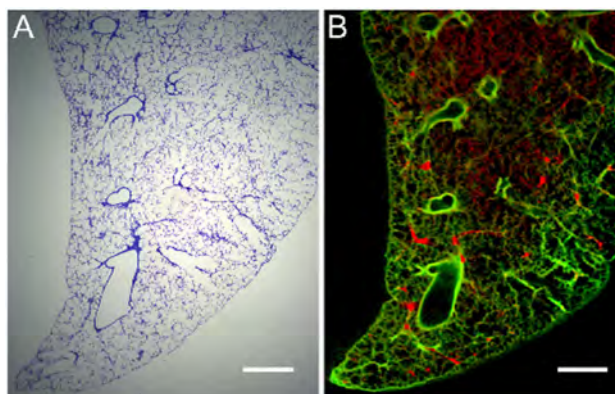


Abb. 3: Vergleich von SLOM mit Histologie. Die histologische Darstellung der Lunge mittels Toluidinblau-Färbung (A) und ein virtueller Schnitt des dazu gehörenden SLOM-Datensatzes (B) aus invertiertem Transmissionskanal (rot) und Autofluoreszenzkanal (grün) zeigen homologe Strukturen. Die Wände des Bronchialbaums zeigen starke Autofluoreszenz (Epithel und subepitheliales Bindegewebe). Blutgefäße erscheinen durch Absorption. Balken entsprechen 500 µm.

Auch die Darstellung ganzer Lungen ist möglich. In Abbildung 4 ist ein Projektionsbild (Abbildung 4A) und ein rekonstruierter optischer Schnitt (Abbildung 4B) der Autofluoreszenz einer Mäuselunge zu sehen. Bedingt durch die Probengröße von 9,5 mm ist eine NA von 0,013 zur Darstellung nötig, wodurch eine Auflösung von 20 μm erreicht wird. Anhand dieser Datensätze sind dann Segmentierungen der internen Lungenstrukturen möglich. In Abbildung 4C ist ein solches Modell der Architektur des Bronchiolarbaums dargestellt.

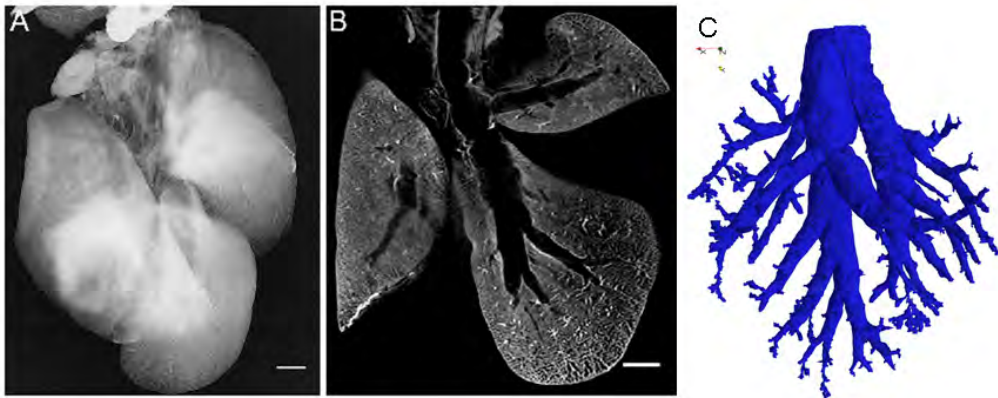


Abb. 4: Aufnahmen der ganzen Mäuselunge durch SLOT. A: Invertiertes Projektionsbild des Transmissionskanals (PD). B: Virtueller Schnitt (PMT). Balken entsprechen 1 mm. C: Modell des Bronchiolarbaums basierend auf PMT-Datensätzen.

Derzeit ist die genaue Charakterisierung der Kontrastmechanismen, welche als Ursprung der SLOT-Datensätze dienen, im Fokus weiterer Untersuchungen. Es ist jedoch bereits jetzt möglich, eine holistische Betrachtung wichtiger funktioneller Baueinheiten der Mäuselunge mittels SLOT durchzuführen. So sind die Fluoreszenzeigenschaften des Parenchyms ein hoffnungsvoller Ansatzpunkt zur 3D-Strukturanalyse von Lungenfibrose- oder Emphysemmodellen. Darüber hinaus sind Studien von Infektionsmodellen der Mäuselunge mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Mycobacterium avium* im Aufbau.

■ Projektleitung: Kühnel, Mark (Dr. rer. nat.), Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Heiko (Dr. ing.) Laserzentrum Hannover, Ripken, Tammo (Dr. rer. nat.) Laserzentrum Hannover, Heisterkamp, Alexander (Prof. Dr. rer. nat.) Friedrich Schiller Universität Jena, Inst. für Angewandte Optik; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH), BMBF (Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL (PLI))

Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.), Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wittwer, Thorsten (Prof. Dr. med.), Universität zu Köln; Förderung: DFG

Experimentelle Untersuchungen verschiedener Konservierungsstrategien mit mesenchymalen Stammzellen bei NHBD in der experimentellen Lungentransplantation

■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.), Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wittwer, Thorsten (Prof. Dr. med.), Universität zu Köln; Förderung: DFG

Quantitative microscopy in regeneration

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

Imaging-Plattform für Elektronenmikroskopie und Stereologie

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

Quantitative CT based lung atlas of the mouse

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

Der Methionin/Threonin-11-Polymorphismus des Surfactantprotein D und sein Einfluss auf den Verlauf von Asthma und Pneumonie

■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.), Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.), IFB-Tx; Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer Inst. ITEM, Hannover; Förderung: DFG (SFB587/B18)

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

■ Projektleitung: Bode, Ulrike (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie; Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie; Hühn, Jochen (Prof. Dr. rer. nat.), Twincore; Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor; Falk, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), IFB-Tx; Grote, Karsten (PD Dr. rer. nat.), Kardiologie; Förderung: DFG (SFB621/A10)

Einfluss des Mikroflora-abhängigen epigenetischen Imprintings von Stromazellen des Darm-assoziierten lymphatischen Gewebes auf die Generierung von Foxp3+ regulatorischen T-Zellen und die Entstehung von oraler Toleranz gegenüber Nahrungsmittelantigenen

■ Projektleitung: Bode, Ulrike (PD Dr. rer. nat.), Hühn, Jochen (Prof. Dr. rer. nat.), Twincore; Kooperationspartner: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie; Förderung: Institut Danone, Ernährung für Gesundheit e.V.

ErbB receptors in fetal lung development

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

Traumatische Rückenmarksläsionen und regenerationsfördernde Gliazellen beim Hund

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

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

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

Einfluss von Stromazellen auf T-Lymphozyten während chronischer Colitis

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

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

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

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

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

Ex vivo Lungenperfusion: großtierexperimentelle Untersuchungen zu Organstruktur und -funktion

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

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

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

Struktur-Funktions-Analysen im TGF- β 1 Model der Lungenfibrose der Maus

■ Projektleitung: Knudsen, Lars (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Maus, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.) Experimentelle Pneumologie

Originalpublikationen

Alten L, Schuster-Gossler K, Beckers A, Groos S, Ulmer B, Hegermann J, Ochs M, Gossler A. Differential regulation of node formation, nodal ciliogenesis and cilia positioning by Noto and Foxj1. *Development*; 2012;139(7):1276-1284

Bartels H, Docker M F, Fazekas U, Potter Ian C. Functional and evolutionary implications of the cellular composition of the gill epithelium of feeding adults of a freshwater parasitic species of lamprey, *Ichthyomyzon unicuspis*. *Can J Zool*; 2012;90(10):1278-1283

Burkhardt W, Kraft S, Ochs M, Proquitte H, Mense L, Rüdiger M. Persurf, a new method to improve surfactant delivery: a study in surfactant depleted rats. *PLoS One*; 2012;7(10):e47923

Düvel A, Frank C, Schnapper A, Schuberth HJ, Sipka A. Classically or alternatively activated bovine monocyte-derived macrophages in vitro do not resemble CD163/Calprotectin biased macrophage populations in the test. *Innate Immun*; 2012;18(6):886-896

Emmrich S, Henke K, Hegermann J, Ochs M, Reinhardt D, Klusmann JH. miRNAs can increase the efficiency of ex vivo platelet generation. *Ann Hematol*; 2012;91(11):1673-1684

Frenzel E, Korenbaum E, Hegermann J, Ochs M, Koepke J, Koczulla AR, Welte T, Köhnlein T, Janciauskiene S. Does augmentation with alpha1-antitrypsin affect neutrophil extracellular traps formation? *Int J Biol Sci*; 2012;8(7):1023-1025

Gazdhar A, Temuri A, Knudsen L, Gugger M, Schmid R, Ochs M, Geiser T. Targeted gene transfer of hepatocyte growth factor to alveolar type II epithelial cells reduces lung fibrosis in rats. *Hum Gene Ther*; 2013;24(1):105-116

Gerhauser I, Hansmann F, Puff C, Kumnk J, Schaudien D, Wewetzer K, Baumgärtner W. Theiler's murine encephalomyelitis virus induced phenotype switch of microglia in vitro. *J Neuroimmunol*; 2012;252(1-2):49-55

Graulich T, Das SK, Krasteva G, Ruppert C, Wessels L, Hoefler G, Mühlfeld C. Cancer cachexia alters intracellular surfactant metabolism but not total alveolar surface area. *Histochem Cell Biol*; 2012;138(5):803-813

Grothausmann R, Fiechter S, Beare R, Lehmann G, Kropf H, Vinod Kumar GS, Manke I, Banhart J. Automated quantitative 3D analysis of faceting of particles in tomographic datasets. *Ultramicroscopy*; 2012;122:65-75

Hansmann F, Pringproa K, Ulrich R, Sun Y, Herder V, Kreutzer M, Baumgärtner W, Wewetzer K. Highly malignant behavior of a murine oligodendrocyte precursor cell line following transplantation into the demyelinated and nondemyelinated central nervous system. *Cell Transplant*; 2012;21(6):1161-1175

Kellner M, Heidrich M, Beigel R, Lorbeer RA, Knudsen L, Ripken T, Heisterkamp A, Meyer H, Kuhnle MP, Ochs M. Imaging of the mouse lung with scanning laser optical tomography (SLOT). *J Appl Physiol*; 2012;113(6):975-983

Kensah G, Roa Lara A, Dahlmann J, Zweigerdt R, Schwanke K, Hegermann J, Skvorc D, Gawol A, Azizian A, Wagner S, Maier LS, Krause A, Dräger G, Ochs M, Haverich A, Gruh I, Martin U. Murine and human pluripotent stem cell-derived cardiac bodies form contractile myocardial tissue in vitro. *Eur Heart J*; 2012;DOI: 10.1093/eurheartj/ehs349

Leuenberger A, Gazdhar A, Herrmann G, Ochs M, Geiser T, Knudsen L. Cell-specific expression of human HGF by alveolar type II cells induces remodeling of septal wall tissue in the lung: a morphometric study. *J Appl Physiol*; 2012;113(5):799-807

Mühlfeld C, Poland CA, Duffin R, Brandenberger C, Murphy FA, Rothen-Rutishauser B, Gehr P, Donaldson K. Differential effects of long and short carbon nanotubes on the gas-exchange region of the mouse lung. *Nanotoxicology*; 2012;6:867-879

Patra C, Talukdar S, Novoyatleva T, Velagala SR, Mühlfeld C, Kundu B, Kundu SC, Engel FB. Silk protein fibroin from *Antheraea mylitta*

for cardiac tissue engineering. *Biomaterials*; 2012;33(9):2673-2680

Penna V, Stark GB, Wewetzer K, Radtke C, Lang EM. Comparison of schwann cells and olfactory ensheathing cells for peripheral nerve gap bridging. *Cells Tissues Organs*; 2012;196(6):534-542

Penna V, Wewetzer K, Munder B, Stark GB, Lang EM. The long-term functional recovery of repair of sciatic nerve transection with biogenic conduits. *Microsurgery*; 2012;32(5):377-382

Schmeckeberier S, Mauritz C, Katsirntaki K, Sgodda M, Puppe V, Duerr J, Schubert S, Schmiedl A, Lin Q, Palecek J, Draeger G, Ochs M, Zenke M, Cantz T, Mall M, Martin U. Keratinocyte growth factor and dexamethasone plus elevated cAMP levels synergistically support pluripotent stem cell differentiation into alveolar epithelial type II cells. *Tissue Eng Part A*; 2013;19(7-8):938-951

Schumacher F, Engst W, Monien BH, Florian S, Schnapper A, Steinhauer L, Albert K, Frank H, Seidel A, Glatt H. Detection of DNA adducts originating from 1-methoxy-3-indolylmethyl glucosinolate using isotope-dilution UPLC-ESI-MS/MS. *Anal Chem*; 2012;84(14):6256-6262

Solomon PA, Gehr P, Bennett DH, Phalen RF, Méndez LB, Rothen-Rutishauser B, Clift M, Brandenberger C, Mühlfeld C. Macroscopic to microscopic scales of particle dosimetry: From source to fate in the body. *Air Qual Atmos Health*; 2012;5(2):169-187

Sommer T, Buettner M, Bruns F, Breves G, Hadamitzky C, Pabst R. Improved Regeneration of Autologous Transplanted Lymph Node Fragments by VEGF-C Treatment. *Anat Rec (Hoboken)*; 2012;295(5):786-791

Steinwede K, Maus R, Bohling J, Voedisch S, Braun A, Ochs M, Schmiedl A, Länger F, Gauthier F, Roes J, Welte T, Bange FC, Niederweis M, Bühling F, Maus UA. Cathepsin G and Neutrophil Elastase Contribute to Lung-Protective Immunity against Mycobacterial Infections in Mice. *J Immunol*; 2012;188(9):4476-4487

Vasilescu DM, Gao Z, Saha PK, Yin L, Wang G, Haefeli-Bleuer B, Ochs M, Weibel ER, Hoffman EA. Assessment of morphometry of pulmonary acini in mouse lungs by nondestructive imaging using multiscale microcomputed tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2012;109(42):17105-17110

Vasilescu DM, Klinge C, Knudsen L, Yin L, Wang G, Weibel ER, Ochs M, Hoffman EA. Stereological Assessment of Mouse Lung Parenchyma via Non-destructive Multi-scale Micro CT Imaging validated by Light Microscopic Histology. *J Appl Physiol*; 2012;DO: 10.1152/jappphysiol.00855.2012

Ziege S, Baumgärtner W, Wewetzer K. Toward defining the regenerative potential of olfactory mucosa: establishment of Schwann cell-free adult canine olfactory ensheathing cell preparations suitable for transplantation. *Cell Transplant*; 2013;22(2):355-367

Übersichtsarbeiten

Buettner M, Bode U. Lymph node dissection-understanding the immunological function of lymph nodes. *Clin Exp Immunol*; 2012;169(3):205-212

Mühlfeld C, Knudsen L, Ochs M. Stereology and morphometry of lung tissue. *Methods Mol Biol*; 2013;931:367-390

Mühlfeld C. Quantitative morphology of the vascularisation of organs: A stereological approach illustrated using the cardiac circulation. *Ann Anat*; 2012;DOI: 10.1016/j.aanat.2012.10.010

Schneider JP, Ochs M. Stereology of the lung. *Methods Cell Biol*; 2013;113:257-294

Buchbeiträge, Monografien

Ochs M, O'Brodovich H. The structural and physiologic basis of respiratory disease. In: Wilcott RW, Boat TF, Bush A, Chernick V, Deterding RR, Ratjen F [Hrsg.]: *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. S. 35-74

Abstracts

2012 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Behrens, Jan (Dr. med.): Pränatale LPS-Applikation potenziert die Verzögerung der morphologischen Lungenausreifung und die pulmonale Entzündungsreaktion in transgenen ErbB4 heart - Mäusen.

Leutloff, Sandra (Dr. med.): Phänotypisierung von DPP4 (CD26)-defizienten Ratten.

Nolting, Veronika (Dr. med.): Intrazellulärer Surfactantpool in transgenen HER4 heart -Mäusen: eine stereologische und immun-elektronenmikroskopische Studie.

Omar, Mohamed (Dr. med.): Defining the morphological phenotype: 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase (CNase) is a novel marker for in situ detection of canine but not rat olfactory ensheathing cells.

Wissenschaftspreise

Behrens, Jan (Dr. med.): Promotionspreis der MHH für die Arbeit „Pränatale LPS-Applikation potenziert die Verzögerung der morphologischen Lungenausreifung und die Entzündungsreaktion in transgenen ErbB4heart-/Mäusen“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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

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

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

Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von *Annals of Anatomy*; Co-chair des American Thoracic Society Projektes „Guidelines for proper quantification of structural changes in mouse models of emphysema“; Vertrauensdozent der Stiftung der Deutschen Wirtschaft; Gutachter für diverse Wissenschaftsorganisationen und Zeitschriften.

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

Niedersachsenprofessur Immunmorphologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhard Pabst

Tel.: 0511/532-6742 • E-Mail: pabst.reinhard@mh-hannover.de

Forschungsprofil

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

Forschungsprojekte

Regeneration von autologen Fragmenten von Lymphknoten zur Therapie des sekundären Lymphödems

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

A. In dem derzeit laufenden Projekt wurde ein Tiermodell zur Etablierung des Lymphödems erarbeitet. Es gelang an der Ratte mit dem Kleintier MRT eine Flüssigkeitsansammlung nachzuweisen. Durch Injektion des Wachstumsfaktors VEGF-C ins Drainagegebiet konnte eine verbesserte Regeneration nachgewiesen werden. Da es sich um eine Autotransplantation handelt, kann es keine Abstoßungsreaktionen geben.

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

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Schindewolffs, Lia (Tierärztin), Immunmorphologie; Büttner, Manuela (Dr. rer. nat.), Funktionelle und Angewandte Anatomie; Kooperationspartner: Hadamitzky, Catharina (Dr. med.), Plastische- Hand- und Wiederherstellungschirurgie; Gratz, Klaus Friedrich (Prof. Dr. med.), Nuklearmedizin; Meier, Martin (Dr. rer. nat.), Kleintier MRT; Bruns, Frank (Dr. med.), Klin. Radiotherapie und spez. Onkologie; Breves, Gerd (Prof. Dr. med. vet.), Physiologie Tierärztliche Hochschule; Förderung: DFG Normalverfahren (Pa240/10-1), HILF (Dr. Hadamitzky)

Weitere Forschungsprojekte

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

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

Bau und Funktion lymphatischer Organe beim Kamel und Wasserbüffel

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

Altersentwicklung der Struktur von Lymphknoten des Menschen im Normalfall

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

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

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

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

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

Arterienvarietät in der Röntgendiagnostik

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

Evaluation der studentischen Lehre an der MHH im Rückblick

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

Bewertung der medizinischen Promotion: Auswertung einer Befragung von Doktoranden der MHH

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

Giftigkeit von Tattoofarbstoffen im Schweinemodell

■ Projektleitung: Schacht-Stahlbrock, Vivian (Dr. med./ Privatdozent) Dermatologie; Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Bäumlner, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Universität Regensburg

Lymphfluss durch den Lymphknoten

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

Lymphozytensubpopulationen in lymphatischen Organen des Schweins

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

Die postkapillaren Venulen im Lymphknoten (HEV) des Schweins

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

Originalpublikationen

Kruschinski C, Hama Y, Skripuletz T, Vaske B, Knapp WH, Schmidt RE, Pabst R, von Hörsten S, Hofmann M. In vivo monitoring of natural killer cell-dependent clearance of lung metastasis using dynamic positron emission tomography. *In Vivo*; 2012;26(2):191-195

Pabst R, Park DH, Paulmann V. Die Promotion in der Medizin ist besser als ihr Ruf. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(45):2311-2315

Sommer T, Buettner M, Bruns F, Breves G, Hadamitzky C, Pabst R. Improved Regeneration of Autologous Transplanted Lymph Node Fragments by VEGF-C Treatment. *Anat Rec (Hoboken)*; 2012;295(5):786-791

Sommer T, Meier M, Bruns F, Pabst R, Breves G, Hadamitzky C. Quantification of Lymphedema in a Rat Model by 3D-Active Contour Segmentation by Magnetic Resonance Imaging. *Lymphat Res Biol*; 2012;10(1):25-29

Tschernig T, Thrane L, Jorgensen TM, Thommes J, Pabst R, Yelbuz TM. An elegant technique for ex vivo imaging in experimental research-Optical coherence tomography (OCT). *Ann Anat*; 2013;195(1):25-27

Buchbeiträge, Monografien

Brandtzaeg P, Pabst R. Overview of the mucosal immune system structure. In: Smith PD, Society for Mucosal Immunology[Hrsg.]: Principles of mucosal immunology. London u.a.: Taylor & Francis, Garland Science, 2013. S. 1-18

Abstracts

2012 wurden 4 Abstracts publiziert.

Institut für Neuroanatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Claudia Grothe

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

Forschungsprofil

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

Forschungsprojekte

Bedeutung des FGF Systems für die Entwicklung dopaminergener Neurone im Mittelhirn

Die Degeneration oder Missbildung der dopaminergen Neurone des Mittelhirns (Substantia nigra und ventrales tegmentales Areal) steht im engen Zusammenhang mit neurodegenerativen und psychischen Erkrankungen, wie Morbus Parkinson, Schizophrenie bzw. Angstverhalten. Daher ist ein umfassendes Verständnis der Signalwege während des Entwicklungsprozesses dieses Zelltyps notwendig, um zur Entwicklung neuer kausaler therapeutischer Strategien beizutragen. Der basische Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF-2) ist ein potenter neurotropher Faktor für mesenzephal dopaminerge Neurone. FGF-2 wirkt neuroprotektiv auf die adulten dopaminergen Neurone und anregend auf die Vorläuferzellteilung. Dennoch haben wir zuvor in der Substantia nigra der FGF-2 defizienten Mäuse paradoxerweise mehr dopaminerge Neurone vorgefunden.

In diesem Zusammenhang haben wir die Rolle des FGF-2 während der Entwicklung untersucht und fanden, dass der FGF-2 Verlust insgesamt zu einer Hyperplasie spezifisch in der Substantia nigra führt. Die erhöhte Proliferationsrate in der subventrikulären aber nicht in der ventrikulären Zone zu einem späten Zeitpunkt der Differenzierungsphase (E14,5) deutet auf eine Verschiebung der Zellzyklusdynamik hin, die sich in einer verlängerten Transition der proliferativen neuronalen Stammzellen zu dopaminergen Vorläufern äußert (Abb.1). Die FGF-Familie umfasst, einschließlich des FGF-2, 22 Familienmitglieder, die viele Funktionen während der Entwicklung und bei der Homöostase des adulten Systems teilen. Um eine mögliche Kompensation des FGF-2 Verlustes durch andere Familienmitglieder abzuklären, wurden die mRNA-Level anderer Mitglieder der FGF-Familie in den FGF-2 defizienten Mutanten untersucht und unverändert vorgefunden. Da dieses eine mögliche Kompensation auf Proteinebene noch nicht ausschließt, wurde eine biochemische Analyse der Aktivierung der ERK1/2, Akt und Wnt/ β -catenin Signalwege im embryonalen ventralen Mittelhirn studiert. Der Vergleich FGF-2 defizienter Mäuse mit den Wildtyp-Tieren zeigte eine normale Aktivierung dieses klassischen FGF-Signalweges, der über die Membran-ständigen FGF-Rezeptoren (FGFR) vermittelt wird und

mit proliferativen Prozessen im Zusammenhang steht. In Übereinstimmung dazu wurde in embryonalen Stadien eine Akkumulation des FGFR1 im Zellkern der Zellen des ventralen Mittelhirns der FGF-2-defizienten Mäuse vorgefunden. Dies deutet auf eine verstärkte Aktivierung eines alternativen FGF-Signalweges hin, des Integrativen Nukleären FGFR1 Signalweges (INFS), welcher mit neuronaler Differenzierung in Verbindung gebracht wurde. Darüber hinaus wurde ein neuer interaktiver Mechanismus zwischen INFS und Nurr1, einem essentiellen integrativen Transkriptionsfaktor in der dopaminergen Differenzierung, identifiziert und charakterisiert. Dazu wurde biochemisch gezeigt, dass die beiden Proteine in Zellen des ventralen Mittelhirns endogen interagieren. Wir konnten auch zeigen, dass die Anwesenheit von Nurr1 die Dynamik des FGFR1 in Richtung Transkription begünstigt und dass beide Proteine die Transkription eines Schlüsselgens für den dopaminergen Phänotyp, der Tyrosinhydroxylase, kooperativ steuern.

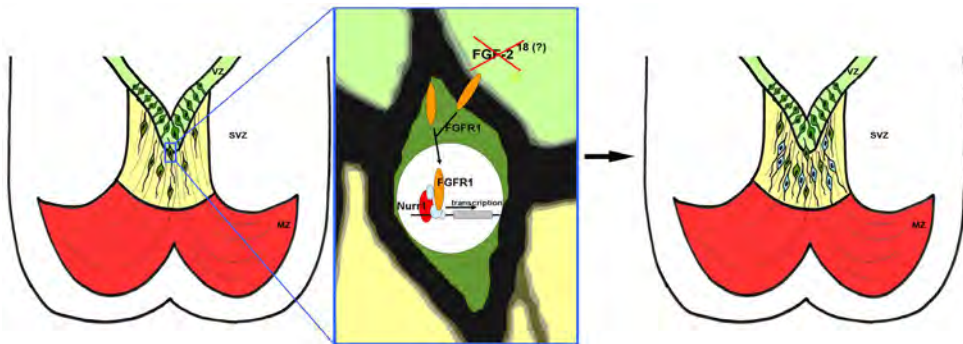


Abb. 1: Links: Die Proliferation der neuronalen Stammzellen findet in der ventrikulären Zone (vz, grün) statt. Während der Neurogenese verlassen die Stammzellen den Zyklus und wandern ventral in die subventrikuläre Zone (svz, gelb) aus. Hier differenzieren die postmitotischen Vorläufer kontinuierlich zu dopaminergen Neuronen, während sie weiterhin ihre Migration in die ventral liegende Mantelzone (mz, rot) fortsetzen. Mitte: Beim Verlust von FGF-2 kommt es zur Akkumulation des FGFR1 im Zellkern der Zellen des ventralen Mittelhirns, was zuvor in Zusammenhang mit neuronaler Differenzierung gebracht wurde. Dort interagiert der FGFR1 mit dem Transkriptionsfaktor Nurr1, der die Expression der dopaminergen Gene steuert. Dadurch wird vermutlich die Differenzierung in dopaminerge Neurone gelenkt. Rechts: Dies äußert sich in einer verstärkten Neurogenese im ventralen Mittelhirn zu einem späten Zeitpunkt der Differenzierungsphase.

Zusätzlich fanden wir heraus, dass der Verlust von FGF-2 in der Reduktion des ontogenetischen Zelltodes in der Substantia nigra resultiert. Da bei diesem natürlichen Prozess die „falsch“-projizierenden Neurone absterben sollen, könnte vermutlich eine inadäquate Innervation des Vorderhirns vorliegen. Dies wurde in explantierten organotypischen Co-Kulturen aus ventralem Mittelhirn sowie Vorderhirn untersucht. Eine veränderte Bildung des nigrostriatalen Traktes konnte tatsächlich bei Abwesenheit von FGF-2 nachgewiesen werden; dabei wurden längere Fasern in den reinen FGF-defizienten Co-Kulturen festgestellt. Die heterogenen Co-Kulturen, in denen FGF-2 im Vorderhirn oder Mittelhirn fehlte, zeigten breitere, diffuse Trakte im Vergleich zu dem schmaleren Trakt der reinen Wildtyp-Co-Kulturen. Es scheint, dass das komplexe Zusammenspiel des FGF-2 aus dem Vorder- und Mittelhirn notwendig ist, um einen adäquaten Innervationsverlauf zum Zielgewebe sicherzustellen.

Diese Befunde unterstreichen die multifunktionale Rolle von FGF-2 während der Entwicklung des zentralen Nervensystems und bieten neue detaillierte Einblicke in die dynamischen molekularen und physiologischen Prozesse während der Entwicklung der dopaminergen Neurone im ventralen Mittelhirn.

Baron O., Förthmann B., Lee Y.W., Stachowiak E.K., Ratzka A., Grothe C., Claus P*., Stachowiak M.K.* "Cooperation of nuclear FGFR1 and Nurr1 offers a new interactive mechanism in postmitotic development of mesencephalic

dopaminergic neurons". *J Biol Chem.*, 2012; 287:19827-40. *Corresponding authors contributed equally

Ratzka A.*, Baron O.*, Stachowiak M.K., Grothe C. "FGF-2 regulates dopaminergic neuron development in vivo". *J Neurochem.*, 2012; 122: 94-105. *authors contributed equally

Baron O., Ratzka A., Grothe C. "FGF-2 regulates adequate nigrostriatal pathway formation in mice". *J Comp Neurol.*, 2012; 520:3949-61

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Stachowiak, Michal (Prof., PhD), State University New York, Buffalo; Förderung: DFG-Normalverfahren (GR 857/23-1)

Weitere Forschungsprojekte

Etablierung Polysialinsäure-basierter Gerüste als Nervenimplantate

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

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

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

Biohybride Nerveninterponate zur Steigerung der peripheren Nervenregeneration

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

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

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

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

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

Entwicklung eines „intelligenten“ Nerveninterponates

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

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

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

Originalpublikationen

Baron O, Förthmann B, Lee YW, Terranova C, Ratzka A, Stachowiak EK, Grothe C, Claus P, Stachowiak MK. Cooperation of nuclear fibroblast growth factor receptor 1 and Nurr1 offers new interactive mechanism in postmitotic development of mesencephalic dopaminergic neurons. *J Biol Chem*; 2012;287(24):19827-19840

Baron O, Ratzka A, Grothe C. Fibroblast growth factor 2 regulates adequate nigrostriatal pathway formation in mice. *J Comp Neurol*; 2012;520(17):3949-3961

Bosio Y, Berto G, Camera P, Bianchi F, Ambrogio C, Claus P, Di Cunto F. PPP4R2 regulates neuronal cell differentiation and survival, functionally cooperating with SMN. *Eur J Cell Biol*; 2012;91(8):662-674

Förthmann B, Binkmann H, Ratzka A, Stachowiak MK, Grothe C, Claus P. Immobile survival of motoneuron (SMN) protein stored in Cajal bodies can be mobilized by protein interactions. *Cell Mol Life Sci*; 2013;1-14

Hensel N, Ratzka A, Brinkmann H, Klimaschewski L, Grothe C, Claus P. Analysis of the fibroblast growth factor system reveals alterations in a mouse model of spinal muscular atrophy. *PLoS One*; 2012;7(2):e31202

Irschick R, Trost T, Karp G, Hausott B, Auer M, Claus P, Klimaschewski L. Sorting of the FGF receptor 1 in a human glioma cell line. *Histochem Cell Biol*; 2013;139(1):135-148

Klein A, Lane EL, Dunnett SB. Brain repair in a unilateral rat model of Huntington's disease: new insights into impairments and restoration of forelimb movement patterns. *Cell Transplant*; 2012;DOI: 10.3727/096368912X657918

Klein A, Sacrey LA, Whishaw IQ, Dunnett SB. The use of rodent skilled reaching as a translational model for investigating brain damage and disease. *Neurosci Biobehav Rev*; 2012;36(3):1030-1042

Lee YW, Terranova C, Birkaya B, Narla S, Kehoe D, Parikh A, Dong S, Ratzka A, Brinkmann H, Aletta JM, Tzanakakis ES, Stachowiak EK, Claus P, Stachowiak MK. A novel nuclear FGF Receptor-1 partnership with retinoid and Nur receptors during developmental gene programming of embryonic stem cells. *J Cell Biochem*; 2012;113(9):2920-2936

Mensching L, Börger AK, Wang X, Charalambous P, Unsicker K, Haastert-Talini K. Local substitution of GDF-15 improves axonal and sensory recovery after peripheral nerve injury. *Cell Tissue Res*; 2012;350(2):225-238

Rath A, Klein A, Papazoglou A, Pruszek J, Garcia J, Krause M, Maciaczyk J, Dunnett SB, Nikkiah G. Survival and Functional Restoration of Human Fetal Ventral Mesencephalon Following Transplantation in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Cell Transplant*; 2012;DOI: 10.3727/096368912X654984

Ratzka A, Baron O, Stachowiak MK, Grothe C. Fibroblast growth factor 2 regulates dopaminergic neuron development in vivo. *J Neurochem*; 2012;122(1):94-105

Thau N, Jungnickel J, Knippenberg S, Ratzka A, Dengler R, Petri S, Grothe C. Prolonged survival and milder impairment of motor function in the SOD1 ALS mouse model devoid of fibroblast growth factor 2. *Neurobiol Dis*; 2012;47(2):248-257

Übersichtsarbeiten

Claus P. Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie. *Klin Neurophysiol*; 2012;43(3):203-205

Grothe C, Haastert-Talini K, Freier T, Navarro X, Dahlin LB, Salgado A, Rochkind S, Shahar A, Pinto LF, Hildebrandt M, Geuna S. BIO-HYBRID - Biohybrid templates for peripheral nerve regeneration. *J Peripher Nerv Syst*; 2012;17(2):220-222

Klein A, Whishaw IQ. Skilled motor control for the preclinical assessment of functional deficits and recovery following nigral and striatal cell transplantation. *Prog Brain Res*; 2012;200:279-301

Trueman RC, Klein A, Lindgren HS, Lelos MJ, Dunnett SB. Repair of the CNS Using Endogenous and Transplanted Neural Stem Cells. *Curr Top Behav Neurosci*; 2012;DOI: 10.1007/7854_2012_223

Buchbeiträge, Monografien

Haastert-Talini K. Culture and proliferation of highly purified adult Schwann cells from rat, dog, and man. In: *United States*; 2012. S. 189-200

Abstracts

2012 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Rayes, Sarah al (Dr. med.): Modulation Aktin-regulierender Signalkaskaden in einem Modell der Spinalen Muskelatrophie (SMA).

Bachelor

Jabali, Ammar (B. Sc. Biol.): Molekulare Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie - die Rolle der Phosphorylierung des SMN-Proteins.

Stipendien

Baron, Olga (Dr. rer. nat.): Reiestipendium der GlaxoSmithKline-Stiftung.

Förthmann, Benjamin (Dipl.-Biochem.): Reiestipendium der GlaxoSmithKline-Stiftung.

Förthmann, Benjamin (Dipl.-Biochem.): Reiestipendium der Initiative SMA.

Rumpel, Regina (Tierärztin): Reiestipendium der GlaxoSmithKline-Stiftung.

Wissenschaftspreise

Claus, Peter (Prof. Dr.): Felix-Jerusalem-Preis für neuromuskuläre Erkrankungen (1. Preis des Felix-Jerusalem-Preises der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.) 2012

Baron, Olga (Dr. rer. nat.): Förderpreis Tiermedizin der KURT-ALTEN-STIFTUNG.

Förthmann, Benjamin (Dipl.-Biochem.): Best Poster Award, 5th Graduate School Day of the Center for Systems Neuroscience (ZSN) Hannover within the Hannover Graduate School for Veterinary Pathobiology, Neuroinfectiology and Translational Medicine (HGNI).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Grothe, Claudia (Prof. Dr.): Vorsitzender im Kuratorium der Stiftung Sibylle Assmus; gutachterliche Tätigkeiten für die DFG und andere Organisationen der Forschungsförderung; Gutachter für diverse Fachjournale.

Claus, Peter (Prof. Dr.): Gutachter für die DFG und andere Organisationen der Forschungsförderung; gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachjournale; Mitglied in wissenschaftlichen Beiräten von Patientenorganisationen.

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

Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie

■ Direktor: Prof. Dr. Ernst Ungewickell

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

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses des Instituts stehen

- 1) Funktion von Clathrin und Adaptoren bei der Erzeugung von Membrankrümmungen;
- 2) Charakterisierung von Clathrinnetzwerken auf Oberflächen und Entwicklung nanobiotechnologischer Applikationen;
- 3) Funktion von Membrandomänen beim Transport von MHC-Proteinen und bei der Antigenpräsentation;
- 4) Aufklärung der Funktion von Clathrin und Adaptoren bei der Phagozytose;
- 5) Beeinflussung der in vivo stattfindenden Umbauprozesse der extrazellulären Matrix in Abhängigkeit der lokal einwirkenden mechanischen Stimuli;
- 6) Identifikation, Lokalisation und Funktion von Amphiphysin 2 (Bin 1) in der Niere.

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

Forschungsprojekte

Rekrutierung von B-Zellrezeptor und invariante Kette-MHC II in eine gemeinsame Membrandomäne

Im Immunsystem spielen B-Lymphozyten für die antikörpervermittelte Immunantwort eine zentrale Rolle: jeder B-Lymphozyt exprimiert auf der Zelloberfläche membranverankerte Antikörpermoleküle von genau einer Spezifität, sogenannte B-Zellrezeptoren (BCR). Diese Rezeptoren binden sehr selektiv Antigene und transportieren diese durch Endozytose in lysosomale Kompartimente. Dort werden Antigene schnell abgebaut und gelangen in Form von kurzen Fragmenten auf sogenannte Präsentationsmoleküle (MHC II). MHC II-Moleküle bringen die Antigenfragmente zurück zur Zelloberfläche und präsentieren sie dort spezifischen T-Helfer-Zellen. Dieser Vorgang ist essentiell für die Produktion großer Mengen antigenspezifischer, löslicher Antikörpermoleküle im weiteren Verlauf der adaptiven Immunreaktion.

Obwohl bereits viele Einzelheiten dieser unter dem Begriff Antigenprozessierung zusammengefassten Vorgänge aufgeklärt sind, ist noch nicht bekannt, wo und wie sich BCR und MHC II-Moleküle im B-Lymphozyten treffen. Ein erster Hinweis ergab sich aus der Beobachtung, dass nur polyvalente oder membrangebundene Antigene von B-Zellen effektiv prozessiert und auf MHC II präsentiert werden. Polyvalente Antigene bewirken eine Oligomerisierung von BCR und dessen Assoziation mit kompakten, cholesterin- und sphingolipidreichen Bereichen der Plasmamembran, sogenannten Membrandomänen oder „lipid rafts“. Frühere Arbeiten unseres Labors haben gezeigt, dass auch MHC II-Moleküle bereits vor ihrer Beladung mit solchen Membrandomänen assoziieren können und dafür ein MHC II-gebundenes Chaperon, die invariante Kette, wichtig ist. Deshalb lag der Verdacht nahe, dass sich BCR-Antigen-Komplexe und invariante Kette-MHC II Moleküle in einer gemeinsamen Membrandomäne bereits an der Zelloberfläche treffen und dann gemeinsam zu lysosomalen Kompartimenten transportiert werden.

Wir haben diese Hypothese in einem Modellsystem mit polyklonalen anti-BCR Antikörpern (anstelle von polyvalentem Antigen) mit Hilfe von konfokaler Lasermikroskopie getestet und herausgefunden, dass für eine effektive

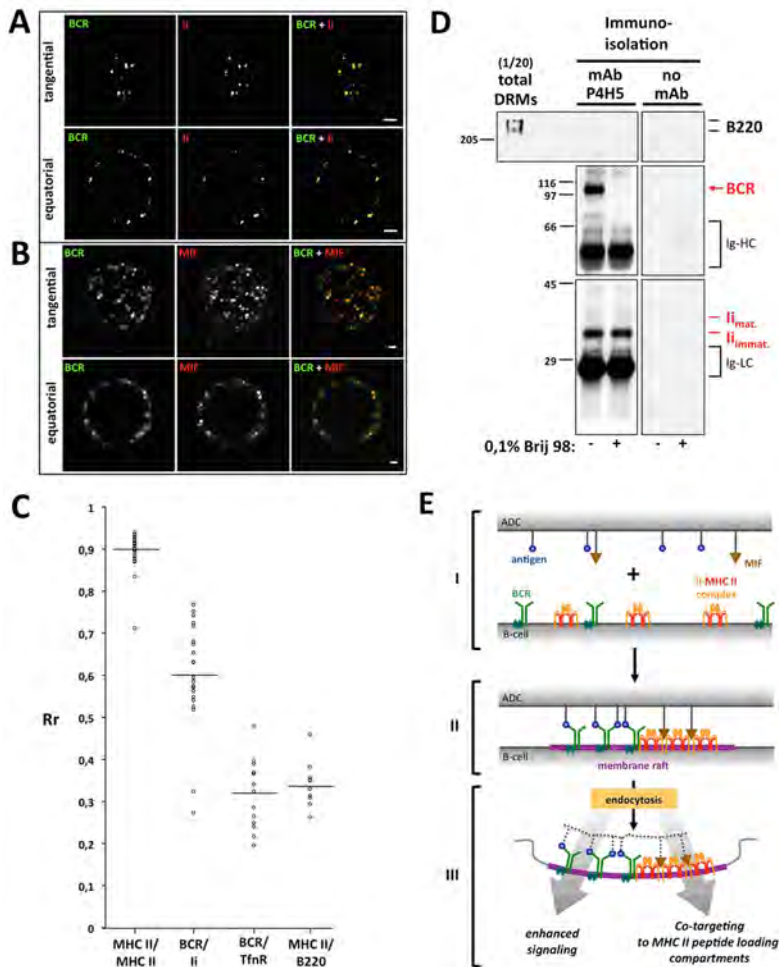


Abb. 1A und B: Co-Lokalisationsanalyse von B-Zellrezeptor (BCR, grün) und invarianter Kette-MHC II (li, rot, A) oder des Zytokins "Migrations-inhibierender Faktor" (MIF, ein Ligand von invarianter Kette, rot, B) nach Antikörper-mediierter Oligomerisierung auf der Zelloberfläche der Maus B-Lymphomlinie NHHT-39. Abgebildet sind jeweils tangentiale und eine äquatoriale konfokale Schnitte (~600 nm Dicke) durch NHHT-39 Zellen in verschiedenen Fluoreszenzkanälen (Grauwerte) und eine Überlagerung der Kanalbilder (rechts, Farbe). Maßstab: 2,5 μ m (A); 1 μ m (B). **Abb. C:** Statistische Auswertung tangentialer konfokaler Schnitte mit der Erweiterung JaCoP des Programms ImageJ. Aus jeweils 10-20 tangentialen konfokalen Schnitten wurden die Pearson Korrelationskoeffizienten berechnet und in Form einer Punktwolke dargestellt. MHC II/MHC II: 100 % Kontrolle (Antikörper gegen alpha- und beta-Untereinheit von MHC II); BCR/li: Co-Lokalisation von BCR und invarianter Kette nach Antikörper-induzierter Oligomerisierung (siehe Abb. A); BCR/TfnR: Co-Lokalisation von BCR und Transferrinrezeptor nach Antikörper-induzierter Oligomerisierung; MHC II/B220: Co-Lokalisation von MHC II und CD45 (B220) nach Antikörper-induzierter Oligomerisierung. **Abb. D:** Immunisolierung von invariante Kette enthaltenen Detergenz-resistenten Membranen (DRMs). Aus einer Membranpräparation von NHHT-39 Zellen mit oligomerisiertem BCR wurden durch kontrollierte Extraktion mit Brij 98 DRMs präpariert und einer Immunisolierung mit dem monoklonalen Antikörper P4H5 (anti-invariante Kette, li) unterzogen. Ein Kontrollansatz wurde mit Matrix ohne Antikörper behandelt (rechts). Alle Matrices wurden ausgiebig gewaschen mit Puffer ohne (jeweils links) oder mit 0,1 % Brij 98 (jeweils rechts). Die Eluate wurden dann auf B220 (oben), BCR (Mitte) und invariante Kette (li, unten) im Westernblot untersucht. Das Fehlen von B220 in den Eluaten zeigt die Spezifität der Immunisolierung (oben). Nur in Abwesenheit von Detergenz im Waschpuffer wird BCR mit invarianter Kette co-isoliert, was auf die hohe Detergenzsensitivität der gemeinsamen Membrandomäne hindeutet. **Abb. E:** Hypothetisches Modell zur Bildung einer gemeinsamen Membrandomäne von BCR und invariante Kette-MHC II. ADC, „antigen-decorated cell“; Zelle, auf deren Oberfläche Antigen (via Fc oder Komplementrezeptoren) und MIF (via CXCR2 oder CXCR4) gebunden vorliegen.

Co-Lokalisation von oligomerisiertem BCR und invarianter Kette-MHC II auf der Zelloberfläche deren Oligomerisierung nötig ist. Dies konnte experimentell entweder durch polyklonale Sekundäntikörper oder durch Zugabe und Quervernetzung von MIF- einem invariante Kette bindenden Zytokin- induziert werden (Abb. A-B). Die statistische Analyse der Co-Lokalisationsdaten ergab eine partielle Co-Lokalisation von oligomerisiertem BCR und invarianter Kette-MHC II (Pearson-Koeffizient $R_r = 0,6 \pm 0,13$), während eine 100 % Kontrolle (Untereinheiten eines Proteins) einen Koeffizienten von $0,9 \pm 0,05$ und negative Kontrollen R_r -Werte um $0,3 \pm 0,8$ in unserem Modellsystem lieferten (Abb. C). Es ist uns außerdem gelungen, ein biochemisches Äquivalent dieser Membrandomäne aus einer Maus B-Lymphomlinie zu isolieren und wir konnten durch Immunisolationsexperimente zeigen, dass sowohl oligomerisierter BCR als auch oligomerisierte invariante Kette-MHC II spezifisch in der selben Membrandomäne vorhanden sind (Abb. D). Funktionell schlägt sich eine Co-Rekrutierung von invarianter Kette-MHC II und BCR in einer gemeinsamen Endozytose und einer Verstärkung der für BCR-vermittelte Signalprozesse typischen Tyrosinphosphorylierung nieder. Unsere Daten unterstützen ein Modell, bei dem polyvalentes oder membrangebundenes Antigen und MIF eine Oligomerisierung von BCR und invarianter Kette-MHC II auf der Oberfläche von B-Lymphozyten induzieren. Dadurch bildet sich eine Membrandomäne aus BCR-Antigen und MIF-gebundener invarianter Kette-MHC II, was zu verstärkter Signalübertragung und zur Co-Endozytose der Komponenten zu lysosomalen Kompartimenten führt (Abb. E).

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

Weitere Forschungsprojekte

Molekularer Mechanismus der Fc-Rezeptor-vermittelten Phagozytose in Makrophagen

■ Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr.rer.nat.)

Zellbiologie von alpha- und beta-Herpesviren

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

Zellbiologie des Einheilens kardiovaskulärer Implantate aus biologischen Materialien mit einer transienten Unterstützung durch ein degradierbares Gitter aus der Magnesiumlegierung LA63 eingesetzt in mehreren Großtiermodellen

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr.med.); Kooperationspartner: Schilling, Tobias (Dr.med.), Haverich, Axel (Prof. Dr.med.), HTTG; Förderung: DFG (SFB599 - Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen)

Ultrastrukturelle Untersuchung der Myelopoese bei Patienten mit einer durch eine definierte monogene Mutation ausgelösten schweren Neutropenie

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr.med.); Kooperationspartner: Boztug, Kaan (Prof. Dr.med.), CeMM Forschungsinstitut für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Wien; Klein, Christoph (Prof. Dr.med. Dr.sci.nat.), Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München; Förderung: BMBF

Funktionelle und strukturelle Charakterisierung 2-dimensionaler Clathringitter auf Festphasen

■ Projektleitung: Dannhauser, Philip (Dr. rer. nat.), Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schaap, Iwan (Dr.), Universität Göttingen; Berninghausen, Otto (Dr.), Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Entwicklung, Struktur, Funktion und Pathologie der Niere: Multiple Rollen für Bin 1 (Amphiphysin 2)

■ Projektleitung: Groos, Stephanie (Dr.med.); Beteiligte Wissenschaftler: Bargsten, Anna (Ärztin), Dannhauser, Philip (Dr.rer.nat.), Wittrock, Inga Mayte (Ärztin); Förderung: StrucMed, MHH

Modulation der Membrandomänenassoziation und Endozytose von MHC I durch Oligomerisierung

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

Extraktion ähnlicher Gruppen detergenzresistenter Membranen durch unterschiedliche Detergenzien

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

Funktionelle Untersuchungen zu den Eigenschaften rekombinant-exprimierter AP2 Adapterkomplexe auf Liposomen

■ Projektleitung: Ernst Ungewickell (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Owen, David (Prof. Dr.), University of Cambridge, Großbritannien; Traub, Linton (Prof. Dr.), University of Pittsburgh, USA; Hönig, Stefan (Prof. Dr.), Universität Köln

Originalpublikationen

Alten L, Schuster-Gossler K, Beckers A, Groos S, Ulmer B, Hegermann J, Ochs M, Gossler A. Differential regulation of node formation, nodal ciliogenesis and cilia positioning by Noto and Foxj1. *Development*; 2012;139(7):1276-1284

Borst EM, Kleine-Albers J, Gabaev I, Babic M, Wagner K, Binz A, Degenhardt I, Kalesse M, Jonjic S, Bauerfeind R, Messerle M. The human cytomegalovirus UL51 protein is essential for viral genome cleavage-packaging and interacts with the terminase subunits pUL56 and pUL89. *J Virol*; 2013;87(3):1720-1732

Bosse JB, Bauerfeind R, Popilka L, Marciniowski L, Taeglich M, Jung C, Striebinger H, von Einem J, Gaul U, Walther P, Koszinowski UH, Ruzsics Z. A beta-herpesvirus with fluorescent capsids to study transport in living cells. *PLoS One*; 2012;7(7):e40585

Dannhauser PN, Ungewickell EJ. Reconstitution of clathrin-coated bud and vesicle formation with minimal components. *Nat Cell Biol*; 2012;14(6):634-639

Deblitz B, Gutenbrunner C, Niehues C, Brandes G. Analyse von Einflussfaktoren auf die Rehabilitation von Endometriose-Patientinnen. *Phys Rehab Kur Med*; 2012;22(4):207-213

Klockgether J, Miethke N, Kubesch P, Bohn YS, Brockhausen I, Cramer N, Eberl L, Greipel J, Herrmann C, Herrmann S, Horatzek S, Lingner M, Luciano L, Salunkhe P, Schomburg D, Wehsling M, Wiehlmann L, Davenport CF, Tümmler B. Intracolon diversity of the *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis airway isolates TBCF10839 and TBCF121838: distinct signatures of transcriptome, proteome, metabolome, adherence and pathogenicity despite an almost identical genome sequence. *Environ Microbiol*; 2013;15(1):191-210

Kupka T, Groos S, Matthies HK, Behrends M. Using Gigapixel Technology for a Cell Biology E-Learning Module. *Biomed Tech (Berl)*; 2012;DOI: 10.1515/bmt-2012-4411

Minol JP, Baraki H, Akhyari P, Bagaev E, Suprunov M, Brandes G, Bara C, Hort W, Hurschler C, Sigler M, Haverich A, Lichtenberg A. Tracheal cartilage - evaluating the potential of a novel

biomaterial for reconstructive cardiovascular procedures. *J Tissue Eng Regen Med*; 2012;DOI: 10.1002/term.1585

Nagel CH, Döhner K, Binz A, Bauerfeind R, Sodeik B. Improper tagging of the non-essential small capsid protein VP26 impairs nuclear capsid egress of herpes simplex virus. *PLoS One*; 2012;7(8):e44177

Otte A, Göhring G, Steinemann D, Schlegelberger B, Groos S, Länger F, Kreipe HH, Schambach A, Neumann T, Hillemanns P, Park-Simon TW, Hass R. A tumor-derived population (SCCOHT-1) as cellular model for a small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type. *Int J Oncol*; 2012;41(2):765-775

Sandbaumhüter M, Döhner K, Schipke J, Binz A, Pohlmann A, Sodeik B, Bauerfeind R. Cytosolic herpes simplex virus capsids not only require binding inner tegument protein pUL36 but also pUL37 for active transport prior to secondary envelopment. *Cell Microbiol*; 2013;15(2):248-269

Schipke J, Pohlmann A, Diestel R, Binz A, Rudolph K, Nagel CH, Bauerfeind R, Sodeik B. The C terminus of the large tegument protein pUL36 contains multiple capsid binding sites that function differently during assembly and cell entry of herpes simplex virus. *J Virol*; 2012;86(7):3682-3700

Stankov MV, Panayotova-Dimitrova D, Leverkus M, Vondran FW, Bauerfeind R, Binz A, Behrens GM. Autophagy inhibition due to thymidine analogues as novel mechanism leading to hepatocyte dysfunction and lipid accumulation. *AIDS*; 2012;26(16):1995-2006

Weinhold B, Sellmeier M, Schaper W, Blume L, Philippens B, Kats E, Bernard U, Galuska SP, Geyer H, Geyer R, Worthmann K, Schiffer M, Groos S, Gerardy-Schahn R, Münster-Kühnel AK. Deficits in Sialylation Impair Podocyte Maturation. *J Am Soc Nephrol*; 2012;23(8):1319-1328

Abstracts

2012 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Schulze, Saskia (Dr. med.): Antigenpräsentation durch Epithelzellen des Dünndarms: Lokalisation von MHC-Klasse-II und seinen Kofaktoren in Membrankompartimenten und Membranmikrodomänen.

Patente

Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.); Dannhauser, Philip (Dr. rer. nat.): Coated devices and methods for coating (EP12154004.1, angemeldet am 6.2.2012).

Institut für Molekular- und Zellphysiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Bernhard Brenner

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

Forschungsprofil

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

Die Relevanz dieser Motorproteine wird durch eine Vielzahl von Erkrankungen verdeutlicht, die auf Veränderungen in den Motorproteinen selbst oder assoziierten Proteinen beruhen. Beispiele sind die Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie (FHC oder HCM), degenerative Erkrankungen der Motoneurone, die Alzheimer-Demenz oder die Metastasierung von Tumoren.

Ein Schwerpunkt unserer Forschung ist aufzuklären, wie Mutationen in Motorproteinen deren molekulare Funktionsprinzipien verändern und zum Krankheitsbild der familiären hypertrophen Kardiomyopathie führen können. Die Aufklärung der direkten funktionellen Auswirkungen solcher FHC-assoziierten Mutationen kann einerseits Ansatzpunkte für korrigierende pharmakologische Beeinflussung der primären Funktionsstörungen und des resultierenden Krankheitsbildes eröffnen, andererseits erlauben die direkten funktionellen Auswirkungen solcher Mutationen Einblick in die molekularen Funktionsprinzipien der Motorproteine.

Bisher waren wir für unsere Untersuchungen zur familiären hypertrophen Kardiomyopathie auf skelettmuskuläre Biopsien und Myokardproben aus Myektomien oder aus Transplantaten betroffener FHC-Patienten angewiesen. Um von solchen Proben unabhängiger zu werden und auch longitudinale Studien zur Pathogenese der FHC angehen zu können, oder auch Mutationen untersuchen zu können, für die wir keinen Zugang zu Patientenproben haben, etablieren wir derzeit drei Ansätze. Einerseits die Expression von Kopfdomänen des kardialen Myosins in C2C12 Myotuben, andererseits die Differenzierung von Kardiomyozyten aus induzierten pluripotenten Stammzellen, die aus Hautfibroblasten betroffener Patienten generiert werden, und schließlich drittens die Entwicklung eines Großtiermodells (Schwein), das erlaubt, die Entwicklung des Phänotyps der familiären hypertrophen Kardiomyopathie im Detail zu verfolgen.

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

Forschungsprojekte

Zelluläre Verteilungsmechanismen des mit der Alzheimer-Krankheit assoziierten Tau Proteins

Tau is a structural microtubule-associated protein (MAP) which is located predominantly in the axons of neurons where it supports assembly and stabilization of microtubules. In many neurodegenerative diseases like Alzheimer disease Tau protein is highly expressed, mislocated to the somatodendritic compartment, and forms pathological aggregates (paired helical filaments, PHF). It was found that overexpression of Tau in axons inhibits anterograde vesicle and organelle transport, and interferes in vitro with kinesin and dynein motile functions. However, despite this interference with microtubule-dependent and motor-driven transport Tau protein is still able to disperse along axons. This led to the proposal of different mechanisms, and their combinations, for physiological distribution of tau in cells: co-transport with short microtubule-fragments along microtubules, kinesin-driven transport, and Tau diffusion in the cytoplasm. As some members of the microtubule-dependent kinesin motors family as well as the dynein/dynactin complex were shown to exhibit one-dimensional Brownian motion along MTs, we hypothesized that diffusive behaviour along their microtubule tracks could also be relevant for Tau.

We used single molecule Total Internal Reflection Fluorescence (TIRF) microscopy to probe for diffusion of individual fluorescently labelled Tau molecules along microtubules (Figure 1). This allowed us to avoid the problem that microtubule-dependent diffusion could be masked by excess of labelled Tau in solution that might occur in in vivo overexpression experiments.

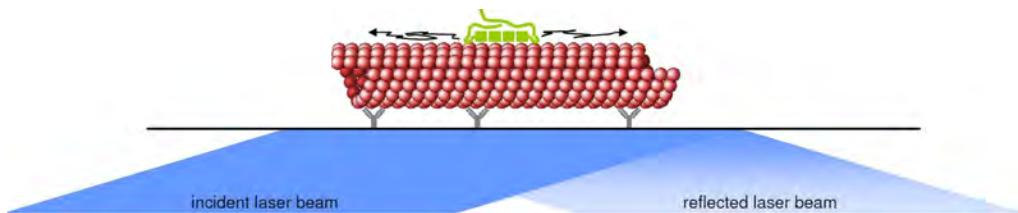


Abb. 1: FIGURE 1. Total Internal Reflection Fluorescence Microscopy assay of individual fluorescently labelled Tau molecules (green) diffusing along antibody (black) bound microtubules (red).

We found that about half of the individually detected Tau molecules moved bi-directionally along microtubules over distances up to several micrometers (Figure 2). Diffusion parameters such as diffusion coefficient, interaction time, and scanned microtubule length did not change with Tau concentration. Tau binding and diffusion along the microtubule lattice, however, were sensitive to ionic strength and pH and drastically reduced upon enzymatic removal of the negatively charged carboxy termini of tubulin, the building blocks of microtubules. This suggests that Tau uses the C-terminus of tubulin as an interaction partner for diffusion along the microtubule lattice.

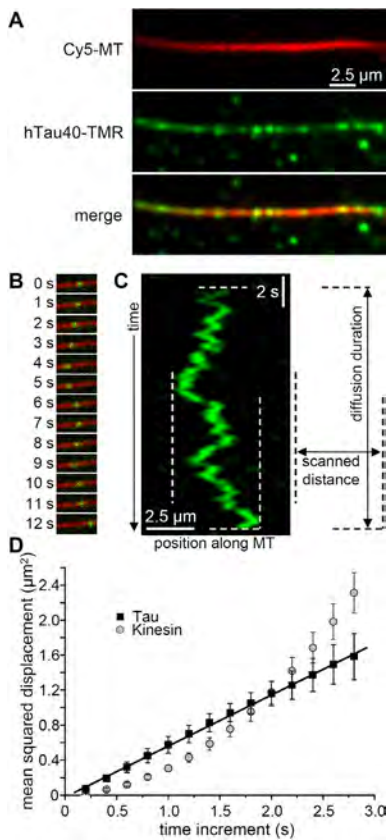


Abb. 2: FIGURE 2. Tau molecules diffuse along microtubules. (A) TIRF microscopy images of a Cy5 labelled microtubule (red) and TMR labelled Tau molecules (green). Tau shows clear colocalization and enrichment on Cy5 labelled microtubules. (B) Sequential frames of a TMR labelled Tau molecule (green) moving along an immobilized Cy5 labelled microtubule (red) in the absence of ATP. Time intervals as indicated. (C) Kymograph of the movement of the Tau molecule shown in B. Horizontal dashed lines indicate start and end of diffusive interaction, respectively. The extreme positions along the microtubule reached during this diffusive encounter of ~ 15 s are depicted as vertical dashed lines. (D) Mean squared displacement $\langle x^2 \rangle$ of the same Tau molecule (black squares) plotted against time increment, i.e. different time intervals over which displacement was determined. Data fitted by a linear regression (black line) to the equation $\langle x^2 \rangle = 2Dt$ yield a diffusion coefficient D of $\sim 0.3 \mu\text{m}^2/\text{s}$. As an example for directed motion the gray circles depict data derived from a single kinesin-1 molecule moving linearly along a microtubule with a speed of $\sim 0.5 \mu\text{m}/\text{s}$ in the presence of 1 mM ATP. Error bars represent the SEM of the squared displacement values.

We propose one-dimensional Tau diffusion guided by the microtubule lattice as one possible additional mechanism for Tau distribution. By such one-dimensional microtubule lattice diffusion, Tau could be guided to both microtubule ends, i.e. the sites where Tau is needed during microtubule polymerisation, independently of directed motor-dependent transport. This could be important especially in conditions where active transport along microtubules might be compromised.

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

Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesc (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Bauersachs, Johann (Prof. Dr.), Klinik f. Kardiologie und Angiologie, MHH; Thum, Thomas (Prof. Dr.), IFB-Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH; Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.), Inst. f. Humangenetik, MHH; Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr.), Inst. f. Humangenetik, MHH; McKenna, William (Prof. Dr.), The Heart Hospital, Univ. College London, UK; Förderung: DFG

Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie: Genotypisierung und Charakterisierung des molekularen

Phänotyps durch Untersuchungen an Myektomieproben

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Thum, Thomas (Prof. Dr.), IFB-Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesc (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Dos Remedios, Christobal (Prof. Dr.), Univ. Sydney, AUS; Fokstuen, Siv (Dr.), Centre Médical Universitaire, Genf, CH; Förderung: DFG, StrucMed

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

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

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

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

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

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

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

■ Projektleitung: Montag, Judith (Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof. Dr.), Toxikologie, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesc (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Förderung: DFG, StrucMed

Analyse der molekularen Mechanismen der allelischen Imbalance bei FHC

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

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

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

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

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

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

■ Projektleitung: Amrute-Nayak, Mamta (Dr.); Förderung: HiLF

Kraftbeitrag und Molekülsteifheit im Verlauf des Myosin-Kraftschlages. Mikromechanische Messungen am individuellen Myosinmolekül mittels optischer Pinzette.

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

Molekulare Grundlage der Funktionsweise von Myosin 2

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

Charakterisierung der Motormechanik einzelner Dyneinmoleküle mit Hilfe der optischen Falle

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

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

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

3D Rekonstruktion der Motordomäne des muskulären Myosins in verschiedenen Zwischenzuständen der ATP-Hydrolyse

■ Projektleitung: Hodgkinson, Julie Lynne (Dr.); Kooperationspartner: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Molekular- u. Zellphysiologie, MHH; Morris, Edward (Dr.), The Institute of Cancer Research, London, UK

Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf mitotische Kinesinmoleküle

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Organische Chemie, LUH; Schmidt, Christoph F. (Prof. Dr.) III. Physikalisches Institut, Univ. Göttingen; Sasse, Florenz (Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: StrucMed

Klasse 1 Myosine als Regulatoren von Mikrotubulidynamik und Kinesinfunktion

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

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

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

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

■ Projektleitung: Endeward, Volker (Dr.); Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hedfalk, Kristina (Prof. Dr.), Dept. Chemistry Biochemistry, University of Göteborg, SW; Cartron, Jean-Pierre (Dr.), Centre National de la Transfusion Sanguine, INSERM, Paris, FR; Rojek, Aleksandra (Dr.), Dept. Anatomy, University of Aarhus, DK; Deen, Peter M.T. (Prof. Dr.), Dept. Physiology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, NL; Förderung: DFG

CO₂-Permeabilität künstlicher Lipid-Bilayer-Membranen

■ Projektleitung: Endeward, Volker (Dr.); Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Itel, Fabian, Dept. Chemie, Univ. Baser, Schweiz; Förderung: DFG

Mechanismus der Interaktion des Anionenaustauschers AE1 und der cytosolischen Carboanhydrase II

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

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

■ Projektleitung: Meißner, Joachim (Dr.); Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Scheibe, Renate (Dr.), Physiologische Chemie, MHH; Umeda, P.K. (Prof. Dr.), University of Alabama, Birmingham, USA; Chang, K.-C. (Prof. Dr.), Faculty of Medicine & Health Sciences, University of Nottingham, UK; Kubis, Hans-Peter (Dr.), School of Sport, Health and Exercise Sciences, University of Bangor, UK

Originalpublikationen

Brenner B, Hahn N, Hanke E, Matinmehr F, Scholz T, Steffen W, Kraft T. Mechanical and kinetic properties of beta-cardiac/slow skeletal muscle myosin. *J Muscle Res Cell Motil*; 2012;33(6):403-417

Endeward V. The rate of the deoxygenation reaction limits myoglobin- and hemoglobin-facilitated O₂ diffusion in cells. *J Appl Physiol*; 2012;112(9):1466-1473

Hinrichs MH, Jalal A, Brenner B, Mandelkow E, Kumar S, Scholz T. Tau protein diffuses along the microtubule lattice. *J Biol Chem*; 2012;287(46):38559-38568

Itel F, Al-Samir S, Oberg F, Chami M, Kumar M, Supuran CT, Deen PM, Meier W, Hedfalk K, Gros G, Endeward V. CO₂ permeability of cell membranes is regulated by membrane cholesterol and protein gas channels. *FASEB J*; 2012;26(12):5182-5191

Kumarswamy R, Lyon AR, Volkmann I, Mills AM, Bretthauer J, Pahuja A, Geers-Knörr C, Kraft T, Hajjar RJ, Macleod KT, Harding SE, Thum T. SERCA2a gene therapy restores microRNA-1 expression in heart failure via an Akt/FoxO3A-dependent pathway. *Eur Heart J*; 2012;33(9):1067-1075

Walter WJ, Koonce MP, Brenner B, Steffen W. Two independent switches regulate cytoplasmic dynein's processivity and directionality. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2012;109(14):5289-5293

Abstracts

2012 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Al-Samir Samer (Dr. rer. nat.): Mechanismen des CO₂- und HCO₃-Transports an Zellmembranen.

Bachelor

Jablonski J (B.Sc.): Direkte Beobachtung des ATP-Umsatzes am individuellen Myosinmolekül mittels TIRF-Mikroskopie.

Kestner M (B.Sc.): Einführung der V606M-Mutation in ein MYH7-Minigen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brenner, Bernhard (Prof. Dr.): Gutachter für diverse Forschungsförderungs-Institutionen, diverse Zeitschriften.

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

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

Scholz, Tim (Dr.): Gutachter für diverse Zeitschriften.

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

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

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

Institut für Neurophysiologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Christoph Fahlke bis zum 31.08.2012 z.Zt. kommissarisch Prof. Dr. B. Brenner**

Tel.: 0511/532-6396 • E-Mail: Brenner.Bernhard@MH-Hannover.de • www.mh-hannover.de/neurophysiologie.html

Forschungsprofil

Der Forschungsschwerpunkt des Instituts für Neurophysiologie liegt in der Untersuchung physiologischer Prozesse an erregbaren Zellen, den Nerven- und Muskelzellen. Wir erforschen auf zellulärer und molekularer Ebene die Mechanismen der Transport- und Signalvorgängen an biologischen Membranen und konzentrieren uns dabei auf ausgewählte Proteinfamilien der Membrantransportergruppe (Anionenkanäle und Transporter der CLC und SLC Familien sowie EAAT Glutamatttransporter), aber auch auf Serotoninrezeptorproteine der 5HT Familie. Die Forschung umfasst sowohl die Beschreibung der molekularen Pathomechanismen hereditärer Erkrankungen, die durch genetisch bedingte Veränderungen in diesen Membranproteinen verursacht werden, als auch die in vitro Charakterisierung von potenziell pharmakologisch wirksamen Substanzen, die gezielt die Funktion dieser Transporter und Rezeptoren beeinflussen. Die Kernkompetenzen des Instituts umfassen eine Vielzahl zellbiologischer, molekularbiologischer, proteinbiochemischer und elektrophysiologischer Methoden, aber auch die Anwendung bildgebender Verfahren, kombiniert mit einer quantitativen digitalen Bildbearbeitung und der Anwendung rechnergestützter Proteinstrukturberechnungen.

Forschungsprojekte

Chloridkanalfehlfunktionen durch krankheitsverursachende Mutationen

Eine der wichtigsten Eigenschaften biologischer Membranen ist die Fähigkeit, selektiv bestimmte Ionen und Moleküle passieren zu lassen, während andere Substanzen zurückgehalten werden. Diese Funktion wird von spezialisierten Membranproteinen, sogenannten Transportern oder Kanälen, übernommen. Proteine der CLC-Familie sind auf den Transport von negativ geladenen Anionen (z.B. Chloridionen) spezialisiert. Die Proteinfamilie beinhaltet eine Reihe von Isoformen, von denen die CLC-1 Kanäle in Muskelzellen exprimiert sind und unter Ruhebedingungen die elektrische Membranspannung stabilisieren. Die physiologische Bedeutung des Ionenkanals wird deutlich, wenn durch Mutationen im kodierenden CLCN1 Gen genetisch veränderte CLC-Proteine bestimmte Muskelerkrankungen (Myotonien) verursachen. Das Hauptsymptom der Myotonie ist eine erhöhte Muskelsteifigkeit, die insbesondere nach einer kraftvollen Kontraktion mit einer verzögerten Relaxation des Muskels einhergeht. Aber auch ein einfaches Beklopfen myotoner Muskeln kann bereits Kontraktionen auslösen, wodurch eine erhöhte Erregbarkeit der Muskelfasern gezeigt ist. Über 100 Mutationen im CLCN1 Gen sind bislang bekannt, die mit dieser Erkrankung einhergehen.

Wir identifizierten in 5 Myotonie-Patienten zwei bisher unbekannte Punktmutationen im CLCN1 Gen und untersuchten die krankheitsverursachenden Mechanismen der Veränderungen. Die Mutationen, C277R und C277Y, ersetzen ein konserviertes und zentral im CLC-Protein liegendes Cystein durch Arginin bzw. Tyrosin (Abb. 1).

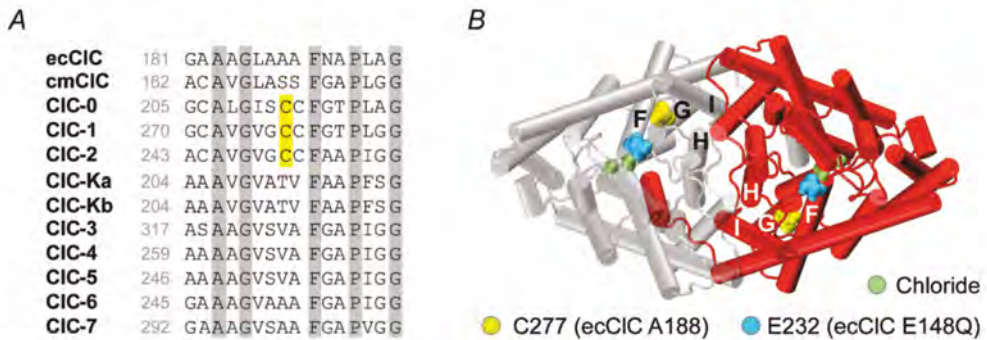


Abb. 1: Position der Aminosäure C277. A, Vergleich der Aminosäuresequenzen unterschiedlicher CIC Isoformen. Cystein 277 ist konserviert in den klassischen CIC Kanälen CIC-0, CIC-1 und CIC-2 aber nicht in den anderen CIC Isoformen. B, 3D Darstellung des bakteriellen CIC Transporters ecCIC (verändert nach Dutzler et al. 2002) von oben. Die zwei Untereinheiten des Dimers sind in rot und grau dargestellt. Die Position des Cysteins C277 (homolog zu Alanin A188 in ecCIC) ist gelb markiert. Die Chloridionen, gebunden an den drei Bindungsstellen im Protein, sind grün dargestellt. Das extrazelluläre Gate E232 ist in blau hervorgehoben.

Die funktionelle Bedeutung der Aminosäuresubstitution wurde mit Hilfe des Patch-Clamp-Verfahrens nach heterologer Expression von Wildtyp-Kanälen (WT) oder mutierten CIC-Kanälen in kultivierten HEK293T Zellen untersucht. Zellen mit mutierten CIC-1 Kanälen generieren nur bei starker Überexpression Stromamplituden, die denen von WT CIC-1 exprimierenden Zellen vergleichbar sind. Während WT-Kanäle bei hyperpolarisierenden Spannungssprüngen zunächst einen großen Strom zeigen, dem eine schnelle Deaktivierung folgt, reagieren Zellen mit mutierten C277R und C277Y-Kanälen auf den gleichen Spannungssprung mit einem inversen Schaltverhalten (Abb. 2).

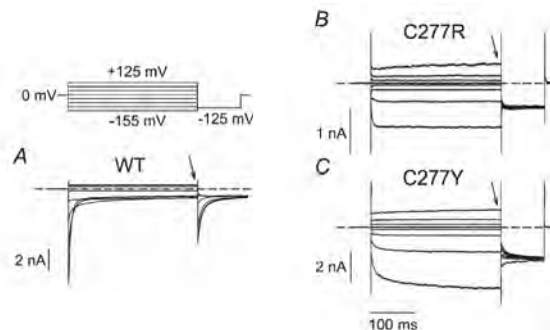


Abb.2:

Um die Ursache für die verringerte Stromamplitude der mutierten CIC-1 Kanäle zu bestimmen, haben wir eine Rauschanalyse durchgeführt. In einer solchen Analyse werden auf der Basis von Stromvarianzen, das so genannte Rauschen, die Einzelkanalamplitude und die Offenwahrscheinlichkeit bestimmt. Mit Hilfe der Rauschanalyse konnten wir zusätzlich zeigen, dass die maximale Offenwahrscheinlichkeit des mutierten C277Y Kanals sehr stark, um etwa 97% im Vergleich zum Wildtyp, reduziert ist (Abb. 3).

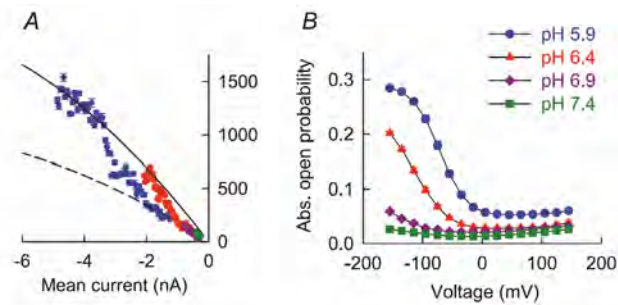


Abb. 3: Geringe maximale Offenwahrscheinlichkeit des mutierten C277Y hCIC-1 Kanals. A, Stromvarianz für C277Y, aufgetragen gegen die gemittelte Stromamplitude. Die Steigung der angepassten Kurven am Achsenursprung ist proportional zur Einzelkanalamplitude. B, Spannungsabhängigkeit der absoluten Offenwahrscheinlichkeit von C277Y hCIC-1, bestimmt in Lösungen mit unterschiedlichen pH Werten.

Die Mutationen beeinflussen aber nicht nur das Schaltverhalten des Ionenkanals sondern auch seine Leitfähigkeit. Dies konnte durch eine direkte Messung der Stromamplitude von einzelnen Ionenkanälen gezeigt werden (Abb. 4). Die Einzelkanalamplitude des mutierten C277Y CIC-1 Kanals ist im Vergleich zum WT Kanal um etwa 30% reduziert. Eine Änderung der Poreneigenschaften zeigt sich außerdem in einer geänderten Ionenselektivität der mutierten Kanäle. Während WT CIC-1 Kanäle bevorzugt Chloridionen leiten, permeieren durch die mutierten C277Y CIC-1 Kanäle Iodid- und Nitrationen besonders gut.

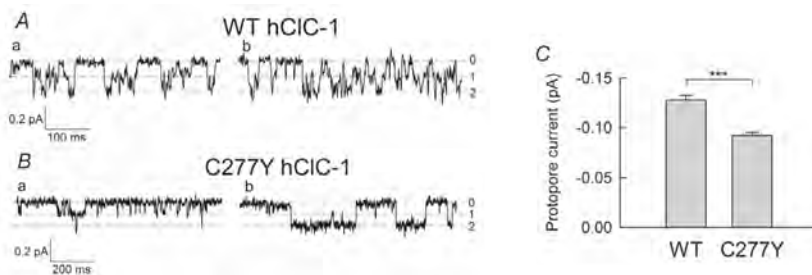


Abb. 4: Bestimmung der Einzelkanalleitfähigkeit. A, B, Repräsentative Einzelkanalströme des Wildtyps und der mutierten CIC-1 Proteine. C, Vergleich der Einzelkanalamplituden des Wildtyps und der mutierten CIC-1 Proteine (***) t-Test mit $p < 0.0001$.

Unsere Untersuchungen zeigen ein gravierend verändertes Schaltverhalten und deutlich modifizierte Poreneigenschaften der mutierten Ionenkanäle, die die Chloridleitfähigkeit in erkrankten Muskelzellen dramatisch reduzieren und die Pathophysiologie der Erkrankung vollständig erklären. Zusätzlich tragen diese Untersuchungen wesentlich zum besseren Verständnis der Funktionsweise des skelettmuskulären CIC-1 Kanals bei.

■ Projektleitung: Fahlke Ch. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hopital Pitie-Salpetriere, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Paris, France; Division of Neurophysiology, Universität Ulm, Ulm, Germany; Förderung: MHH, Muscular Dystrophy Association (ausgelaufen), DFG

Weitere Forschungsprojekte

Funktion neuronaler Glutamat-Transporter

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

Molekulare Mechanismen von ClC Anionenkanälen und -Transportern

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

Funktion von multifunktionellen SLC26 Anionentransportern

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

Molekulare Mechanismen der Regulation von spannungsabhängigen Kalziumkanälen durch zytoplasmatische akzessorische Untereinheiten

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

Role of serotonergic signaling in regulation of neuroimmune interactions within the gastrointestinal tract under physiological and pathological conditions

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

Advanced methodical approaches to analyse pre- and post-synaptic mechanisms regulating synapse formation and plasticity

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

Palmitoylierung viraler Fusionsproteine als Target für neue antivirale Strategien

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

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

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

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

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

Molekulare Funktion und zelluläre Aufgaben von ClC Anionenaustauschern

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

Fehlfunktionen des Chlorid/Protonen-Transporters ClC-5 durch krankheitsverursachende Mutationen

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

Originalpublikationen

gorinski N, Kowalsman N, Renner U, Wirth A, Reinartz MT, Seifert R, Zeug A, Ponimaskin E, Niv MY. Computational and experimental analysis of the transmembrane domain 4/5 dimerization interface of the serotonin 5-HT(1A) receptor. *Mol Pharmacol*; 2012;82(3):448-463

Grieschat M, Alekov AK. Glutamate 268 regulates transport probability of the anion/proton exchanger ClC-5. *J Biol Chem*; 2012;287(11):8101-8109

Hotzy J, Machtens JP, Fahlke C. Neutralizing aspartate 83 modifies substrate translocation of excitatory amino acid transporter 3 (EAAT3) glutamate transporters. *J Biol Chem*; 2012;287(24):20016-20026

Kobe F, Guseva D, Jensen TP, Wirth A, Renner U, Hess D, Müller M, Medrihan L, Zhang W, Zhang M, Braun K, Westerholz S, Herzog A, Radyushkin K, El-Kordi A, Ehrenreich H, Richter DW, Rusakov

DA, Ponimaskin E. 5-HT7R/G12 signaling regulates neuronal morphology and function in an age-dependent manner. *J Neurosci*; 2012;32(9):2915-2930

Miranda-Laferte E, Schmidt S, Jara AC, Neely A, Hidalgo P. A short polybasic segment between the two conserved domains of the beta2a-subunit modulates the rate of inactivation of R-type calcium channel. *J Biol Chem*; 2012;287(39):32588-32597

Renner U, Zeug A, Woehler A, Niebert M, Dityatev A, Dityateva G, Gorinski N, Guseva D, Abdel-Galil D, Frohlich M, Doring F, Wischmeyer E, Richter DW, Neher E, Ponimaskin EG. Heterodimerization of serotonin receptors 5-HT1A and 5-HT7 differentially regulates receptor signalling and trafficking. *J Cell Sci*; 2012;125(Pt 10):2486-2499

Ursu SF, Alekov A, Mao NH, Jurkat-Rott K. ClC1 chloride channel in myotonic dystrophy type 2 and ClC1 splicing in vitro. *Acta Myol*; 2012;31(2):144-153

Vossfeldt H, Butzlaff M, Prussing K, Ni Charthaigh RA, Karsten P, Lankes A, Hamm S, Simons M, Adryan B, Schulz JB, Voigt A. Large-scale screen for modifiers of ataxin-3-derived polyglutamine-induced toxicity in *Drosophila*. *PLoS One*; 2012;7(11):e47452

Weinberger S, Wojciechowski D, Sternberg D, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, Becher T, Begemann B, Fahlke C, Fischer M. Disease-causing mutations C277R and C277Y modify gating of human ClC-1 chloride channels in myotonia congenita. *J Physiol*; 2012;590(Pt 15):3449-3464

Winter N, Kovermann P, Fahlke C. A point mutation associated with episodic ataxia 6 increases glutamate transporter anion currents. *Brain*; 2012;135(Pt 11):3416-3425

Zeug A, Woehler A, Neher E, Ponimaskin EG. Quantitative Intensity-Based FRET Approaches-A Comparative Snapshot. *Biophys J*; 2012;103(9):1821-1827

Abstracts

2012 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hotzy Linda Sabrina Jasmin: Fluorometric approaches to analyze the structure-function relationship of excitatory amino acid transporters (EAATs).

Orhan Gökce (Dr. med.): Anionen- und Protonen- abhängiges Schaltverhalten des spannungsabhängigen ClC-4 Cl-H⁺-Antiporters.

Schänzler Michael: Anionentransport durch das Motorprotein Prestin.

Bachleor

Yu Lan (B.Sc.): Elektrophysiologische Untersuchungen an dem humanen ClC-5 transporter zur Aufklärung der Mechanismen der Nierenerkrankung Morbus Dent.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Fahlke Ch.: Associate Editor *Frontiers in Membrane Physiology and Biophysics*.

Alekov A.: Editorial Board Member *Frontiers in Membrane Physiology and Biophysics*.

Institut für Biophysikalische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Dietmar Manstein

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

Forschungsprofil

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

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

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

Forschungsprojekte

Myosin-vermittelte Zellbewegung

Zellen steuern ihre motorischen, sensorischen und explorativen Fähigkeiten wie das Migrationsverhalten, das Abtasten der Umgebung, die Adhäsion an Oberflächenstrukturen oder die Zell-Zellkommunikation mithilfe aktinreicher Membranfortsätze, die sie an der Zellfront oder Zelloberfläche ausbilden. Je nach Funktion und Struktur werden diese Membranausstülpungen als Filopodien, Mikrovilli, oder Stereozilien bezeichnet. Während die hochdynamischen Filopodien von fast allen Zelltypen gebildet werden, sind Stereozilien und Mikrovilli eher starr und an der Oberfläche von Epithel- und Sinneszellen vorzufinden. Stereozilien in Haarzellen des Innenohrs haben mechanosensorische Funktionen. Über sie wird die mechanische Energie der Schallwellen in elektrische Signale umgewandelt, die wiederum Hörnerven anregen und damit zur Akustik und dem Gleichgewichtssinn beitragen. Mikrovilli dienen hauptsächlich zur Oberflächenvergrößerung, um die Resorptionseigenschaften von Zellen z.B. des Gastrointestinaltrakts zu verbessern. Trotz unterschiedlicher Funktionen haben alle drei Typen von Membranfortsätzen eine Gemeinsamkeit: Parallel ange-

ordenete Aktinfilamentbündel tragen zu Ihrer Entstehung und Funktion bei. Die Polymerisation von Aktinmonomeren zu langen Filamenten unter Mitwirkung aktinregulierender Proteine wie Profiline, Fascine, Formine und Ena/VASP Proteine beeinflussen das Nukleations- und Polymerisationsverhalten der Aktinfilamente und tragen zur parallelen Zusammenlagerung des Aktinzytoskeletts bei. Dieser Prozess gibt den Strukturen ihre Funktion und das charakteristische fingerähnliche Aussehen.

Eine weitere Gruppe von Proteinen, die eine entscheidende Rolle bei der Bildung dieser Strukturen spielen und den Schwerpunkt unserer Arbeiten darstellen, sind Myosine. Als aktinbasierte Motorproteine übernehmen sie wichtige Transportfunktionen oder sind an der Dynamik der Zellfortsätze involviert, indem sie das Aktin- und Membransystem miteinander verknüpfen und zur Deformation und Remodellierung beitragen. Mitglieder der Klassen-1,-2,-6,-7,-10 und -15 haben dabei unterschiedliche Aufgaben. Zum einen sind sie verantwortlich für den Transport Aktin-bindender Proteine, Zelladhäsionsrezeptoren und Membran-assoziiierter Proteine, zum anderen fungieren sie als Anker oder spannungssensitive Sensoren. Eine ganz besondere Gruppe umfasst die Mitglieder der Klassen-7, -10 und -15. Sie werden allgemein als MyTH4-FERM Myosine bezeichnet, da sie in ihren Schwanzregionen ein bis zwei hochkonservierte MyTH4-FERM Domänen mit Bindungseigenschaften für Lipide und Zytoskelettproteine sowie multiple an der Signaltransduktion involvierte Pleckstrin Homologie Domänen besitzen. Trotz der weiten Verbreitung der MyTH4-FERM Myosine in den unterschiedlichsten Zelltypen sind ihre molekularen Mechanismen noch unzureichend charakterisiert. Zelluläre Untersuchungen beschränkten sich bisweilen auf wenige Zelltypen, wie z.B. die sensorischen Zellen des visuellen und vestibulären Systems oder Fibroblast-ähnliche nicht polarisierte Zellen und Epithelzellen. Jüngste Untersuchungen, einschliesslich unserer Eigenen, zeigen jedoch ein weitaus größeres Wirkungsspektrum der Myosine als bislang angenommen. Myosin-7a kommt sowohl in Filopodien als auch in Stereozilien vor und wird als motorisierter Membran-Zytoskelett-Vermittler angesehen, welcher Lasten bewegt und benachbarte Stereozilien. Jüngste Untersuchungen lassen eine Funktion an der Bildung von Adhäsionszentren vermuten. Myosin-10 übernimmt Funktionen an Filopodienenden, ist an der Bildung von Podosomen in Osteoklasten beteiligt und fördert das Wachstum der Axone neuronaler Zellen. Die Funktion von Myosin-15a ist spezifisch in Haarzellen des Innenohrs untersucht worden. Dort lokalisiert der Motor an Stereozilienspitzen und ermöglicht die Bildung der Treppenstufen-ähnlichen Architektur der Haarzellen.

Unsere eigenen Arbeiten führten erstmals zur Identifizierung von Myosin-7a, -10 und -15a Genprodukten in Gliazellen des Zentralen Nervensystems. In einer Reihe von RT-PCR Experimenten und Western-Blot Analysen haben wir definierte Expressionen von allen drei Myosinen in allen drei Haupttypen primärer Gliazellen (Mikrogliazellen, Astrogliazellen und Oligodendrozyten) quantifizieren können. Gliazellen sind entscheidend in der Entwicklung des Nervensystems in Prozessen wie synaptische Plastizität, Synaptogenese, Myelinisierung, sowie Reparatur und Unterstützung von Neuronen beteiligt. Es ist daher von grundlegender Wichtigkeit die Rolle der Myosine in diesen Zellen zu untersuchen, um neue Einblicke in ihre funktionelle Vielfalt zu gewinnen. Unsere zellbiologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Myosine eine wesentliche Rolle bei der Ausbildung von Zellfortsätzen spielen und damit essentiell für das Adhäsions-, Kommunikations- und Migrationsverhalten von Gliazellen sind. Über die Rolle als molekulare Transporter hinaus verfolgen wir in unseren Arbeiten die Hypothese, dass die einzelnen Myosine als Vermittler zwischen dem Aktinzytoskelett, Mikrotubuli- und dem Membransystem agieren und dabei die Signale und Proteinkomponenten, die für die Erhaltung und Regulation der Zellmorphologie und Zelldynamik erforderlich sind, vereinen.

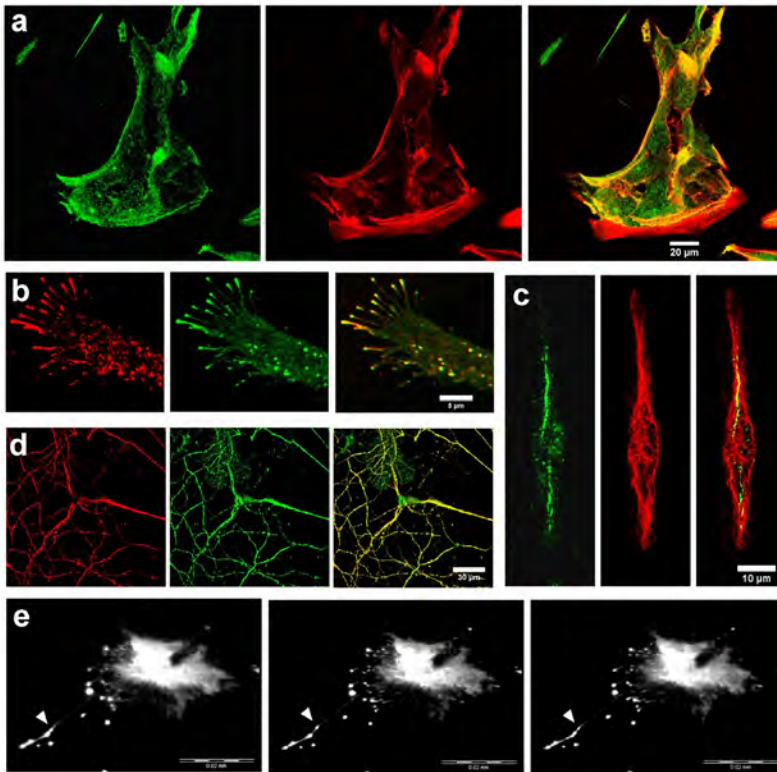


Abb. 1: Lokalisation von Myosin-10 und Myosin-15 in primären Mikroglia- und Astrogliazellen der Ratte und in primären neuronalen Zellen des Hippocampus der Maus. a In primären Astrozyten kolokalisiert Myosin-10 (grün) in kortikale Regionen mit F-Aktin (rot) und akkumuliert spezifisch an der Basislinie von sich bildenden Lamellipodien. b Spezifische Detektion von GFP-Myosin-15a (grün) in HeLa-Zellen mithilfe eines polyklonalen Antikörpers, welcher gegen die MyTH4-Domäne von Myosin-15a (rot) gerichtet ist. c Kolokalisation von Myosin-15a (grün) mit α -Tubulin (rot) in primären Mikrogliazellen. d Kolokalisation von α -Tubulin (Neuronenmarker, rot) und Myosin-15a in neuronalen Zellen. e TIRF-mikroskopische Lebendzellenaufnahmen von GFP-Myosin-15a transfizierten HeLa-Zellen zeigen das hochdynamische Verhalten des Myosins in Filopodienspitzen in Form von Vorwärts- und Rückwärtsbewegungen.

Die molekularen Mechanismen der Myosine in ihrer Interaktion mit Aktin und Adapterproteinen untersuchen wir mittels spektroskopischen Methoden und schnellen kinetischen Verfahren. Die Quantifizierung der Geschwindigkeit des ATP Umsatzes, Stärke und Dauer der Interaktionen und die produzierten Kraft pro hydrolysiertem ATP erlaubt es uns Rückschlüsse auf ihre zelluläre Funktionen und Regulation zu ziehen. Für die Untersuchungen produzieren wir Motor- und Schwanzdomänenkonstrukte rekombinant in Sf9- und E. coli -Zellen. Die molekularen Interaktionen mit dem Zytoskelett, Membranen, Vesikeln und Adapterproteinen erforschen wir auch auf zellulärer Ebene. Konfokale Aufnahmesequenzen von GFP-markierten Myosin-15a in HeLa Zellen zeigen eine Anreicherung des Proteins in Filopodienspitzen. Häufig beobachten wir, wie sich fluoreszierende Myosin-15a Moleküle von dem Kern des Filopodiums lösen und sich vor- und rückwärts zum Zellkörper bzw. zur Spitze des Filopodiums bewegen. Die Grundlage für eine bidirektionale Bewegung ist bislang unklar. Derzeit testen wir, ob einerseits passive Bewegung von Myosin-15a von den Filopodienspitzen weg aufgrund von „Aktin-Treadmilling“ stattfindet oder die Rückwärtsbewegung durch den aktiven Transport mittels eines anderen Motor erklärt werden kann. In Gliazellen des ZNS fällt die Lokalisation der Myosine unterschiedlich aus. In immunohistochemischen Experimenten haben wir die Motoren an Strukturen lokalisiert, die das Mikrotubuli-System miteinbezieht. Eine besondere Beobachtung ist die Kolokalisation von Myosin-15a mit Mikrotubuli

und F-Aktin in Regionen nahe dem Cortex und in Filopodien oder die Kolo­kalisierung mit Mikrotubuli in Neuronen. Dies ist das erste Beispiel einer potentiellen Funktion von Myosin-15a in Neuronen und der direkte Nachweis einer Schwanzdomänen-vermittelten Interaktion.

Darüberhinaus haben wir den experimentellen Rahmen geschaffen, um die Beteiligung von Myosinen an der Aktindynamiken sowie ihre postulierte Fähigkeit zur Vernetzung des Mikrotubuli und F-Aktin Systems mittels TIRF-Mikroskopie in vitro zu analysieren. Gleichzeitig mit der Anwesenheit des Motors in Mikrogliazellen, identifizierten wir mit Hilfe der in situ Hybridisierung Myosin-15a Expressionsmuster in diversen Zellarealen von fetalen und adulten Rattenhirnschnitten, die diverse Typen von Gliazellen enthalten. In zukünftigen Vorhaben beabsichtigen wir die funktionale Charakterisierung der Proteine auf ihre pathophysiologische Rolle in ZNS Erkrankungen auszuweiten. Dies geschieht im Rahmen von verfügbaren Tiermodellen, die spontane Mutationen in den Myosin-7a und Myosin-15a Genen tragen und an den Folgen des Usher-Syndroms, dem Verlust der Hörfähigkeit leiden. Es gibt Hinweise, dass Myosin-7a und Myosin-15a Usher-Typ Mutationen in Mensch und Tier zu neuronaler Degenerationen des Gehirns führen. Dies könnte unter anderem auf defekte Gliazellen zurückzuführen sein, die aufgrund einer verminderten motorischen und sensorischen Fähigkeit, die unterstützende Rolle von Neuronen, Myelinisierung, homöostatische Kontrolle und Regulation der internen Umgebung des Gehirns nicht mehr aufrechterhalten können.

■ Projektleitung: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Neurologie, MHH, Trebst, Corinna (PD Dr.), Neurologie, MHH; Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.), Neurophysiologie, MHH; Wedekind, Dirk (PD Dr.), Zentrales Tierlabor, MHH; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Functional characterization of unconventional myosin motors

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Buss, Folma (Dr.), Cambridge Institute for Medical Research, UK; Coluccio, Lynne M (Dr.), Boston Biomedical Research Inst., Boston, USA; Geeves, Michael A. (Prof. Dr.), University of Kent, UK; Raunser, Stefan (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund; Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Inst. für Molekular- und Zellphysiologie; Förderung: DFG

Characterization of the Actomyosin Binding Interface

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Geeves, Michael (Prof. Dr.) University of Kent, Canterbury, U.K.; Raunser, Stefan (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund; Mannherz, Hans-Georg (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund; Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Inst. für Molekular- und Zellphysiologie; Förderung: DFG (FOR629)

Molecular motors-based Nano Devices (MONAD)

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Nicolau, Dan V. (Prof. Dr.), The University of Liverpool, Liverpool, U.K.; Bastiaens, J. J. J. (Senior Director), Philips Research Europe, Eindhoven, Niederlande; Montelius Lars (Prof. Dr.), Lund University, Lund, Schweden; Stefan Diez (Prof. Dr.), B CUBE - Center for Molecular Bioengineering, TU Dresden; Förderung: EU

Umschalten zwischen Primase- und Polymeraseaktivität am Folgestrang der bakteriellen Replikationsgabel

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

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

■ Projektleitung: Eschenburg, Susanne (Dr.); Kooperationspartner: Akey, Christopher W. (Prof.) Department of Physiology and Biophysics, University of Boston, Boston, USA; Pérez-Payá, Enrique (Prof. Dr.), Instituto de Biomedicina de Valencia, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spanien; Lüder, Carsten (Prof. Dr.), Inst. für Medizinische Mikrobiologie, Georg-August-Universität, Göttingen; Reubold, Thomas (Dr.), Inst. für Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG

Regulation der prozessiven Aktinfilamentelongation von Ena/VASP Proteinen

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dickinson, Richard (Prof.), University of Florida, Gainesville, USA; Curth, Ute, (PD, Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Theresia, Stradal (Prof.), Inst. für molekulare Zellbiologie, Universität Münster; Rottner, Klemens (Prof.), Inst. für Genetik, Universität Bonn; Förderung: DFG

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

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

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

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schleicher, Michael (Prof. Dr.), Inst. für Zellbiologie/LMU München; Rottner, Klemens (Prof. Dr.), Inst. für Genetik/Universität Bonn; Förderung: DFG

Structural and dynamic consequences of single-point mutations in human nonmuscle myosins

■ Projektleitung: Preller, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kalesse, Markus (Prof. Dr.), Inst. für Organische Chemie, Leibniz-Universität-Hannover; Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.) Inst. für Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: Land Niedersachsen

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

■ Projektleitung: Tsiavalariis, Georgios (Prof. Dr.); Kooperationspartner: von Kaisenberg, Constantin (Prof. Dr.), Klinik für Gynäkologie, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, MHH

Functional Characterization of human Myosin-18A

■ Projektleitung: Taft, Manuel (Dr.); Kooperationspartner: Raunser, Stefan (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund; Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.) Inst. für Biophysikalische Chemie, MHH

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

■ Projektleitung: Korenbaum, Elena (Dr.); Kooperationspartner: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie, MHH; Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.) Inst. für Biophysikalische Chemie, MHH

Originalpublikationen

Arhzaouy K, Strucksberg KH, Tung SM, Tangavelou K, Stumpf M, Faix J, Schroder R, Clemen CS, Eichinger L. Heteromeric p97/p97(R155C) Complexes Induce Dominant Negative Changes in Wild-Type and Autophagy 9-Deficient Dictyostelium strains. *PLoS One*; 2012;7(10):e46879
Behrmann E, Müller M, Penczek PA, Mannherz HG, Manstein DJ, Raunser S. Structure of the rigor actin-tropomyosin-myosin complex. *Cell*; 2012;150(2):327-338

Block J, Breitsprecher D, Kuhn S, Winterhoff M, Kage F, Geffers R, Duwe P, Rohn JL, Baum B, Brakebusch C, Geyer M, Stradal TE, Faix J, Rottner K. FMNL2 drives actin-based protrusion and migration downstream of Cdc42. *Curr Biol*; 2012;22(11):1005-1012

Filic V, Marinovic M, Faix J, Weber I. A dual role for Rac1 GTPases in the regulation of cell motility. *J Cell Sci*; 2012;125(Pt 2):387-398

Heissler SM, Manstein DJ. Nonmuscle myosin-2: mix and match. *Cell Mol Life Sci*; 2013;70(1):1-21

Heissler SM, Selvadurai J, Bond LM, Fedorov R, Kendrick-Jones J, Buss F, Manstein DJ. Kinetic properties and small-molecule inhibition of human myosin-6. *FEBS Lett*; 2012;586(19):3208-3214

Herold C, Rennekampff HO, Ohm L, Strauss S, Linkner J, Reimers K, Allmeling C, Vaske B, Vogt PM. Apoptosis in extracorporeal preserved inguinal fat flaps of the rat. *Apoptosis*; 2012;17(4):400-409

Klockgether J, Miethke N, Kubesch P, Bohn YS, Brockhausen I, Cramer N, Eberl L, Greipel J, Herrmann C, Herrmann S, Horatzek S, Lingner M, Luciano L, Salunkhe P, Schomburg D, Wehsling M, Wiehlmann L, Davenport CF, Tümmler B. Intraclonal diversity of the *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis airway isolates TBCF10839 and TBCF121838: distinct signatures of transcriptome, proteome, metabolome, adherence and pathogenicity despite an almost identical genome sequence. *Environ Microbiol*; 2013;15(1):191-210

Müller M, Mazur AJ, Behrmann E, Diensthuber RP, Radke MB, Qu Z, Littwitz C, Raunser S, Schoenenberger CA, Manstein DJ, Mannherz HG. Functional characterization of the human alpha-cardiac actin mutations Y166C and M305L involved in hypertrophic cardiomyopathy. *Cell Mol Life Sci*; 2012;69(20):3457-3479

Naue N, Curth U. Investigation of protein-protein interactions of single-stranded DNA-binding proteins by analytical ultracentrifugation. *Methods Mol Biol*; 2012;922:133-149

Herausgeberschaften

Alves J *Biochemie und molekulare Biologie: das Beste aus BIOSpektrum*. Berlin; Heidelberg: Springer Spektrum, 2012. S. 192 S.

Abstracts

2012 wurden 31 Abstracts publiziert.

Stipendien

Lohöfener, Jan: *Molecular Medicine / Designing allosteric OAS activators as potential anti-viral agents*.

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

Abbey, Megha: *Molecular Medicine / X-Ray crystallographic analysis of sub-complexes of the mammalian apoptosome*.

Hundt, Nikolas: *Molecular Medicine / Isoform-specific actomyosin interactions in non-muscle cells*.

Rajendraprasad, Girish: *Molecular Medicine / Molecular and functional dissection of myosins at the membranecytoskeleton interphase*.

Wissenschaftspreise

Preller, Matthias (Prof. Dr.): *Hans-Heinrich-Niemann-Gedächtnispreis / Strukturbasierte Entwicklung allosterischer Inhibitoren der Myosin Motorfunktion*.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.): Sprecher der DFG-Forschergruppe 629 „Molekulare Mechanismen der Zellmotilität“; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats von ERA-Instruments (ERA-Net initiative for promoting infrastructure funding in the Life Sciences); Mitglied des Komitees für Synchrotronforschung; Editor des *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, von *FEBS Letters* und *FEBS OpenBio*; Editorial Board Mitglied von *BioArchitecture*; Gutachter für Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Alexander von Humboldt-Stiftung, Wellcome Trust, Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC), Gutachter für *Biochemistry*, *BioMed Centr*, *Biophysical Journal*, *Journal of Biological Chemistry*, *Journal of Cell Biology*, *FEBS Journal*, *Nature Structural and Molecular Biology*, *PLOS One*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.

Alves, Jürgen (Prof. Dr.): *Biochemie und molekulare Biologie: das Beste aus BIOSpektrum*, 2012, Springer Spektrum, Berlin Heidelberg; Mitglied der Sachverständigenkommission beim Inst. für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen; Gutachter für die Alexander von Humboldt-Stiftung, die Studienstiftung des Deutschen Volkes und *Nucleic Acids Research*.

Curth, Ute (PD Dr.): Gutachter für *FEBS Letters* und *Journal of General Physiology*

Faix, Jan (Prof. Dr.): Editorial Board Mitglied von *Cytoskeleton*. Gutachtertätigkeit für wissenschaftliche Zeitschriften (*NCB*, *EMBO J.*, *JCB*, *Curr Biol*, *JCS*, *CSK*, *EJCB*) und Gremien (DFG, NSF, Wellcome Trust).

Eschenburg, Susanne (Dr.): Gutachtertätigkeit für *Structure* und *Cellular Signalling*.

Taft, Manuel (Dr.): Gutachter für *Journal of Neurochemistry*.

Reubold, Thomas (Dr.): Gutachtertätigkeit für *FEBS Letters*.

Preller, Matthias (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für *Future Medicinal Chemistry*.

Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsch-Französische Hochschule (DFH-UFA) und die Zeitschriften *PloS One*, *Journal of Neurochemistry*, *Europea Journal of Cell Biology* und *Small*.

Patente

Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Preller, Matthias (Prof. Dr.), Kalesse, Markus (Prof. Dr.): Novel means and methods for treating malaria and other parasitic disorders. EP12190851.

Forschungseinrichtung Strukturanalyse

■ **Direktor: Prof. Dr. Dietmar Manstein**

■ **Ansprechpartner: Dr. Roman Fedodrov**

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

Forschungsprofil

Die Arbeiten der Forschungseinrichtung für Strukturanalyse zielen auf ein besseres Verständnis der dynamischen Wechselwirkung von Proteinen und ihren Liganden. Da die Geschwindigkeit der Sequenzierung ganzer Genome die Möglichkeiten der Sequenzierungszentren bei weitem übertrifft die Sequenz zu annotieren und die Funktion der Genprodukte zu beschreiben, besteht im „postgenomischen Zeitalter“ ein großer Bedarf nach schnellen und effizienten Methoden, die es erlauben sowohl die Struktur wie auch die Funktion neuer Genprodukte experimentell zu bestimmen. Weitere Herausforderungen bei der Bestimmung der Funktion einzelner Genprodukte ergeben sich aus der Tatsache, dass posttranslationale Modifikationen und die Wechselwirkung mit anderen Proteinen, Stoffwechselprodukten und Naturstoffen, die Bestandteile unserer täglichen Nahrung sind, die Funktion vieler Genprodukte in erheblichem Umfang beeinflussen. Deshalb müssen neue Wege gefunden werden, die neben gentechnischen Verfahren zur gezielten Ausschaltung von Genen, Aufschluss über die Funktion von Genprodukten und die Bedeutung von Wechselwirkungen zwischen Proteinen geben können. In diesem Zusammenhang spielt die Wirkstoffforschung in Kombination mit strukturbioologischen Ansätzen und molekularen Simulationsmethoden eine wichtige Rolle. Strukturbioologische Versuchsreihen mit einer Vielzahl von Verbindungen stellen einen wichtigen Teil eines jeden Wirkstoffforschungsprogramms dar. Der zusätzliche Einsatz molekularer Simulationsmethoden kann die Suche nach neuen Wirkstoffen und die gezielte Verbesserung bekannter Leitstrukturen erleichtern und beschleunigen.

Die methodische Schwerpunkte der Forschungseinrichtung bilden, neben der Röntgenkristallstrukturanalyse, Verfahren zur schnellen zeitaufgelösten CD-, UV/VIS- und Fluoreszenz Spektroskopie, die dynamische Differenz-Kalorimetrie (DSC), die optisch erzeugte Thermophorese (Microscale Thermophoresis), die isotherme Titrationskalorimetrie (ITC), Einzelmolekülmikroskopie, hydrodynamische Methoden wie die analytische Ultrazentrifugation mit Absorptions- und Fluoreszenzdetektion und Methoden zur Computermodellierung von Proteindynamik und Enzym-Liganden Wechselwirkungen.

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

Forschungsprojekte

Regulation der Muskelkontraktion

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

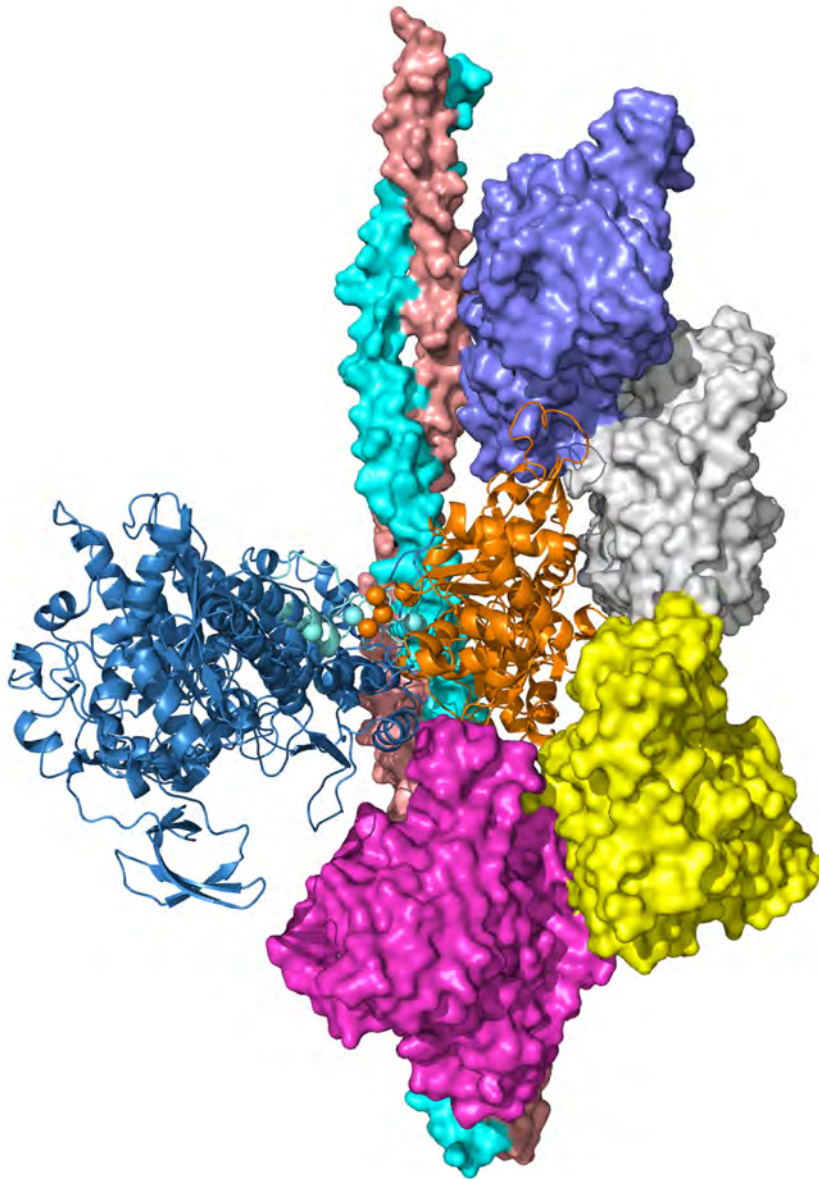


Abb. 1: Struktur des Aktin-Myosinmotor-Tropomyosin-Komplexes (Behrmann E, Müller M, Penczek PA, Mannherz HG, Manstein DJ, Raunser S (2012) Subnanometer-Resolution Structure of the Rigor Actin-Tropomyosin-Myosin Complex Cell 150: 327-338).

Beim Zusammenziehen von Muskeln bewegt sich Myosin unter Energieverbrauch entlang von Aktinfäden. Dabei regulieren Troponin und Tropomyosin die Bindung des Myosins an das Aktin: Geben sie die Bindungsstellen des Myosins am Aktin frei, so kann der Myosinmotor andocken, unter Kraftentwicklung gelenkartig abknicken, Aktin mit sich ziehen und so den Muskel kontrahieren. Mit Hilfe neuer methodischer Ansätze und durch Kombination von Elektronenmikroskopie, Röntgenkristallographie und computergestützter Simulationstechniken können die diesem Modell

zugrundeliegenden Wechselwirkungen nun erstmals im Detail gezeigt werden. Sie geben einen genauen Einblick in die strukturellen Elemente des Muskels und erlauben somit das Zusammenspiel der einzelnen Proteine im Muskel besser zu verstehen. Weiterführende Arbeiten zielen auf die Aufklärung gewebespezifischer Unterschiede in der Regulation der Wechselwirkung zwischen Myosin und Aktinfäden.

Originalpublikationen unter Beteiligung der Einrichtung:

Arhzaouy, K.; Strucksberg, K. H.; Tung, S. M.; Tangavelou, K.; Stumpf, M.; Faix, J.; Schroder, R.; Clemen, C. S.; Eichinger, L., Heteromeric p97/p97R155C complexes induce dominant negative changes in wild-type and autophagy 9-deficient Dictyostelium strains. *PLoS One* 2012, 7, e46879.1.

Behrmann, E.; Müller, M.; Penczek, P. A.; Mannherz, H. G.; Manstein, D. J.; Raunser, S., Subnanometer-Resolution Structure of the Rigor Actin-Tropomyosin-Myosin Complex *Cell* 2012, 150, 327-338.

Block, J.; Breitsprecher, D.; Kuhn, S.; Winterhoff, M.; Kage, F.; Geffers, R.; Duwe, P.; Rohn, J. L.; Baum, B.; Brakebusch, C.; Geyer, M.; Stradal, T. E.; Faix, J.; Rottner, K., FMNL2 drives actin-based protrusion and migration downstream of Cdc42. *Curr Biol* 2012, 22, 1005-12.

Filic, V.; Marinovic, M.; Faix, J.; Weber, I., A dual role for Rac1 GTPases in the regulation of cell motility. *J Cell Sci* 2012, 125, 387-98.

Fonfara, I.; Curth, U.; Pingoud, A.; Wende, W., Creating highly specific nucleases by fusion of active restriction endonucleases and catalytically inactive homing endonucleases. *Nucleic Acids Res* 2012, 40, 847-60.

Frenzel, E.; Korenbaum, E.; Hegermann, J.; Ochs, M.; Koepke, J.; Koczulla, A. R.; Welte, T.; Kohnlein, T.; Janciauskiene, S., Does augmentation with alpha1-antitrypsin affect neutrophil extracellular traps formation? *Int J Biol Sci* 2012, 8, 1023-5.

Heissler, S. M.; Selvadurai, J.; Bond, L. M.; Fedorov, R.; Kendrick-Jones, J.; Buss, F.; Manstein, D. J., Kinetic properties and small-molecule inhibition of human myosin-6. *FEBS Lett* 2012, 586, 3208-14.

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

Müller, M.; Mazur, A. J.; Behrmann, E.; Diensthuber, R. P.; Radke, M. B.; Qu, Z.; Littwitz, C.; Raunser, S.; Schoenenberger, C. A.; Manstein, D. J.; Mannherz, H. G., Functional characterization of the human alpha-cardiac actin mutations Y166C and M305L involved in hypertrophic cardiomyopathy. *Cell Mol Life Sci* 2012, 69, 3457-79.

Naue, N.; Curth, U., Investigation of protein-protein interactions of single-stranded DNA-binding proteins by analytical ultracentrifugation. *Methods Mol Biol* 2012, 922, 133-49.

Wyszomirski, K. H.; Curth, U.; Alves, J.; Mackeldanz, P.; Moncke-Buchner, E.; Schutkowski, M.; Kruger, D. H.; Reuter, M., Type III restriction endonuclease EcoP15I is a heterotrimeric complex containing one Res subunit with several DNA-binding regions and ATPase activity. *Nucleic Acids Res* 2012, 40, 3610-22.

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

Weitere Forschungsprojekte

Designing allosteric OAS activators as potential anti-viral agents

■ Projektleitung: Fedorov, Roman (Dr.); Kooperationspartner: Garber, Maria (Prof. Dr.), Nikonov, Stanislav (Prof. Dr.), Nikulin, Alexey (Dr.), Tishchenko, Svetlana (Dr.), Institute of Protein Research, Russian Academy of Science, Pushchino, Rußland; Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Kay-Fedorov, Penelope C. (Dr.), Inst. für Virologie, MHH; Förderung: Land Niedersachsen

Signaltransduktion durch Apaf-1 im mitochondrialen Weg der Apoptose

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

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

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

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

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

Originalpublikationen

Abstracts

2012 wurden 17 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Fedorov, Roman (Dr.): Organisation von Synchrotron Strahlzeit und Durchführung von Experimenten an der Synchrotrons DESY (Hamburg, Deutschland), BESSY (Berlin, Deutschland) und ESRF (Grenoble, Frankreich). Koordinator des Life Sciences Block Allocation Group (BAG) für Forschung mit Synchrotronstrahlung an der European Synchrotron Radiation Facility. Mitglied der Staatlichen Universität Moskau und Alexander von Humboldt-Alumni-Vereinigungen.

Institut für Klinische Biochemie

■ Direktor: Prof. Dr. Sigurd Lenzen

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

Forschungsprofil

Das Forschungsgebiet des Instituts für Klinische Biochemie der MHH ist die experimentelle Diabetologie. Der Forschungsschwerpunkt liegt im Bereich der Pankreasinseldiabetologie. Die Forschungsarbeiten beschäftigen sich mit

- 1) der insulinsekretorischen Funktion der Betazellen des Pankreas und den molekularen Grundlagen der Signalerkennung und Signalvermittlung, die zur Exozytose des Insulins führen;
- 2) den Ursachen und Mechanismen der Dysfunktion und des Zelltods der Betazellen des Pankreas, die dem insulinpflichtigen (Typ 1) und dem Altersdiabetes (Typ 2) zugrunde liegen;
- 3) der Entwicklung stammzelltherapeutischer, genterapeutischer und neuer pharmakotherapeutischer Ansätze zur Behandlung und Prävention des Diabetes (Typ 1 und Typ 2).

Die Förderung der Projekte erfolgte durch folgende Drittmittelgeber:

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) inklusive REBIRTH, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) inklusive IFB, Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (MWK), Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Kommission der Europäischen Union, Brüssel.

Forschungsprojekte

Somatische Genterapie des Diabetes mellitus zur Normalisierung der diabetischen Stoff-wechsellage durch hepatische Insulinfreisetzung mittels Etablierung einer extrapancreatischen Insulinersatzproduktion

Der Typ 1 Diabetes mellitus ist eine Insulinmangelkrankheit infolge autoimmunvermittelter Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas. Die Behandlung der Patienten erfordert eine lebenslange Insulinersatztherapie mittels Injektion. Eine Zellersatztherapie mittels Pankreastransplantation oder Pankreasinseltransplantation kommt nur für sehr wenige Patienten infrage infolge des Mangels an Spenderorganen. Eine Alternative stellt eine Genterapie dar. Zu diesem Zweck wird das Insulingen in einem anderen Organ exprimiert. Diese Zellen setzen dann das für das normale Funktionieren des Organismus und die Blutzuckersenkung erforderliche Insulin aus diesen Zellen frei. Die Freisetzung des Insulins aus nicht-endokrinen Zellen ist ein interessantes Therapie-konzept zur Behandlung des Diabetes mellitus. Moderne lentivirale Vektorsysteme sind in der Lage, Transgene stabil auch in nichtteilenden Zellen zur Expression zu bringen und sind deshalb ein wertvolles Werkzeug für genterapeutische Therapieansätze. Ziel der vorliegenden in vivo Studie war es, durch lentivirale Transduktion von Hepatozyten diabetischer Ratten mit humaner Insulin-DNA eine dauerhafte Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage zu erzielen. Zu diesem Zweck wurde DNA für furinsensitives humanes Insulin in ein lentivirales Vektorsystem subkloniert. Lentiviren wurden in einem optimierten Verfahren durch tangentiale Ultrafiltration konzentriert. Die Virenlösungen wurden portalvenös in Streptozotocin-diabetische Ratten und in spontan diabetische LEW.1AR1-iddm Ratten, einem Modell des humanen Typ 1 Autoimmun-Diabetes, injiziert. Die Blutglucosekonzentrationen und das Körpergewicht der Versuchstiere wurden über ein Jahr hinweg verfolgt. Die Injektion von Insulin-Lentiviren in die Pfortader Streptozotocin-diabetischer und spontan diabetischer LEW.1AR1-iddm Ratten führte innerhalb von 5 - 7 Tagen zu einer Normalisie-

rung der Blutglucosekonzentration. Diese war für ein Jahr stabil, ohne dass Hypoglykämien auftraten. Sowohl in der Leber als auch im Plasma der Tiere konnten C-Peptid und Insulin während des ganzen Jahres nachgewiesen werden. Die Hepatozyten wiesen morphologisch keine Anzeichen einer Transdifferenzierung auf. In diesen Untersuchungen konnte somit erstmalig auch in einem Tiermodell des humanen Autoimmundiabetes gezeigt werden, dass durch einen lentiviralen Gentransfer furinsensitiven humanen Insulins in Hepatozyten schwer diabetischer Ratten dauerhaft eine Normalisierung der diabetischen Stoffwechsellage erreicht werden konnte. Dies stellt einen wesentlichen Fortschritt dar auf dem Weg zur Etablierung einer Gentherapie von Patienten mit Typ 1 Diabetes.

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

Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Gurgul-Convey, Ewa (Dr.); Hanzelka, Katarzyna (Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: EU (NAIMIT), Stiftung „Das zuckerkrankte Kind“

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

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

Präventionstherapie des Typ 1 Diabetes mit anti-CD3 und FTY 720 in der LEW.1AR1/Ztm-iddm Ratte, einem Tiermodell des Typ 1 Diabetes mellitus

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

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

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

Mechanismen der Lipotoxizität in insulinproduzierenden Zellen beim Typ 2 Diabetes mellitus

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

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

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

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

■ Projektleitung: Jörns, Anne (Prof. Dr.) und Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bektas, Hüseyin (Prof. Dr.); Meyer zu Vilsendorf, Andreas (Dr.); Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.), Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der MHH und Frühauf, Nils (PD Dr.), Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Nord; Förderung: EU (NAIMIT; IMIDIA)

Mechanismen des immunvermittelten Diabetes in der Cohen Ratte

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

Regulation des Pubertätsbeginns durch übergeschaltete Kontrollmechanismen und Umweltfaktoren

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

Originalpublikationen

Baltrusch S, Schmitt H, Brix A, Langer S, Lenzen S. Additive activation of glucokinase by the bifunctional enzyme 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase and the chemical activator LY2121260. *Biochem Pharmacol*; 2012;83(9):1300-1306

Diekmann U, Elsner M, Fiedler J, Thum T, Lenzen S, Naujok O. MicroRNA Target Sites as Genetic Tools to Enhance Promoter-Reporter Specificity for the Purification of Pancreatic Progenitor Cells from Differentiated Embryonic Stem Cells. *Stem Cell Rev*; 2012;DOI: n10.1007/s12015-012-9416-1

Dissen GA, Lomniczi A, Heger S, Neff TL, Ojeda SR. Hypothalamic EAP1 (enhanced at puberty 1) is required for menstrual cyclicity in nonhuman primates. *Endocrinology*; 2012;153(1):350-361

Elsner M, Terbish T, Jörns A, Naujok O, Wedekind D, Hedrich HJ, Lenzen S. Reversal of diabetes through gene therapy of diabetic rats by hepatic insulin expression via lentiviral transduction. *Mol Ther*; 2012;20(5):918-926

Gurgul-Convey E, Hanzelka K, Lenzen S. Is there a role for neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in cytokine toxicity to pancreatic beta cells? *Nitric Oxide*; 2012;27(4):235-241

Gurgul-Convey E, Hanzelka K, Lenzen S. Mechanism of prostacyclin-induced potentiation of glucose-induced insulin secretion. *Endocrinology*; 2012;153(6):2612-2622

Hanzelka K, Skalniak L, Jura J, Lenzen S, Gurgul-Convey E. Effects of the novel mitochondrial protein mimitin in insulin-secreting cells. *Biochem J*; 2012;445(3):349-359

Janzen N, Riepe FG, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Korsch E, Krull F, Müller HL, Heger S, Brack C, Sander J. Neonatal screening: identification of children with 11beta-hydroxylase deficiency by second-tier testing. *Horm Res Paediatr*; 2012;77(3):195-199

Kaminski MT, Lenzen S, Baltrusch S. Real-time analysis of intracellular glucose and calcium in pancreatic beta cells by fluorescence microscopy. *Biochim Biophys Acta*; 2012;1823(10):1697-1707

Langer S, Okar DA, Schultz J, Lenzen S, Baltrusch S. Dimer interface rearrangement of the 6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatase rat liver isoenzyme by cAMP-dependent Ser-32 phosphorylation. *FEBS Lett*; 2012;586(10):1419-1425

Lenzen H, Lünemann M, Bleich A, Manns MP, Seidler U, Jörns A. Downregulation of the NHE3-binding PDZ-adaptor protein PDZK1 expression during cytokine-induced inflammation in interleukin-10-deficient mice. *PLoS One*; 2012;7(7):e40657

Ludwikowski B, Heger S, Datz N, Richter-Unruh A, Gonzalez R. Aromatase Deficiency: Rare Cause of Virilization. *Eur J Pediatr Surg*; 2012;DOI: 10.1055/s-0032-1324798

Mehmeti I, Lortz S, Lenzen S. The H₂O₂-sensitive HyPer protein targeted to the endoplasmic reticulum as a mirror of the oxidizing thiol-disulfide milieu. *Free Radic Biol Med*; 2012;53(7):1451-1458

Mueller JK, Koch I, Lomniczi A, Loche A, Rulfs T, Castellano JM, Kiess W, Ojeda S, Heger S. Transcription of the human EAP1 gene is regulated by upstream components of a puberty-controlling Tumor Suppressor Gene network. *Mol Cell Endocrinol*; 2012;351(2):184-198

Naujok O, Lenzen S. A critical re-evaluation of CD24-positivity of human embryonic stem cells differentiated into pancreatic progenitors. *Stem Cell Rev*; 2012;8(3):779-791

Plentz RR, Palagani V, Wiedemann A, Diekmann U, Glage S, Naujok O, Jörns A, Müller T. Islet microarchitecture and glucose transporter expression of the pancreas of the marmoset monkey display similarities to the human. *Islets*; 2012;4(2):123-129

Scullion SM, Gurgul-Convey E, Elsner M, Lenzen S, Flatt PR, McClenaghan NH. Enhancement of homocysteine toxicity to insulin-secreting BRIN-BD11 cells in combination with alloxan. *J Endocrinol*; 2012;214(2):233-238

Übersichtsarbeiten

Naujok O, Lenzen S. Pluripotente Stammzellen zur Zellersatztherapie des Diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(20):1062-1066

Abstracts

2012 wurden 13 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hanzelka, Katarzyna Joanna (Dr. rer. nat.): Effects of the novel mitochondrial protein mimitin in insulin-secreting cells.

Kacheva, Stella (Dr. med.): Effekte von verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen auf den Zelltod und den ER Stress in den insulinproduzierenden Zellen unter besonderer Berücksichtigung der Bedeutung von Stickstoffmonoxid.

Kaminski, Martin Tobias (Dr. rer. nat.): Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zur intrazellulären Glucosehomöostase in Beta-Zellen und in der Leber.

Müller, Johanna Katharina (Dr. rer. nat.): Analyse der Regulation des Pubertätsbeginns durch übergeschaltete Kontrollmechanismen und Umweltfaktoren.

Rath, Klaus Jan (Dr. med.): Verlaufsformen und Diabetesprävention nach FTY720-Therapie in der LEW: 1AR1-iddm Ratte, einem Modell für den humanen Typ 1 Diabetes mellitus sowie Kontrolle des Therapieerfolges anhand sequentieller Pankreasbiopsien.

Master

Möser, Claudia (M.Sc.): Cloning and characterization of a mouse Ngn3-promoter/reporter construct in embryonic stem cells.

Bachelor

Hartmann, Magnus (B.Sc.): Expressionsanalyse T-Zell-relevanter Gene in der LEW.1AR1-iddm Ratte - ein Tiermodell für den humanen Typ 1 Diabetes mellitus.

Koch, Stanislaus (B.Sc.): Charakterisierung von Insulin-produzierenden Zellen nach Reprimierung des antioxidativen Enzyms Peroxiredoxin-4 mittels shRNA.

Littmann, Timo (B.Sc.): Fluoreszenzbasierte Untersuchung der Caspase-2 Aktivierung in insulinproduzierenden Zellen.

Institut für Physiologische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Matthias Gaestel

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

Forschungsprofil

Innerhalb des Instituts werden Signaltransduktionsmechanismen, welche für Krebsentstehung, Entzündung und Infektabwehr relevant sind, auf verschiedenen Ebenen untersucht, mit dem Ziel durch eine Modulation 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. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov, Prof. Holtmann und Dr. Scheibe. Die Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov und Prof. Holtmann (C3 „Biochemie der zellulären Signaltransduktion“) bilden dabei einen thematischen Schwerpunkt hinsichtlich der Erforschung von entzündungsrelevanten Mechanismen der p38MAPK-vermittelten Signaltransduktion inklusive der entsprechenden downstream-Mechanismen der post-transkriptionellen Genregulation. In der Gruppe von Dr. Scheibe steht die Rolle von Proteinkinasen, nukleären Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren bei der Muskeldifferenzierung und der Muskelplastizität im Mittelpunkt des Interesses. Die Arbeiten in den Gruppen von Dr. Niedenthal und Dr. Windheim konzentrieren sich auf die Bedeutung von Protein-konjugationsprozessen wie SUMOylierung und Ubiquitinierung für die Signaltransduktion im Wechselspiel mit Proteinkinasephosphorylierung und weiteren kovalenten Modifikationen. Arbeiten zum Zusammenhang zwischen dem Signaling von Rezeptortyrosinkinasen und der Prozessierung und dem selektiven Kernexport von mRNA erfolgen in der Gruppe von Prof. Tamura. Die Forschungsarbeiten des Instituts werden abgerundet durch die Arbeiten der Gruppe Dr. Binz, welche die signalmodulierende Wirkung bakterieller Neurotoxine untersucht. In der Zentralen Forschungseinheit Transcriptomics (Leitung von Dr. Dittrich-Breiholz), welche dem Inst. zugeordnet ist, werden Servicefunktionen in Mikroarray-basierter Transkriptomanalytik wahrgenommen und schwerpunktmäßig transkriptomweite Auswirkungen von verändertem Signaling analysiert.

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

Forschungsprojekte

Translationale Regulation von TNF durch Austausch der mRNA-bindenden Proteine HuR und Tristetraprolin (TTP)

Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) ist ein essentieller Entzündungsbotenstoff, welcher durch Makrophagen produziert wird. Um eine schnelle, aber zeitlich und räumlich begrenzte Entzündungsantwort zu ermöglichen, wird die Biosynthese von TNF auf verschiedenen zellulären Ebenen streng kontrolliert. Sowohl die Transkription und Reifung der TNF mRNA, deren Stabilität und Translation zu pro-TNF, als auch die Ausschüttung von reifem, trimeren TNF unterliegen einer Toll-like-Rezeptor-vermittelten Regulation (Gaestel et al., 2009). Die p38MAPK/MK2-Kinase-Kaskade beeinflusst dabei insbesondere die Stabilität und Translatierbarkeit der TNF mRNA. Eine produktive Translation der TNF-mRNA, messbar durch deren Lokalisation in Polyribosomen, ist ausschließlich in Anwesenheit der aktivierten Proteinkinase MK2 möglich (Abbildung 1).

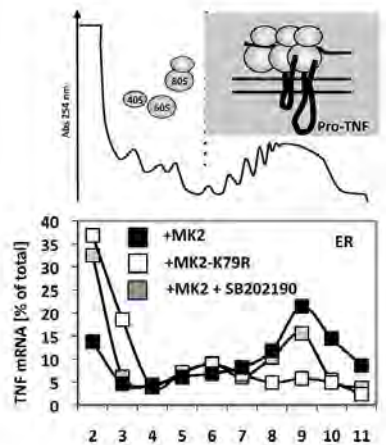


Abb. 1: Translationale Regulation der TNF-mRNA. Oben: Schematische Darstellung des Polysomenprofils mit freien mRNAs und Monosomen (links) und ER-gebundenen Polysomen (rechts). Unten: Verteilung der TNF-mRNA innerhalb des Polysomenprofils in Anwesenheit von MK2 (+MK2), in Anwesenheit einer katalytisch-inaktiven Mutante von MK2 (+MK2-K79R) und in Anwesenheit von MK2 bei Hemmung des MK2-Aktivators p38 MAPK durch die Substanz SB202190 (+MK2 + SB202190) (aus Tiedje et al., 2012).

Die molekularen Mechanismen, welche eine MK2-abhängige Translation der TNF-mRNA ermöglichen, waren lange unverstanden und konnten erst kürzlich von uns aufgeklärt werden (Tiedje et al., 2012). Obwohl eine Beteiligung des AU-reichen Elementes (ARE) im 3'-nichttranslatierten Bereich der TNF-mRNA und des ARE-bindenden Proteins Tristetraprolin (TTP) schon relativ früh nachgewiesen werden konnten (Neininger et al., 2002; Hitti et al., 2006), war die Identifizierung einer weiteren Komponente notwendig, um die Regulation in ihrer Gesamtheit zu verstehen: Mit Hilfe von siRNA-Polysomenprofil-Experimenten konnte die Notwendigkeit der Anwesenheit eines weiteren ARE-bindenden Proteins, des Humanen Antigens-R (HuR) für die Translation der TNF-mRNA nachgewiesen werden. TTP und HuR konkurrieren offenbar in ihrer Bindung an ARE-enhaltende mRNAs. Während Bindung von TTP die Translation blockiert, ist Bindung von HuR für die Initiation der Translation notwendig. Die ARE-Bindungsaffinität von HuR und TTP wird durch Phosphorylierung beeinflusst. p38-Phosphorylierung von HuR erhöht dessen cytoplasmatische Präsenz und dessen Affinität zum ARE. MK2-Phosphorylierung von TTP verringert dessen Affinität zum ARE. Damit bedingt ein aktivierter p38 MAPK/MK2-Signalweg die präferentielle Bindung von HuR an das ARE, wohingegen bei fehlender p38 MAPK/MK2-Aktivität eine bevorzugte Bindung von TTP erfolgt (Abbildung 2).

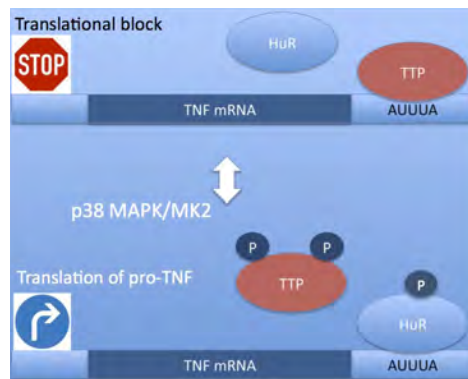


Abb. 2: Regulation der mRNA-ARE-Bindung von TTP und HuR und der Translatierbarkeit der TNF-mRNA durch p38MAPK/MK2-Phosphorylierung (Details siehe Text).

Durch diese phosphorylierungsgesteuerte molekulare Schalterfunktion kann die Expression von pro-TNF unmittelbar reguliert werden, ohne dass eine weitere, zeitaufwendige mRNA- oder Proteinbiosynthese notwendig ist. Interessanterweise besitzt nicht nur die TNF-mRNA sondern auch die TTP-mRNA ein ARE. Eine translationale Stimulation der TTP-Biosynthese durch denselben p38 MAPK/MK2-abhängigen Mechanismus führt zu verstärkter Bildung von nichtphosphoryliertem TTP und stellt damit eine intrinsische feedback-Regulation dieses Mechanismus dar. In Zukunft soll unter anderem mittels Transkriptom-weiter Ansätze geklärt werden, ob dieser molekulare Mechanismus auch für andere Ziel mRNAs von TTP in Abhängigkeit von MK2 gültig sein könnte.

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

Weitere Forschungsprojekte

Protease/Substrat-Interaktionen clostridieller Neurotoxin L-Ketten

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Galli, T., Inst. Jacques Monod, Paris, Frankreich; Förderung: DFG

Biologische Funktion der MAPKAP Kinasen: Aktivierung, Scaffolding und Substrat-targeting des ERK3-MK5 Signalling Moduls

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

Involvement of the murine protein kinase MK3 in stress response and inflammation and analysis of MK2/MK3 double knockout mice

■ Projektleitung: Ronkina, Natalia (Dr.), Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Untersuchung eines durch Interleukin 1 aktivierten Mechanismus der Translationskontrolle

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

Identifizierung translationell fehlregulierter mRNAs in Mammakarzinomzellen

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

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

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

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

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, M., Niedenthal, R., Inst. für Physiologische Chemie der MHH, Meissner, J., Inst. für Molekular- und Zellphysiologie der MHH; Förderung: DFG

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

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

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

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

Nervenzellrezeptoren clostridieller Neurotoxine

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Bigalke, H., Rummel, A., Inst. für Toxikologie der MHH

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

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr.)

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

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr.)

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

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr.)

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

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

Originalpublikationen

Bala K, Bosco R, Gramolelli S, Haas DA, Kati S, Pietrek M, Hävemeier A, Yakushko Y, Singh VV, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Schulz TF. Kaposi's Sarcoma Herpesvirus K15 Protein Contributes to Virus-Induced Angiogenesis by Recruiting PLCgamma1 and Activating NFAT1-dependent RCAN1 Expression. *PLoS Pathog*; 2012;8(9):e1002927

Bielska K, Seliga J, Wiczorek E, Kedracka-Krok S, Niedenthal R, Ozyhar A. Alternative sumoylation sites in the Drosophila nuclear receptor Usp. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 2012;132(3-5):227-238

Brand F, Schumacher S, Kant S, Menon MB, Simon R, Turgeon B, Britsch S, Meloche S, Gaestel M, Kotlyarov A. The extracellular signal-regulated kinase 3 (mitogen-activated protein kinase 6 [MAPK6])-MAPK-activated protein kinase 5 signaling complex regulates septin function and dendrite morphology. *Mol Cell Biol*; 2012;32(13):2467-2478

Braun T, Lepper J, Heiland GR, Hofstetter W, Siegrist M, Lezuo P, Gaestel M, Rimpler M, Thaler R, Klaushofer K, Distler JH, Schett G, Zwerina J. Mitogen-activated protein kinase 2 (MK2) regulates physiological and pathological bone turnover. *J Bone Miner Res*; 2013;28(4):936-947

Griaud F, Pierce A, Sanchez MB, Scott M, Abraham SA, Holyoake TL, Tran DD, Tamura T, Whetton AD. A pathway from leukaemogenic oncogenes and stem cell chemokines to RNA processing via THOCS. *Leukemia*; 2012;DOI: 10.1038/leu.2012.283

Hansen B, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Windheim M. Regulation of NF-kappaB-dependent gene expression by ligand-induced endocytosis of the interleukin-1 receptor. *Cell Signal*; 2013;25(1):214-228

Höpker K, Hagmann H, Khurshid S, Chen S, Hasskamp P, Seeger-Nukpezah T, Schilberg K, Heukamp L, Lamkemeyer T, Sos ML, Thomas RK, Lowery D, Roels F, Fischer M, Liebau MC, Resch U, Kisner T, Rother F, Bartram MP, Müller RU, Fabretti F, Kurschat P, Schumacher B, Gaestel M, Medema RH, Yaffe MB, Schermer B, Reinhardt HC, Benzinger T. AATF/Che-1 acts as a phosphorylation-dependent molecular modulator to repress p53-driven apoptosis. *EMBO J*; 2012;31(20):3961-3975

Klionsky DJ [...] Gaestel M [...] Menon MB [...] Zuckerbraun B. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy* 2012;8(4):445-544

Li H, Wittwer T, Weber A, Schneider H, Moreno R, Maine GN, Kracht M, Schmitz ML, Burstein E. Regulation of NF-kappaB activity by competition between RelA acetylation and ubiquitination. *Oncogene*; 2012;31(5):611-623

Llopis A, Salvador N, Ercilla A, Guita-Esteruelas S, Barrantes Idel B, Gupta J, Gaestel M, Davis RJ, Nebreda AR, Agell N. The stress-activated protein kinases p38alpha/beta and JNK1/2 cooperate with Chk1 to inhibit mitotic entry upon DNA replication arrest. *Cell Cycle*; 2012;11(19):3627-3637

Pirazzini M, Bordin F, Rossetto O, Shone CC, Binz T, Montecucco C. The thioredoxin reductase-thioredoxin system is involved in the entry of tetanus and botulinum neurotoxins in the cytosol of nerve terminals. *FEBS Lett*; 2013;587(2):150-155

Pirazzini M, Rossetto O, Bertasio C, Bordin F, Shone CC, Binz T, Montecucco C. Time course and temperature dependence of the membrane translocation of tetanus and botulinum neurotoxins C and D in neurons. *Biochem Biophys Res Commun*; 2013;430(1):38-42

Rehren F, Ritter B, Dittrich-Breiholz O, Henke A, Lam E, Kati S, Kracht M, Heim A. Induction of a broad spectrum of inflammation-related genes by Cocksackievirus B3 requires Interleukin-1 signaling. *Med Microbiol Immunol*; 2013;202(1):11-23

Strotmeier J, Willjes G, Binz T, Rummel A. Human synaptotagmin-III is not a high affinity receptor for botulinum neurotoxin B and G: increased therapeutic dosage and immunogenicity. *FEBS Lett*; 2012;586(4):310-313

Tiedje C, Ronkina N, Tehrani M, Dhamija S, Laass K, Holtmann H, Kotlyarov A, Gaestel M. The p38/MK2-Driven Exchange between Tristetraprolin and HuR Regulates AU-Rich Element-Dependent Translation. *PLoS Genet*; 2012;8(9):e1002977

Zeitvogel J, Dalpke A, Eiz-Vesper B, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Werfel T, Wittmann M. Human primary keratinocytes show restricted ability to up-regulate suppressor of cytokine signaling (SOCS)3 protein compared with autologous macrophages. *J Biol Chem*; 2012;287(13):9923-9930

Ziesche E, Kettner-Buhrow D, Weber A, Wittwer T, Jurida L, Soelch J, Müller H, Newel D, Kronich P, Schneider H, Dittrich-Breiholz O, Bhaskara S, Hiebert SW, Hottiger MO, Li H, Burstein E, Schmitz ML, Kracht M. The coactivator role of histone deacetylase 3 in IL-1-signaling involves deacetylation of p65 NF-kappaB. *Nucleic Acids Res*; 2013;41(1):90-109

Zylbersztejn K, Petkovic M, Burgo A, Deck M, Garel S, Marcos S, Bloch-Gallego E, Nothias F, Serini G, Bagnard D, Binz T, Galli T. The vesicular SNARE Synaptobrevin is required for Semaphorin 3A axonal repulsion. *J Cell Biol*; 2012;196(1):37-46

Abstracts

2012 wurden 13 Abstracts publiziert.

Promotionen

Breyer, Björn (Dr. rer. nat.): Identifizierung zelltypspezifischer Signale der Rezeptortyrosinkinasen c-Fms und TrkA anhand von Transkriptomanalysen in Epithelzellen.

Brand, Frank (Dr. rer. nat.): Regulation and function of ERK3MK5-mediated signaling.

Naqvi, Erum Sughra (PhD M.Sc. Biomedical Sciences): MAPKAP kinase 2 SUMOylation and the analysis of its functions in signal transduction.

Scharf, Madeleine (Dr. rer. nat.): Funktionelle und biochemische Charakterisierung des adulten Skelettmuskels der Maus in Abwesenheit der MAPKAP-Kinasen MK2 und MK3.

Master

Behrens, Gesine (M.Sc. Biochemie): Analyse der Wirkung von IL-1alpha auf die Translation der MCP1-mRNA.

Grave, Lena (M.Sc. Biochemie): Die Rolle der Proteinkinase MK2 und ihrer Substrate bei der Expressionsregulation von TNFalpha.

Stipendien

Pathak, Hansi: The role of the p38 MAPK/MK-pathway in the regulation of cytoskeletal dynamics and intracellular transport.

Kavela, Sridhar: Physiological functions of protein kinases downstream to MAPKs.

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

Wissenschaftspreise

Grave, Lena (M. Sc.): Die Rolle der Proteinkinase MK2 und ihrer Substrate bei der Expressionsregulation von TNFalpha (GBM Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie für die beste Masterarbeit).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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

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

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

Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.): Gutachter für die DFG.

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

Institut für Zelluläre Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn

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

Forschungsprofil

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

Im Inst. für Zelluläre Chemie konzentrieren wir uns auf die Untersuchung von Glykosylierungswegen im Verlauf zellulärer Entwicklungsprogramme, um biologische Schalter zu definieren, mit denen das Differenzierungsprogramm von Zellen unterbrochen, in seiner Richtung verändert, oder, im Falle regenerativer Vorgänge, auch umgekehrt werden kann. Einen wichtigen Schwerpunkt bilden Untersuchungen zur „Bedeutung von Sialinsäure“ für die Organogenese am Tiermodell. Im Rahmen einer 2011 neu geschaffenen Juniorprofessur „Glycoproteomics“ wird die Glykosylierung im Verlauf der Entwicklung von Cardiomyozyten aus embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) untersucht. Für die AG „Glykoparasitologie“ steht die Darstellung von Unterschieden in den Glykosylierungswegen von eukaryontischen Pathogenen (*Aspergillus fumigatus*; *Leishmania major*) und ihres menschlichen Wirts im Zentrum. So sollen neue Zielstrukturen für einen therapeutischen Angriff gefunden und charakterisiert werden. Der Fokus der W2-Professur „Neuroglykobiochemie“, schließlich, liegt auf Untersuchungen zur Bedeutung der polymeren Form der Sialinsäure, der Polysialinsäure, in der Entwicklung, der Plastizität und der Regenerationsfähigkeit des Nervensystems. So führt z. B. der Verlust der Polysialinsäuresynthese in Mäusen zu einer fehlerhaften Ausbildung von Nervenbahnen im Gehirn und in Folge dessen zur Degeneration eines Kerngebiets, welches den Fluss sensorischer Informationen vom Thalamus zum Cortex und damit die Aufmerksamkeit kontrolliert. Aber auch für komplexe kognitive Leistungen beim Menschen spielt die Sialinsäure eine wichtige Rolle. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt am Inst. für Zelluläre Chemie betrifft das detaillierte Studium der „Evolution von Bakteriophagen“, die bekapselte humanpathogene Bakterien befallen. Die Enzyme, mit denen die Phagen wirtsspezifisch die bakterielle Polysaccharidkapsel durchdringen, sind von großem Interesse für die biotechnologische und biochemische Anwendung. Langfristig sollen hier Phagen-basierte Therapiekonzepte zur Bekämpfung bakterieller Infektionen entwickelt werden. Aber auch der Aufbau der Bakterienkapsel durch spezifische Enzyme steht im Fokus unserer Forschung. Das diesjährig ausgewählte Forschungsprojekt befasst sich dabei mit der Verknüpfungsspezifität der Polysialyltransferase verschiedener *E.coli* Stämme beim Aufbau der Polysaccharidkapsel.

Forschungsprojekte

E. coli Polysialyltransferasen: Änderung der Verknüpfungsspezifität durch Austausch einer einzelnen Aminosäure

Molekulare Mimikry bezeichnet das Verbergen bakterieller, viraler oder parasitärer Oberflächenmoleküle vor der Immunabwehr des Wirts (1). Einige neuroinvasive Bakterien nutzen hierfür ein Zuckerpolymer mit dem Namen Polysialinsäure oder kurz PolySia. Chemisch ist die PolySia ein über glykosidische Verknüpfungen erzeugtes Polymer der sauren Nonulose N-Acetyl-Neuraminsäure (auch Sialinsäure, Sia). Der Zuckerbaustein ist in Abbildung 1 dargestellt. In der Ontogenese des Wirts (im beschriebenen Fall ist es der Mensch) spielt die PolySia eine zentrale Rolle und im Nerven- und Immunsystem bleibt das Molekül lebenslang ein wichtiger Regulator zellulärer Migrationsprozesse. Mit der Nutzung einer PolySia-Kapsel als äußere Barriere gehen die neuroinvasiven Keime also einen sehr „intelligenten“ Weg um sich immunologisch unsichtbar zu machen. Wichtig im Rahmen dieses Projektes ist es zu betonen, dass viele Bakterien eine PolySia Kapsel bilden, diese Kapsel aber nicht in allen Fällen auch einen immunologischen Schutz für den Keim darstellt. Das liegt daran, dass die Glykobiologie detailverliebt ist: es hängt von der spezifischen (glykosidischen) Verknüpfung ab, ob die Kette immunologisch inert oder immunologisch erkennbar ist. Wie in Abb. 1 dargestellt, kann die glykosidische Bindung zwischen zwei Zuckermomeren $\alpha 2,8$ und $\alpha 2,9$ sein. Bakterien die ausschließlich $\alpha 2,8$ -Bindungen herstellen (z.B. *Neisseria meningitidis* Serogruppe B und *E. coli* K1) tragen eine Kapsel die mit der PolySia des Wirts identisch ist. Ist die Bindung dagegen $\alpha 2,9$ (z.B. *Neisseria meningitidis* Serogruppe C) oder $\alpha 2,8$ und $\alpha 2,9$ in alternierender Folge (z.B. *E. coli* K92), dann entstehen Polymere, die vom Immunsystem des Wirts leicht erkannt werden.

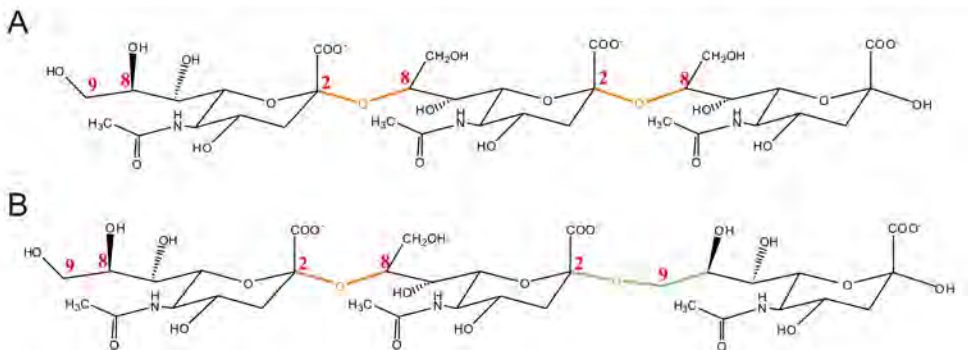


Abb. 1: Polysialinsäure (PolySia) A. homogen $\alpha 2,8$ -verknüpfte Sialinsäurereste (*E. coli* K1). B. alternierend $\alpha 2,8$ - und $\alpha 2,9$ -verknüpfte Sialinsäurereste (*E. coli* K92).

In der Glykobiologie galt bis vor kurzem der Lehrsatz, dass Glykosyltransferasen (d.h. die Enzyme, die Zuckerketten aufbauen) hoch spezifisch hinsichtlich der Natur des Akzeptors (Empfänger für die Übertragung des Zuckers), des Substrates (der zu übertragende Zucker) und hinsichtlich der Art der katalysierten glykosidischen Verknüpfung sind (2). Würde diese Lehrmeinung ohne Ausnahme gelten, dann wäre schwer zu verstehen, wie *E. coli* K92 ein Polymer mit alternierenden Bindungen bauen kann, denn, und das ist sehr wichtig, *E. coli* K92 besitzt nur ein einziges Enzym, eine sogenannte Polysialyltransferase (polyST), für den Aufbau des Kapselpolymers. In dieser Studie sind wir deshalb der Frage nachgegangen, wie im Falle von *E. coli* K92 eine einzige polyST identische Substratmoleküle (Sialinsäurereste) alternierend mit zwei unterschiedlichen Bindungen verknüpfen kann.

Um dieser Frage auf die Spur zu kommen, wurde zunächst eine Bibliothek mit Mutationen der K92-Polysialyltransferase angelegt, welche sich in bis zu sechs Aminosäureresten von der mechanistisch sehr ähnlichen polyST aus *E. coli* K1 unterscheiden. Letztere kann, wie oben beschrieben, im Gegensatz zur K92-polyST nur einen Bindungstyp katalysieren. Die ausgewählten Mutationen liegen zwischen den Positionen 52 und 85 und damit in einem Bereich, der in vorausgegangenen Untersuchungen als die Region identifiziert worden war (3), die maßgeblich für die Verknüpfungsspezifität verantwortlich ist. In dieser Region gibt es nur sechs Aminosäuren, in denen sich das Genom von *E. coli* K1 und K92 unterscheidet. Folgerichtig musste angenommen werden, dass der Austausch einer oder einer Kombination von mehreren Aminosäuren für die Änderung der Verknüpfungsspezifität verantwortlich ist.

Die mutierten polyST-Gene wurden anschließend in einen genetisch modifizierten *E. coli* BL21 Stamm transfiziert, in dem der Kapsel-Genkomplex zwar ausgeschaltet ist, durch gezielte Transfektionen aber wiederhergestellt werden kann. Ca. 4000 der durch die Transfektion erhaltenen mutierten *E. coli* BL21-Kolonien wurden im Anschluss mit einem erst kürzlich entwickelten Hochdurchsatz-Assay (4) auf Nitrozellulosemembranen übertragen und auf Induktionsagarplatten kultiviert. Mittels spezifischer Antikörper wurden die Kolonien dann auf die Expression von α 2,8- und α 2,9-verknüpfter polySia untersucht.

Anhand von zehn zufällig ausgewählten *E. coli* K92 Mutanten, die positiv für α 2,8-verknüpfte PolySia waren, zeigte sich, dass alle diese Klone eine Mutation gemein hatten und zwar in Position 52: das im Wildtyp von *E. coli* K92 an Position 52 vorhandene Histidin (H52) war gegen ein Asparagin (N) ausgetauscht worden (H52N), wie es im *E. coli* K1 Wildtyp (N52) vorkommt. Ein Klon unterschied sich darüber hinaus ausschließlich in genau dieser einen Mutation vom *E. coli* K92 Wildtyp. Somit konnte der Wechsel der Verknüpfungsspezifität dieser Mutanten allein der Mutation H52N zugeschrieben werden. Konsequenterweise wurde dieser Klon für die weiteren Analysen ausgewählt (Abb. 2).

| | 52 | 61 | 63 | 68 | 72 | 79 | mAb735 | |
|---------------------------|----|----|----|----|----|----|--------|---|
| <i>E. coli</i> K92 polyST | H | L | G | Q | L | K | K | - |
| <i>E. coli</i> K1 polyST | N | L | G | Q | L | K | K | + |
| clone 1 | N | L | G | Q | L | K | K | + |
| clone 2 | N | L | G | Q | L | K | K | + |
| clone 3 | N | L | G | Q | L | K | K | + |
| clone 4 | N | L | G | Q | L | K | K | + |
| clone 5 | N | L | G | Q | L | K | K | + |

Abb. 2: Anordnung der Aminosäuren (N-Termini) ausgewählter polyST zwischen Position 52 und 85. Aminosäuren, die sich vom *E. coli* K92 Wildtyp unterscheiden, sind hervorgehoben. Der Antikörper mAb 735 reagiert mit homogen α 2,8-verknüpfter polySia.

Wie oben beschrieben, wurde der Nachweis einer Spezifitätsänderung der PolyST im ersten Schritt mit einem Antikörper-basierten Assay geführt. Es wurden zwei Antikörper eingesetzt, die spezifisch eine Sequenz von α 2,8- bzw. α 2,9-Bindungen erkennen (Abb. 3).

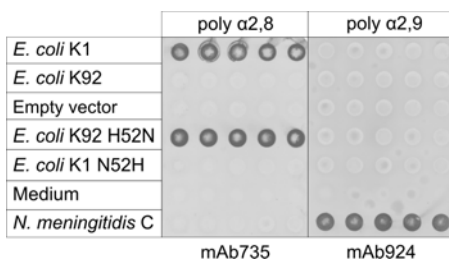


Abb. 3: In vivo Aktivitätstest. Die Bakterien wurden in 96-well-Platten kultiviert, auf Nitrozellulose übertragen, die dann mit den angegebenen Antikörpern gefärbt wurden. Die Antikörper weisen jeweils homogen α 2,8- (mAb735) bzw. α 2,9-verknüpfte PolySia nach. *Neisseria meningitidis* wurde als Positivkontrolle für den mAb924 eingesetzt.

Die PolySia des Wildtyp *E. coli* K92 reagierte im Antikörpertest weder mit dem Antikörper gegen α 2,8- noch mit dem gegen α 2,9-Bindungen. Eine positive Reaktion der *E. coli* K92 H52N Mutante wurde daher als switch zum *E. coli* K1 Verknüpfungstypen interpretiert.

In einem nächsten Schritt wurde dann im Umkehrschluss untersucht, ob die Einführung eines Histidin an Position 52 der polyST aus *E. coli* K1, dazu führt, dass diese statt homogener α 2,8-verknüpfter PolySia die Bildung von alternierenden α 2,8-/ α 2,9-Bindungen katalysiert. Im Expressionsmodell mit dem modifizierten *E. coli* BL21 Stamm, in den das polyST-Gen des *E. coli* K1 Wildtyps mit der Mutation N52H transfiziert wurde, kam es tatsächlich zu einem Verlust der Reaktivität mit dem anti- α 2,8-spezifischen Antikörper.

Da die mit dem Antikörper-Assay erhobenen Befunde zum Nachweis von α 2,8-/ α 2,9-PolySia auf einer negativen Ausschlussmethode beruhen, wurden die Ergebnisse mit einer anderen Methode, der GC/MS (Gaschromatographie/Massenspektrometrie), überprüft. Mithilfe dieser hochsensitiven Methode, die erst kürzlich in Kooperation mit S. P. Galuska in Gießen etabliert wurde (5), können α 2,8- und α 2,9-Bindungen innerhalb der PolySia direkt nachgewiesen werden. Mit der GC/MS wurden sowohl PolySia aus den *E. coli* K1 bzw. K92 Wildtypen als auch aus den entsprechenden Mutanten *E. coli* K1 (N52H) bzw. *E. coli* K92 (H52N) analysiert. Ein Vergleich der Ergebnisse zeigt eindeutig, dass ein Austausch der Aminosäure an Position 52 zu einem switch der Bindungsmuster führt (Abb. 4): Wird an dieser Stelle ungeachtet des jeweiligen Wildtyp-Hintergrunds ein Asparagin (N) positioniert, so findet man in der GC/MS ausschließlich Signale, die α 2,8-Bindungen entsprechen, wohingegen ein Histidin (H) an Position 52 zu Signalen für α 2,8- und α 2,9-Bindungen führt.

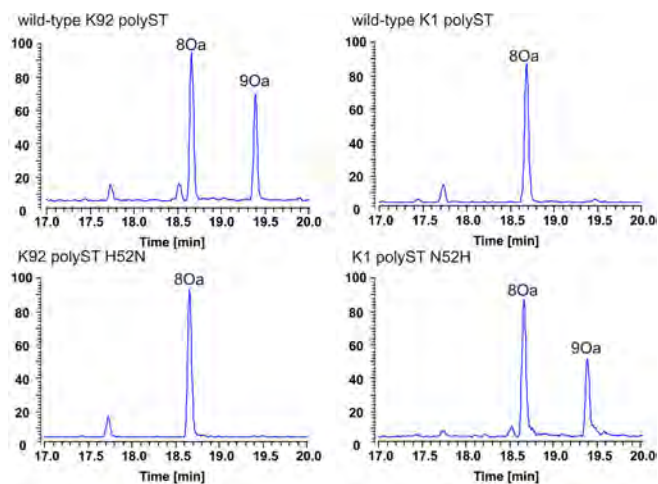


Abb. 4: GC/MS-Analyse von Wildtyp und mutierter polyST.

Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse, dass der Aminosäurerest 52 der polySTs die Verknüpfungsspezifität des Enzyms determiniert. Weiterhin implizieren die Daten, dass die PolyST aus *E. coli* K92 die Bildung eines einzigartigen PolySia-Heteropolymers in einem einzigen bi-funktionellen aktiven Zentrums katalysiert. Der nur durch eine einzige Aminosäure induzierbare switch des Enzyms von der mono- hin zur Bifunktionalität prädestiniert dieses Enzym zu einem gut geeigneten Modell für die weitere Erforschung der Wirkmechanismen von bifunktionellen Kohlenhydratpolymerasen.

Das vorgestellte Projekt wurde vor kurzem veröffentlicht (6) und mit einem speziellen Kurzbeitrag (highlight) in Nature Chemical Biology besonders gewürdigt (<http://www.nature.com/nchembio/journal/v9/n3/full/nchembio.1196.html>).

Literatur:

1. Wikipedia (http://de.wikipedia.org/wiki/Molekulare_Mimikry)
2. Hagopian A, Bosmann HB, Eylar EH (1968) Glycoprotein biosynthesis: the localization of polypeptidyl: N acetylglucosaminyl, collagen: glucosyl, and glycoprotein:galactosyltransferases in HeLa cell membrane fractions. Arch Biochem Biophys 128:387-396.
3. Steenbergen SM, Vimr ER (2003) Functional relationships of the sialyltransferases involved in expression of the polysialic acid capsules of Escherichia coli K1 and K92 and Neisseria meningitidis groups B or C. J Biol Chem 278(17):15349-59.
4. Keys TG, Berger M, Gerardy-Schahn R (2012) A high-throughput screen for polysialyltransferase activity. Anal Biochem 427(1):60-8.
5. Galuska SP, Geyer H, Mink W, Kaese P, Kühnhardt S, Schäfer B, Mühlhoff M, Freiberger F, Gerardy-Schahn R, Geyer R (2012) Glycomic strategy for efficient linkage analysis of di-, oligo- and polysialic acids. J Proteomics 75(17):5266-78.
6. Keys TG, Fuchs HL, Galuska SP, Gerardy-Schahn R, Freiberger F (2013) A single amino acid toggles Escherichia coli polysialyltransferases between mono- and bifunctionality. Glycobiology [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23307905.

■ Projektleitung: Freiberger, Friedrich (Dr. rer. nat.); Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Galuska, Sebastian (Dr. rer. nat.), Biochemisches Institut, Justus-Liebig-Universität Gießen; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.), Deutsches Primatenzentrum, Göttingen; Wuhler, Manfred (Dr. rer. nat.), Universität Leiden, Niederlande; Förderung: DFG

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

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

PhD-Programm des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN): Role of polysialic acid in the genesis of GABAergic neurons in basal ganglia and cerebral cortex

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nacher, Juan (Prof. Dr.), Universität de Valencia, Spain; Yanagawa, Yuchio (Dr.), Gunma University, Maebashi, Japan

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

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

New congenital disorders of glycosylation caused by pathogenic point mutation in nucleotide-sugar transporters genes: Functional and biochemical characterization

■ Projektleitung: Ashikov, Angel (PhD); Kooperationspartner: Elpeleg, Orly (Prof. Dr.), University Medical Center, Jerusalem, Israel; Lefeber, Dirk (Prof. Dr.), Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands

Excellence Cluster "Regenerative Biology and Reconstructive Therapy" REBIRTH I: JRG "Stem Cell Glycans"

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

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

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

Kinetic and structural characterization of the capsule polymerase from Neisseria meningitidis serogroup

A: Studies toward evaluating a new drug target

■ Projektleitung: Freiburger, Friedrich; Kooperationspartner: von Itzstein, Mark (Prof. Dr.), Griffith University, Australia; Fedorov, Roman (Dr.) Institute for Biophysikalische Chemie, MHH; Nikolaev, Andrej (Dr.) University of Dundee, Scotland; Förderung: MHH (HiLF)

Identifizierung und Charakterisierung neuraler Akzeptorproteine der Polysialyltransferasen ST8SialII und ST8SialIV

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

Charakterisierung Sialinsäure-spezifischer O-Acetyltransferasen

■ Projektleitung: Mühlenhoff, Martina (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH (Habilitationförderung)

The role of sialic acid in development and function of the kidney

■ Projektleitung: Münster-Kühnel, Anja (Dr. rer. nat.); Weinhold, Birgit (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schiffer, Mario (Prof. Dr.), Abt. für Nephrologie, MHH; Groos, Stephanie (Dr.) Inst. für Zellbiologie, MHH; Geyer, Rudolf (Prof. Dr.), Geyer, Hildegard (Dr.), Galuska, Sebastian (Dr.), alle Biochemisches Institut, Justus-Liebig-Universität Gießen

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

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

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

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

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

■ Projektleitung: Routier, Françoise (Prof. Dr.)

Originalpublikationen

Ashikov A, Buettner FF, Tiemann B, Gerardy-Schahn R, Bakker H. LARGE2 generates the same xylose and glucuronic acid containing glycan structures as LARGE. *Glycobiology*; 2013;23(3):303-309

Benani A, Hryhorczuk C, Gouaze A, Fioramonti X, Brenachot X, Guissard C, Krezymon A, Duparc T, Colom A, Nedelec E, Rigault C, Lemoine A, Gascuel J, Gerardy-Schahn R, Valet P, Knauf C, Lorsignol A, Penicaud L. Food Intake Adaptation to Dietary Fat Involves PSA-Dependent Rewiring of the Arcuate Melanocortin System in Mice. *J Neurosci*; 2012;32(35):11970-11979

Brauer C, Hennig-Pauka I, Hoeltig D, Buettner FF, Beyerbach M, Gasse H, Gerlach GF, Waldmann KH. Experimental *Actinobacillus pleuropneumoniae* challenge in swine: Comparison of computed tomographic and radiographic findings during disease. *BMC Vet Res*; 2012;8(1):47

Browning C, Schneider MM, Bowman VD, Schwarzer D, Leiman PG. Phage pierces the host cell membrane with the iron-loaded spike. *Structure*; 2012;20(2):326-339

Edvardson S, Baumann AM, Mühlenhoff M, Stephan O, Kuss AW, Shaag A, He L, Zenwirt S, Tanzi R, Gerardy-Schahn R, Elpeleg O. West syndrome caused by ST3Gal-III deficiency. *Epilepsia*; 2013;54(2):e24-e27

Elschami M, Scherr M, Philippens B, Gerardy-Schahn R. Reduction of STAT3 expression induces mitochondrial dysfunction and autophagy in cardiac HL-1 cells. *Eur J Cell Biol*; 2013;92(1):21-29

Engel J, Schmalhorst PS, Routier FH. Biosynthesis of the fungal cell wall polysaccharide galactomannan requires intraluminal GDP-mannose. *J Biol Chem*; 2012;287(53):44418-44424

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

Galuska SP, Geyer H, Mink W, Kaese P, Kühnhardt S, Schäfer B, Mühlenhoff M, Freiburger F, Gerardy-Schahn R, Geyer R. Glycomic strategy for efficient linkage analysis of di-, oligo- and polysialic acids. *J Proteomics*; 2012;75(17):5266-5278

Jakobsson E, Schwarzer D, Jokilammi A, Finne J. Endosialidases: Versatile Tools for the Study of Polysialic Acid. *Top Curr Chem*; 2012;DOI: 10.1007/128_2012_349

Keys TG, Berger M, Gerardy-Schahn R. A high-throughput screen for polysialyltransferase activity. *Anal Biochem*; 2012;427(1):60-68

Keys TG, Freiberger F, Ehrhrt J, Krueger J, Eggers K, Buettner FF, Gerardy-Schahn R. A universal fluorescent acceptor for high-performance liquid chromatography analysis of pro- and eukaryotic polysialyltransferases. *Anal Biochem*; 2012;427(2):107-115

Kiene M, Marzi A, Urbanczyk A, Bertram S, Fisch T, Nehlmeier I, Gnirss K, Karsten CB, Palesch D, Münch J, Chiodi F, Pöhlmann S, Steffen I. The role of the alternative coreceptor GPR15 in SIV tropism for human cells. *Virology*; 2012;433(1):73-84

Kochlamazashvili G, Bukalo O, Senkov O, Salmen B, Gerardy-Schahn R, Engel AK, Schachner M, Dityatev A. Restoration of synaptic plasticity and learning in young and aged NCAM-deficient mice by enhancing neurotransmission mediated by GluN2A-containing NMDA receptors. *J Neurosci*; 2012;32(7):2263-2275

Rollenhagen M, Kuckuck S, Ulm C, Hartmann M, Galuska SP, Geyer R, Geyer H, Mühlhoff M. Polysialylation of the synaptic cell adhesion molecule SynCAM 1 depends exclusively on the polysialyltransferase ST8Siall in vivo. *J Biol Chem*; 2012;287(42):35170-35180

Schaper W, Bentrop J, Ustinova J, Blume L, Kats E, Tiralongo J, Weinhold B, Bastmeyer M, Munster-Kühnel AK. Identification and biochemical characterization of two functional CMP-sialic acid synthetases in *Danio rerio*. *J Biol Chem*; 2012;287(16):13239-13248

Schwarzer D, Buettner FF, Browning C, Nazarov S, Rabsch W, Bethe A, Oberbeck A, Bowman VD, Stummeyer K, Mühlhoff M, Leiman PG, Gerardy-Schahn R. A Multivalent Adsorption Apparatus Explains the Broad Host Range of Phage phi92: a Comprehensive Genomic and Structural Analysis. *J Virol*; 2012;86(19):10384-10398

Takeuchi H, Kantharia J, Sethi MK, Bakker H, Haltiwanger RS. Site-specific O-Glycosylation of the Epidermal Growth Factor-like (EGF) Repeats of Notch: EFFICIENCY OF GLYCOSYLATION IS AFFECTED BY PROPER FOLDING AND AMINO ACID SEQUENCE OF INDIVIDUAL EGF REPEATS. *J Biol Chem*; 2012;287(41):33934-33944

van Straaten KE, Routier FH, Sanders DA. Structural Insight into the Unique Substrate Binding Mechanism and Flavin Redox State of UDP-galactopyranose Mutase from *Aspergillus fumigatus*. *J Biol Chem*; 2012;287(14):10780-10790

van Straaten KE, Routier FH, Sanders DA. Towards the crystal structure elucidation of eukaryotic UDP-galactopyranose mutase. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*; 2012;68(Pt 4):455-459

Weinhold B, Sellmeier M, Schaper W, Blume L, Philippens B, Kats E, Bernard U, Galuska SP, Geyer H, Geyer R, Worthmann K, Schiffer M, Groos S, Gerardy-Schahn R, Münster-Kühnel AK. Deficits in Sialylation Impair Podocyte Maturation. *J Am Soc Nephrol*; 2012;23(8):1319-1328

Winkler M, Bertram S, Gnirss K, Nehlmeier I, Gawanbacht A, Kirchoff F, Ehrhardt C, Ludwig S, Kiene M, Moldenhauer AS, Goedecke U, Karsten CB, Kühl A, Pöhlmann S. Influenza A virus

does not encode a tetherin antagonist with Vpu-like activity and induces IFN-dependent tetherin expression in infected cells. *PLoS One*; 2012;7(8):e43337

Wolf S, Warnecke S, Ehrhrt J, Freiberger F, Gerardy-Schahn R, Meier C. Chemical Synthesis and Enzymatic Testing of CMP-Sialic Acid Derivatives. *ChemBiochem*; 2012;13(17):2605-2615

Übersichtsarbeiten

Hildebrandt H, Mühlhoff M, Gerardy-Schahn R. Polysialinsäure - ein Zucker reguliert die Hirnentwicklung. *BIOspektrum*; 2012;18(1):26-29

Abstracts

2012 wurden 25 Abstracts publiziert.

Promotionen

Eggers Katinka Caroline (Dr. rer. nat.): Studies on the structural basis of NCAM functions and on the role of (poly)sialyltransferases and their biosynthetic products in onco- and neurodevelopment.

Elschami Myriam (Dr. rer. nat.): Cellular answers following STAT3 deficiency in cardiomyocytes.

Engel Jakob (Dr. rer. nat.): Glycosylation pathways in the human pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus*.

Sethi Maya (Dr. rer. nat.): Biosynthesis and function of the Notch specific glycotope xylose-xylose-glucose.

Stipendien

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

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

Schiff, Miriam (Dr. rer. nat.): Phänotypische Analyse konditional Polysialinsäure-defizienter Mauslinien.

Wissenschaftspreise

Sethi, Maya (Dr. rer. nat.): HBRP PhD Award: "Biosynthesis and Function of the Notch Specific Glycotope Xylose-Xylose-Glucose".

Auszeichnungen

Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.): FEBS National Lecture Award at SFBBM-SFB 2012: "Brain development needs sugar: a view on the role of (poly)sialo-glycotopes".

Kabuß, Roland (Dr. rer. nat.): Lehrpreis der Studierendenschaft des 1. Studienjahres Zahnmedizin im Sommersemester 2012.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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

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

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

Patente

Schwarzer, David (Dr. rer. nat.), Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Keys, Timothy (MSc), et al.: Enzymes having alpha2,9 endosialidase activity (PCT/EP2012/002988).

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

■ Direktor: Prof. Dr. Michael Manns

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

Forschungsprofil

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

Forschungsprojekte

Segment-spezifische Auswirkungen TNF- α -induzierter Entzündung auf HCO₃⁻-Homöostase und epitheliale Barriere im Ileokolon der Maus

Hintergrund

Unter chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) versteht man häufig in Schüben verlaufende, idiopathische, destruierende Entzündungen des Gastrointestinaltraktes. Die beiden wichtigsten Vertreter dieses Krankheitsbildes sind Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa, deren Inzidenz vor allem in den Industrieländern stetig ansteigt. Obwohl bekannt ist, dass neben genetischer Prädisposition und einer dysregulierten Immunantwort auch andere Faktoren eine Rolle in diesem komplexen Krankheitsgefüge spielen, ist die Pathogenese noch nicht vollständig aufgeklärt. Patienten zeigen typischerweise erhöhte Zytokinspiegel und leiden häufig unter Durchfällen, die mit einer Störung sowohl des intestinalen Ionentransportes als auch der intestinalen Barriere in Zusammenhang stehen, die pathophysiologischen Folgen für das epitheliale Säure-Basen Gleichgewicht sind jedoch größtenteils unbekannt. HCO₃⁻ ist als Hauptprotagonist der pH Homöostase mitverantwortlich für das epitheliale Abwehrsystem und Ionentransportfunktionen und steht aus diesem Grund im Fokus unserer Untersuchungen.

Aktuelle Arbeit

In unserem Projekt wollten wir untersuchen, ob sich das TNF- α -überexprimierende Mausmodell TNF^{FARE} als Modell für chronisch entzündliche Darmerkrankungen im Bezug auf intestinalen Ionentransport als geeignet zeigt, ob es zu entzündungsassoziierten Veränderungen in der HCO₃⁻ Homöostase in drei bei CED Patienten häufig betroffenen Darmabschnitten (Ileum, proximales Kolon und mittleres Kolon) kommt, und welche Mechanismen dem zu Grunde liegen.

Da der HCO_3^- Übertritt ins Lumen entlang des Darmes unterschiedlich moduliert wird, wurden sowohl Komponenten des transepithelialen Weges (in den HCO_3^- Transport involvierte Ionenaustauscher, -transporter und -kanäle) als auch des parazellulären Weges, wie etwa Schlussleistenproteine, untersucht (Abbildung 1). Dafür wurde eine Vielzahl von Methoden eingesetzt, unter anderem die Ussing Kammer (HCO_3^- Output, Isc, ^3H -Mannitol Fluxe, Dilutions Potentiale, Impedanzspektroskopie), in vivo luminale Perfusionsexperimente (HCO_3^- Sekretion und Flüssigkeitsabsorption), klassische Histologie, realtime PCR, Western Blot, und Fluoreszenz-Immunohistochemie.

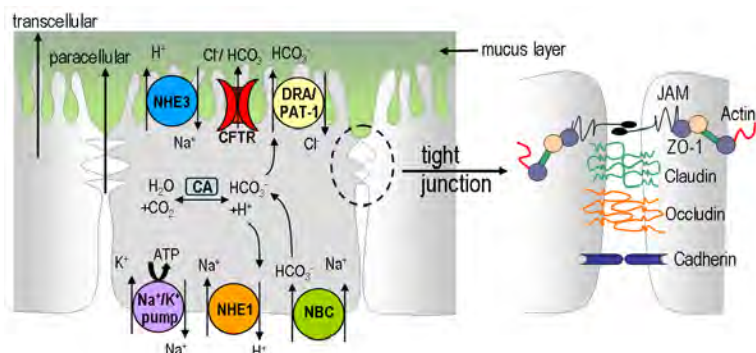


Abb. 1: Die Struktur des intestinalen Epithels inklusive der Mukusschicht und mögliche Trans- und parazelluläre Wege des HCO_3^- . CFTR, NHE3 und DR/PAT-1 befinden sich in der apikalen Membran, wohingegen die Na^+/K^+ Pumpe, NHE1 und NBC in der basolateralen Membran lokalisiert sind. Diese Komponenten werden in unterschiedlichen Expressionsmustern und -mengen entlang des intestinalen Traktes exprimiert. Zusätzlich kann HCO_3^- intrazellulär mit Hilfe von Carboanhydrasen generiert werden (CA, links). Die komplexe Struktur der Tight Junctions mit ihren assoziierten Proteinen ist schematisch auf der rechten Seite aufgeführt.

Ergebnisse:

In unserem Projekt konnten wir zeigen, dass heterozygote $\text{TNF}^{\Delta\text{ARE}}$ Mäuse ($\text{TNF}^{+/\Delta\text{ARE}}$) eine milde bis moderate Entzündungsreaktion mit stark erhöhten Zytokinspiegeln ($\text{TNF-}\alpha$, Interleukin 1β und Interferon- γ), aber einer histologisch intakten Epithelschicht in den untersuchten Segmenten entwickeln. Der Mäusestamm eignet sich somit gut als Entzündungsmodell und weist eher Parallelen zum Morbus Crohn als zur Colitis Ulcerosa auf [Abbildung 2].

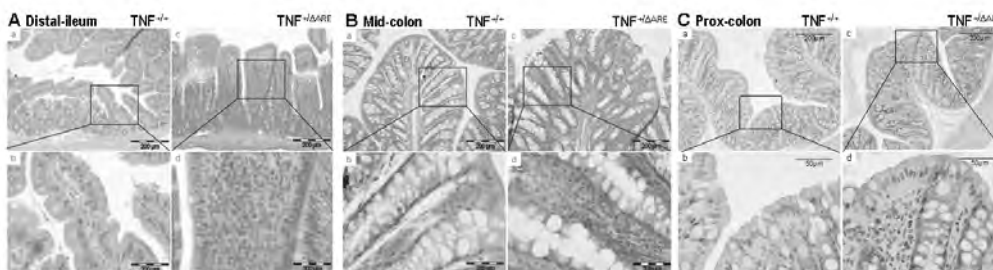


Abb. 2: Histologische Schnitte in Kontrollen (a, b) und $\text{TNF}^{+/\Delta\text{ARE}}$ Tieren (c, d) im distalen Ileum (A), mittleren Kolon (B) und proximalen Kolon (C). c und d zeigen Entzündungszellinfiltrate, die teilweise bis in die Submukosa hineinreichen.

Da weder in TUNEL Färbungen noch in einem Caspase-Assay Anzeichen auf eine erhöhte Apoptoserate nachgewiesen werden konnten, eignen sich diese Tiere insbesondere für die Erforschung von Ionentransportmechanismen.

In der Ussingkammer stellte sich heraus, dass in den drei Segmenten ein unterschiedlich hoher HCO_3^- Output vorherrscht, der sich in den entzündeten Geweben signifikant von den gesunden Kontrollen unterscheidet. Im Ileum

sowie im mittleren Kolon ist er bei heterozygoten Tieren im basalen Zustand verringert, wohingegen der basale HCO_3^- Output im proximalen Kolon bei Entzündung erhöht ist [Abbildung3].

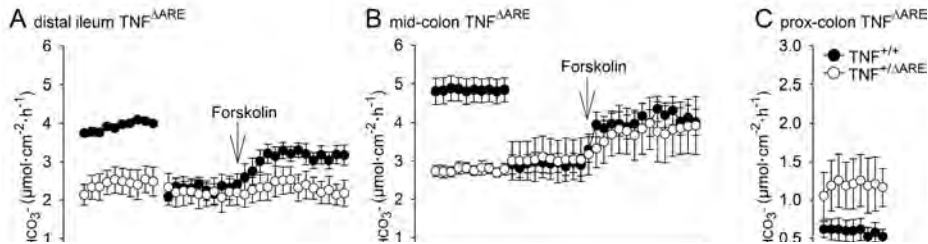


Abb. 3: Verlauf des HCO_3^- Outputs im Ileum (A), mittleren Kolon (B) und proximalen Kolon (C). Bei A und B fällt das Sekretionsniveau von entzündeten Geweben unter Cl^- freien Bedingungen auf das der gesunden Kontrollen, was auf einen defekten $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ Austausch hinweist.

Wir konnten nachweisen, dass sowohl im Ileum als auch im mittleren Kolon der apikale $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ Austauscher *DRA* (Downregulated in Adenoma; *Slc26a3*) auf Protein- und auch auf RNA-Ebene in der entzündeten Mukosa hoch signifikant vermindert exprimiert wird, was die in diesen beiden Segmenten verringerte HCO_3^- Sekretion erklärt.

Im proximalen Kolon werden $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ Austauscher nur in physiologisch unrelevanten Mengen exprimiert womit dieses Segment besonders gut geeignet ist, um passive HCO_3^- Bewegungen zu untersuchen. Diese sind in den anderen beiden Darmabschnitten potentiell ebenfalls vorhanden, werden aber von aktiven Transportvorgängen maskiert. Die erhöhte HCO_3^- Abgabe lässt eine defekte epitheliale Barriere vermuten, die in ^3H -Mannitol-Flux Experimenten und in Impedanz Spektroskopischen Analysen bestätigt werden konnte. Als Ursache hierfür vermuten wir das veränderte Expressionsmuster von Schlussleistenproteinen (Abbildung4).

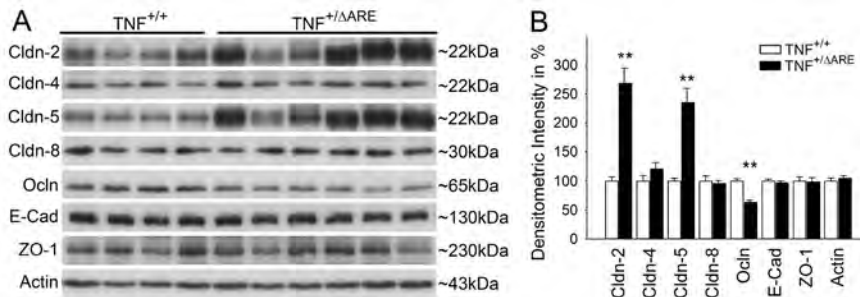


Abb. 4: Expression von Schlussleistenproteinen und densitometrische Auswertung

Vor allem die verminderte Expression des Occludin, welches regulatorische Eigenschaften aufweist, könnte hier eine wichtige Rolle spielen.

Zusammengefasst bewirkt eine $\text{TNF-}\alpha$ -induzierte Entzündung segmentspezifische Veränderungen der HCO_3^- Homöostase und Barrierefunktion im murinen Ileum, proximalen und mittleren Kolon, und trägt so zu einem veränderten Säure-Base-Gleichgewicht bei.

Veröffentlichungen

Xiao F*, Juric M*, Li J, Riederer B, Yeruva S, Singh AK, Zheng L, Glage S, Kollias G, Dudeja P, Tian D, Xu G, Zhu J, Bachmann O, Seidler U (2012). Loss of Downregulated in Adenoma (DRA) Impairs Mucosal HCO₃⁻ Secretion in Murine Ileocolonic Inflammation. *Inflamm Bowel Dis*, Vol 18, Issue 1, Pages 101-111.

Juric M*, Xiao F*, Amasheh S, May O, Wahl K, Bantel H, Manns MP, Seidler U, Bachmann O (2013). Increased epithelial permeability is the primary cause for bicarbonate loss in inflamed murine colon. *Inflamm Bowel Dis*, Vol 19, (1), Pages 904-911.

Kongressbeiträge

Barriers International Conference 2011 (Poster); DATED 2009, 2010 (Vortrag); DDW 2010, 2011 (Poster); DGVS 2009, 2010 (Vortrag AG Sitzung und Poster), 2011 (Vortrag AG Sitzung); ECCO 2012 (Poster); Göttinger Transporter Tage 2009, 2010 (Vortrag)

Awards

Reisestipendium des FIV-Netzwerkes (Frauen in der Vizeralmedizin) für die Teilnahme an der DGVS-Jahrestagung 2009, Juric, Marina (Dr. rer. nat.).

■ Projektleitung: Bachmann, Oliver (PD Dr., Projektdurchführung: Marina Eickhoff geb. Juric (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ursula Seidler (Prof. Dr.), Salah Amasheh (PD Dr.), Bantel, Heike (Prof. Dr.)

Weitere Forschungsprojekte

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

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

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

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.) Lehner, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Falk, Christine (Prof. Dr.), Inst. für Transplantationsimmunologie, MHH; Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Skawran, Britta (Dr.), Inst. für Zell- und Molekularpathologie, MHH; Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Inst. für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH; Krech, Til (Dr.), Inst. für Pathologie, MHH; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, SFB/TRR77: „Liver Cancer - From Molecular Pathogenesis to Targeted Therapies“

Klinische Relevanz von Zelltodmechanismen bei Lebererkrankungen

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

Generation, characterisation and use of human adult liver progenitor cells

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

Antiviral Resistance in Hepatitis C Virus (HCV) Infection

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD Dr.), von Hahn Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Protzer, Ulrike (Prof.) HZI München, Kaiser, Rolf (Prof.) Uni Köln, Bartenschlager, Ralf (Prof.), Uniklinik Heidelberg; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Einfluss von Ciclosporin A auf das Hepatitis C Nichtstrukturprotein NS 2

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD Dr.); Förderung: DFG Antrag Ci 171/ 2-1

Effect of genetic variation in the DGAT1 gene on the Hepatitis C replication cycle

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

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

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

Role of heterologous immunity for natural resistance to HCV infection

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

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

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

Host and viral factors in acute hepatitis C, Project C

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

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

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

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

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

Quantitatives HBsAg im natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis B

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

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

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

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

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

Bedeutung von IP10 als Biomarker für den natürlichen Verlauf der akuten Hepatitis C Virusinfektion

■ Projektleitung: Antragssteller: Deterding, Katja (Dr.med.) Schlaphoff, Verena (Dr.rer.nat.) Projektmentor: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.med.); Kooperationspartner: AG Prof. C. Falk, IFB-Tx: Nutzung des BioRad Bio- Plex- Systems auf der LUMINEX-Plattform; Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung (HILF) 2012

Intensivtherapie nach Lungentransplantation

- Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.), Gottlieb, Jens (PD Dr.), Hoeper, Marius (Prof. Dr.), Warnecke, Gregor (PD Dr.)

Angiopietin-2 als prognostischer Marker beim akuten Leberversagen

- Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.); Kooperationspartner: Kumpers, Philipp (PD Dr.), Universitätsklinikum Münster

Autoimmunphänomene beim kryptogenen akuten Leberversagen

- Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.), Kasten, Philipp (Dr.), Manns, Michael (Prof. Dr.)

Therapeutischer Plasmaaustausch als Ultima-Ratio-Therapie des septischen Schocks

- Projektleitung: Hadem, Johannes (Dr.), Hoeper, Marius (Prof. Dr.), Kielstein, Jan (Prof. Dr.)

Inhibition des Zelleintritts des Hepatitis C Virus durch oxidiertes low density Lipoprotein

- Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Schieffer, Bernhard (Dr.), Uni Marburg; Förderung: DFG Emmy Noether Programm

Inhibition of filoviral cell entry by the anti-arrhythmic drug amiodaron

- Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Becker, Siegfried (Dr.), Uni Marburg; Förderung: DFG Emmy Noether Programm

Modulation of the HCV replication cycle by the acute phase response at the time of liver transplantation

- Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Falk, Christine (Prof. Dr.), IFB-Tx; Förderung: TUI Stiftung

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

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

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

- Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr.), Ciesek, Sandra (PD Dr.); Kooperationspartner: Fischer, Gunter (Prof.), Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung, Halle/Saale; Förderung: Novartis Pharma

Use of tight junction components by epitheliotropic viruses

- Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Zender, Lars (Prof.), Uni Tübingen, Hooper, Jay, USARIID, Fort Detrick, USA

Modulation of HCV cell entry and the course of chronic hepatitis C by genetic variants in SR-BI

- Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr.), MHH Kinderklinik

Antigenspezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantatabstossung

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

Identifikation, molekulare Charakterisierung und Isolation regulatorischer T Zellen

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

Leberbiopsieprogramm nach Organtransplantation

- Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.), Manns, Michael (Prof. Dr.), Haller, Herman (Prof. Dr.), Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer-Heithuis, Christoph (Dr.); Förderung: DFG, SFB 738, Z2

Immune tolerance in regenerative medicine.

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: Rebirth; Förderung: DFG, Rebirth AG Immuntoleranz

In vivo Bestimmung von Betazellmasse und -funktion bei Diabetes

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: BMBF Netzwerk Molecular in vivo imaging of cellular therapeutics - CeTheProbes; Förderung: BMBF

Humane regulatorische T Zellen in der Transplantation solider Organe

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

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

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

Kardiovaskuläre Risikomarker in der Therapie der chronischen Hepatitis C Virus Infektion

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

Adoptive Transfer of regulatory T cells to modulate xenogeneic immune responses for transplantation

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

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

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sauer, Martin (PD Dr.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG),

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

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

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

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

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

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

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

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Wirth Thomas C. (Dr.); Förderung: Wilhelm-Sander-Stiftung1

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

■ Projektleitung: Lankisch, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Mosaïques Diagnostics, GmbH; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung, IFB-Tx, PSC Partners seeking a cure

Standardisierung für regenerative Therapien- mesenchymale Stammzellen (START-MS2); Teilprojekt 6: Entwicklung von Hepatozyten aus spezialisierten MSC-Subpopulationen

■ Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Kooperationspartner: Harald Klüter, (Prof. Dr.), Karen Bieback (PD Dr.),

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Inst. für Transfusionsmedizin und Immunologie Daniel Ho (Prof. Dr.), Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Klinik für Hämatologie Werner Franke (Prof. Dr.), DKFZ, Heidelberg Daniel Besser (PD Dr.), Max-Delbrück Zentrum, Berlin; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF),

Corline Heparin Technology - Enabling Regenerative Medicine

■ Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Kooperationspartner: Nittmar, Henrik, Corline Technologies, Uppsala Schweden; Förderung: Framework Programm der Europäischen Union

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

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

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

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

Quantitative Analyse der Phasen der Echokonstrastsonographie

■ Projektleitung: Gebel, Michael (Prof. Dr.), Potthoff, Andrej (Dr.); Förderung: Siemens Healthcare (Software & Hardware), Bracco (Auswertungs-Software)

Evaluation und Entwicklung alternative Verfahren zur quantitativen eindimensionalen dynamischen transienten Elastographie

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

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

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lankisch, Tim, (Prof. Dr.); Förderung: Siemens Healthcare

Histogrammbasierte statistische Bildanalyse (ASQ) zur Diagnose von Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Boozari, Bitra (Dr.), Universitätsklinik Tübingen; Förderung: Toshiba Medical Systems

Identifizierung von hepatologischen und intestinalen Prognoseparametern bei Patienten mit LVAD/ BVAD

■ Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.); Kooperationspartner: Potthoff, Andrej (Dr.), NN (HTG-Chirurgie)

Bedeutung von IP10 als Biomarker für den natürlichen Verlauf der akuten Hepatitis C Virusinfektion

■ Projektleitung: Deterding, Katja (Dr.), Verena Schlaphoff (Dr. rer. nat); Kooperationspartner: Christine Falk (Prof. Dr.), IFB-Tx; Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung (HiLF)

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

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

Physiologische Funktion und Regulation der SLC26a7 und SLC26a9 in der Magenschleimhaut

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

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

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zhu, Jinxia (MD, PhD), Capital University Beijing; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen DFG-CHV113, Deutsch-chinesisches Kooperationsprojekt

Molecular mechanisms of HCO₃- transport in pancreatic ducts

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hegyi, Peter (MD, PhD) und Rakonczay, Zoltan (PhD, DSc), University of Szeged; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen DFG-436 UNG 113/190/01, Deutsch-ungarisches Kooperationsprojekt

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

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

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

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Kooperationspartner: deJonge, Hugo (PhD), Erasmus MC, Rotterdam, Lamprecht, Georg (Prof. Dr. med.) Universität Rostock; Förderung: Mukoviszidose e.V. Stiftung; Schwerpunktförderung

Acrostudy, nicht interventionelle Studie

■ Projektleitung: Terkamp, Christoph (Dr.); Förderung: Fa. Pfizer

Samsca, nicht interventionelle Studie

■ Projektleitung: Terkamp, Christoph (Dr.); Förderung: Fa. Otsuka

Norditropin, nicht-interventionelle Studie

■ Projektleitung: Terkamp, Christoph (Dr.); Förderung: Fa. Novo Nordisk

Omnitrope Studie, nicht-interventionelle Studie

■ Projektleitung: Terkamp, Christoph (Dr.); Förderung: Fa. Sandoz

Pasireotid Studie, Phase 3b Keine Patienten eingeschlossen

■ Projektleitung: Terkamp, Christoph (Dr.); Förderung: Fa. Novartis

Humatrope, nicht-interventionelle Studie Keine Patienten eingeschlossen

■ Projektleitung: Terkamp, Christoph (Dr.); Förderung: Fa. Lilly

Untersuchungen zur Bedeutung von c-myc für die Hepatokarzinogenese

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

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

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

Untersuchungen zur Bedeutung des Transkriptionsfaktors Nrf2 für den Energiemetabolismus

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

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

- Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Bedeutung der Immunsystems für die Leberregeneration

- Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: Rebirth II

Netzwerk: Host and viral determinants for susceptibility and resistance to hepatitis C virus infection; project I: Clearance of HCV viremia in the absence of adaptive immunity: Frequency, clinical course and role of innate immune responses

- Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

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

- Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

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

- Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Wölk, Benno (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

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

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

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

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

Host and viral factors in acute hepatitis C

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

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

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

Teilprojekt 37: Hepatitis Virus Infections and Solid Organ Transplantation

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

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

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

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

- Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Michael P. (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharmaceuticals

Hepatitis E virus infection in immunocompromised individuals in Germany: Diagnosis, frequency and course of disease

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Pischke, Sven (Dr.); Förderung: Robert Koch Institut

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

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

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

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

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

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

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

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

Bestimmung von Seromarkern bei chronischer Hepatitis B Virusinfektion

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

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

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

Hepatitis B Therapie: Optimierung durch phänotypische Evaluierung (HOPE)

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

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

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

Saisonale Grippeimpfstudie bei Transplantierten und gesunden Kontrollen - Flud Tx

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

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

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

Originalpublikationen

Alvares-da-Silva MR, Wedemeyer H, Cortez-Pinto H, Marques Souza de Oliveira CP. Hepatitis C and metabolic disorders: genetics, mechanism, and therapies (clinical and experimental). *Int J Hepatol*; 2012;2012:937202

Anagnostopoulou P, Riederer B, Duerr J, Michel S, Binia A, Agrawal R, Liu X, Kalitzki K, Xiao F, Chen M, Schatterny J, Hartmann D, Thum T, Kabesch M, Soleimani M, Seidler U, Mall MA. SLC26A9-mediated chloride secretion prevents mucus obstruction in airway inflammation. *J Clin Invest*; 2012;122(10):3629-3634

- Arendt E, Jaroszewicz J, Rockstroh J, Meyer-Olson D, Zacher BJ, Mederacke I, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M, Wursthorn K. Improved Immune Status Corresponds with Long-Term Decline of Quantitative Serum Hepatitis B Surface Antigen in HBV/HIV Co-infected Patients. *Viral Immunol*; 2012;25(6):442-447
- Berg T, Buggisch P, Hueppe D, Mauss S, Wedemeyer H, Decker-Burgard S. Telaprevir-based triple-therapy in patients with chronic hepatitis C in Germany: a 12-week interim analysis of real-life data. *J Int AIDS Soc*; 2012;15(6):18424
- Berkhahn F, Dietrich DD, Hofmann S, Kühnel F, Moyassari P. Island of stability for consistent deformations of Einstein's gravity. *Phys Rev Lett*; 2012;108(13):131102
- Blume C, Sensoy A, Gross MM, Guenter HH, Haller H, Manns MP, Schwarz A, Lehner F, Klempnauer J, Pischke S, Strassburg CP. A Comparison of the Outcome of Pregnancies After Liver and Kidney Transplantation. *Transplantation*; 2013;95(1):222-227
- Boeck S, Jung A, Laubender RP, Neumann J, Egg R, Goritschan C, Vehling-Kaiser U, Winkelmann C, Fischer von Weikersthal L, Clemens MR, Gauler TC, Marten A, Klein S, Kojouharoff G, Barner M, Geissler M, Greten TF, Mansmann U, Kirchner T, Heinemann V. EGFR pathway biomarkers in erlotinib-treated patients with advanced pancreatic cancer: translational results from the randomised, crossover phase 3 trial AIO-PK0104. *Br J Cancer*; 2012;
- Buitrago-Molina LE, Vogel A. mTOR as a Potential Target for the Prevention and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Curr Cancer Drug Targets*; 2012;12(9):1045-1061
- Buurman R, Gürlevik E, Schäffer V, Eilers M, Sandbothe M, Kreipe H, Wilkens L, Schlegelberger B, Kühnel F, Skawran B. Histone Deacetylases Activate Hepatocyte Growth Factor Signaling by Repressing MicroRNA-449 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Gastroenterology*; 2012;143(3):811-820.e15
- Chassin C, Hempel C, Stockinger S, Dupont A, Kübler JF, Wedemeyer J, Vandewalle A, Hornef MW. MicroRNA-146a-mediated downregulation of IRAK1 protects mouse and human small intestine against ischemia/reperfusion injury. *EMBO Mol Med*; 2012;4(12):1308-1319
- Chavan A, Luthe L, Gebel M, Barg-Hock H, Seifert H, Raab R, Kirchhoff T, Schmuck B. Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Radiol*; 2013;23(4):951-957
- Chen AT, Cornberg M, Gras S, Guilloneau C, Rossjohn J, Trees A, Emonet S, de la Torre JC, Welsh RM, Selin LK. Loss of anti-viral immunity by infection with a virus encoding a cross-reactive pathogenic epitope. *PLoS Pathog*; 2012;8(4):e1002633
- Chen M, Praetorius J, Zheng W, Xiao F, Riederer B, Singh AK, Stieger N, Wang J, Shull GE, Aalkjaer C, Seidler U. The electroneutral Na(+):HCO(3)(-) cotransporter NBCn1 is a major pHi regulator in murine duodenum. *J Physiol*; 2012;590(Pt 14):3317-3333
- Ciesek S, Manns MP, Wursthorn K. Aktueller Stand der Lebertransplantation. *Gastroenterologie*; 2013;8(1):35-40
- Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismüller TJ, Strassburg CP, Bröcker V, Bara C, Lehner F, Drube J, Kielstein JT, Schwarz A, Guler F, Haller H, Schiffer M. Renal Comorbidity After Solid Organ and Stem Cell Transplantation. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1691-1699
- Deterding K, Heidelberger S, Wiebner B, Meining K, Cornberg M, P Manns M, Wedemeyer H, Teilnehmende Kliniken und Praxen (Collaborators):. Kenntnisse und Versorgung von Hepatitis-B-Infizierten in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(15):774-780
- Deuffic-Burban S, Castel H, Wiegand J, Manns MP, Wedemeyer H, Mathurin P, Yazdanpanah Y. Immediate vs. delayed treatment in patients with acute hepatitis C based on IL28B polymorphism: a model-based analysis. *J Hepatol*; 2012;57(2):260-266
- Doerrbecker J, Behrendt P, Mateu-Gelabert P, Ciesek S, Riebesell N, Wilhelm C, Steinmann J, Pietschmann T, Steinmann E. Transmission of Hepatitis C Virus Among People Who Inject Drugs: Viral Stability and Association With Drug Preparation Equipment. *J Infect Dis*; 2013;207(2):281-287
- Duffy A, Wilkerson J, Greten TF. Hemorrhagic events in hepatocellular carcinoma patients treated with antiangiogenic therapies. *Hepatology*; 2013;57(3):1068-1077
- Duffy A, Zhao F, Haile L, Gamrekelashvili J, Fioravanti S, Ma C, Kapanadze T, Compton K, Figg WD, Greten TF. Comparative analysis of monocytic and granulocytic myeloid-derived suppressor cell subsets in patients with gastrointestinal malignancies. *Cancer Immunol Immunother*; 2013;62(2):299-307
- Dusheiko G, Wedemeyer H. New protease inhibitors and direct-acting antivirals for hepatitis C: interferon's long goodbye. *Gut*; 2012;61(12):1647-1652
- Ehmer U, Kalthoff S, Fakundiny B, Pabst B, Freiberg N, Naumann R, Manns MP, Strassburg CP. Gilbert syndrome redefined: a complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation. *Hepatology*; 2012;55(6):1912-1921
- El Khatib M, Kalnytska A, Palagani V, Kossatz U, Manns MP, Malek NP, Wilkens L, Plentz RR. Inhibition of hedgehog signaling attenuates carcinogenesis in vitro and increases tumor necrosis of cholangiocellular carcinomas. *Hepatology*; 2013;57(3):1035-1045
- Ellinghaus D, Folseraas T, Holm K, Ellinghaus E, Melum E, Balschun T, Laerdahl JK, Shiryayev A, Gotthardt DN, Weismüller TJ, Schramm C, Wittig M, Bergquist A, Björnsson E, Marschall HU, Vatn M, Teufel A, Rust C, Gieger C, Wichmann HE, Runz H, Sterneck M, Rupp C, Braun F, Weersma RK, Wijmenga C, Ponsioen CY, Mathew CG, Rutgeerts P, Vermeire S, Schrupf E, Hov JR, Manns MP, Boberg KM, Schreiber S, Franke A, Karlsen TH. Genome-wide association analysis in Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis identifies risk loci at GPR35 and TCF4. *Hepatology*; 2012;DOI: 10.1002/hep.25977
- Folseraas T, Melum E, Rausch P, Juran BD, Ellinghaus E, Shiryayev A, Laerdahl JK, Ellinghaus D, Schramm C, Weismüller TJ, Gotthardt DN, Hov JR, Clausen OP, Weersma RK, Janse M, Boberg KM, Björnsson E, Marschall HU, Cleynen I, Rosenstiel P, Holm K, Teufel A, Rust C, Gieger C, Wichmann HE, Bergquist A, Ryu E, Ponsioen CY, Runz H,

- Sterneck M, Vermeire S, Beuers U, Wijmenga C, Schrupf E, Manns MP, Lazaridis KN, Schreiber S, Baines JF, Franke A, Karlsen TH. Extended analysis of a genome-wide association study in primary sclerosing cholangitis detects multiple novel risk loci. *J Hepatol*; 2012;57(2):366-375
- Gamrekelashvili J, Ormandy LA, Heimesaat MM, Kirschning CJ, Manns MP, Korangy F, Greten TF. Primary sterile necrotic cells fail to cross-prime CD8(+) T cells. *Oncoimmunology*; 2012;1(7):1017-1026
- Gellad ZF, Muir AJ, McHutchison JG, Sievert W, Sharara AI, Brown KA, Flisiak R, Jacobson IM, Kershenobich D, Manns MP, Schulman KA, Reed SD. Cost-effectiveness of truncated therapy for hepatitis C based on rapid virologic response. *Value Health*; 2012;15(6):876-886
- Greten TF, Zhao F, Gamrekelashvili J, Korangy F. Human Th17 cells in patients with cancer: Friends or foe? *Oncoimmunology*; 2012;1(8):1438-1439
- Hadem J, Bockmeyer CL, Lukasz A, Pischke S, Schneider AS, Wedemeyer H, Jonigk D, Manns MP, Kumpers P. Angiotensin-2 in acute liver failure. *Crit Care Med*; 2012;40(5):1499-1505
- Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, Fikatas P, Manns MP, Hofmann WP, Gerken G, Grunhage F, Umgelter A, Trautwein C, Canbay A, Acute Liver Failure Study Group Germany. Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2012;10(6):664-9.e2
- Haile LA, Greten TF, Korangy F. Immune suppression: the hallmark of myeloid derived suppressor cells. *Immunol Invest*; 2012;41(6-7):581-594
- Heidrich B, Serrano BC, Idilman R, Kabacam G, Bremer B, Raupach R, Onder FO, Deterding K, Zacher BJ, Taranta A, Bozkaya H, Zachou K, Tillmann HL, Bozdayi AM, Manns MP, Yurdaydin C, Wedemeyer H. HBeAg-positive hepatitis delta: virological patterns and clinical long-term outcome. *Liver Int*; 2012;32(9):1415-1425
- Heinemann V, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, Kettner E, Marten A, Winkelmann C, Klein S, Kojouharoff G, Gauler TC, Fischer von Weikersthal L, Clemens MR, Geissler M, Greten TF, Hegewisch-Becker S, Rubanov O, Baake G, Hohler T, Ko YD, Jung A, Neugebauer S, Boeck S. Gemcitabine plus erlotinib followed by capecitabine versus capecitabine plus erlotinib followed by gemcitabine in advanced pancreatic cancer: final results of a randomised phase 3 trial of the 'Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie' (AIO-PK0104). *Gut*; 2012;DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302759
- Jaroszewicz J, Reiberger T, Meyer-Olson D, Mauss S, Vogel M, Ingiliz P, Payer BA, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE, Flisiak R, Wedemeyer H, Peck-Radosavljevic M, Rockstroh J, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen concentrations in patients with HIV/HBV co-infection. *PLoS One*; 2012;7(8):e43143
- Jeffe KK, Deterding K, Hüppe MK, Jeffe F, Feyerabend S, Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Sind sich Jugendliche über die Gefahren einer Hepatitis-B-Virusinfektion als Geschlechtskrankheit bewusst? *Monatsschrift Kinderheilkunde*; 2012;160(5):477-483
- Kabacam G, Dalekos GN, Cakaloglu Y, Zachou K, Bock T, Erhardt A, Zeuzem S, Tabak F, Yalcin K, Bozdayi AM, Dienes HP, Bozkaya H, Manns M, Wedemeyer H, Yurdaydin C. Pegylated interferon-based treatment in patients with advanced liver disease due to chronic delta hepatitis. *Turk J Gastroenterol*; 2012;23(5):560-568
- Kafert-Kasting S, Schneider A, Attaran M, Priesner C, Barthold M, Perrier AL, Kriegbaum H, Ott M, Meyburg J. Safety assessment of intraportal liver cell application in New Zealand white rabbits under GLP conditions. *Arch Toxicol*; 2012;86(9):1413-1422
- Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, Hadem J, Reising A, Haverich A, Kühn C, Fischer S. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrol Dial Transplant*; 2013;28(1):86-90
- Klade CS, Schuller E, Boehm T, von Gabain A, Manns MP. Sustained viral load reduction in treatment-naive HCV genotype 1 infected patients after therapeutic peptide vaccination. *Vaccine*; 2012;30(19):2943-2950
- Knüppel M, Kubicka S, Vogel A, Malek NP, Schneider M, Papendorf F, Greten T, Wedemeyer J, Schneider A. Combination of conservative and interventional therapy strategies for intra- and extrahepatic cholangiocellular carcinoma: a retrospective survival analysis. *Gastroenterol Res Pract*; 2012;2012:190708
- Kribben A, Gerken G, Haag S, Herget-Rosenthal S, Treichel U, Betz C, Sarrazin C, Hoste E, Van Vlierberghe H, Escorsell A, Hafer C, Schreiner O, Galle PR, Mancini E, Caraceni P, Karvellas CJ, Salmhofer H, Knotek M, Gines P, Kozik-Jaromin J, Rifai K, HELIOS Study Group. Effects of fractionated plasma separation and adsorption on survival in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology*; 2012;142(4):782-789.e3
- Lamers MH, Kirgiz OO, Heidrich B, Wedemeyer H, Drenth JP. Interferon-alpha for patients with chronic hepatitis delta: a systematic review of randomized clinical trials. *Antivir Ther*; 2012;17(6):1029-1037
- Lenzen H, Lünemann M, Bleich A, Manns MP, Seidler U, Jörns A. Downregulation of the NHE3-binding PDZ-adaptor protein PDZK1 expression during cytokine-induced inflammation in interleukin-10-deficient mice. *PLoS One*; 2012;7(7):e40657
- Liu L, Ulbrich J, Müller J, Wüstefeld T, Aeberhard L, Kress TR, Muthalagu N, Rycak L, Rudalska R, Moll R, Kempa S, Zender L, Eilers M, Murphy DJ. Deregulated MYC expression induces dependence upon AMPK-related kinase 5. *Nature*; 2012;483(7391):608-612
- Ma C, Kapanadze T, Gamrekelashvili J, Manns MP, Korangy F, Greten TF. Anti-Gr-1 antibody depletion fails to eliminate hepatic myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *J Leukoc Biol*; 2012;92(6):1199-1206
- Manns M. Brennpunkte der Inneren Medizin: Translationale Forschung - Gesundheitsforschungszentren - ärztliche Weiterbildung - Internationalisierung. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(49):2533-2534

- Manns MP, Akarca US, Chang TT, Sievert W, Yoon SK, Tsai N, Min A, Pangerl A, Beebe S, Yu M, Wongcharatrawee S. Long-term safety and tolerability of entecavir in patients with chronic hepatitis B in the rollover study ETV-901. *Expert Opin Drug Saf*; 2012;11(3):361-368
- Manns MP, Gane E, Rodriguez-Torres M, Stoehr A, Yeh CT, Marcellin P, Wiedmann RT, Hwang PM, Caro L, Barnard RJ, Lee AW, MK-7009 Protocol 007 Study Group. Vaniprevir with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized phase II study. *Hepatology*; 2012;56(3):884-893
- Manns MP, Wedemeyer H, Singer A, Khomutjanskaja N, Dienes HP, Roskams T, Goldin R, Hehnke U, Inoue H, European SNMC Study Group. Glycyrrhizin in patients who failed previous interferon alpha-based therapies: biochemical and histological effects after 52 weeks. *J Viral Hepat*; 2012;19(8):537-546
- Mederacke I, Yurdaydin C, Dalekos GN, Bremer B, Erhardt A, Cakaloglu Y, Yalcin K, Gurel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, Dienes HP, Manns MP, Wedemeyer H, Hep-Net/International Delta Hepatitis Study Group. Anti-HDV immunoglobulin M testing in hepatitis delta revisited: correlations with disease activity and response to pegylated interferon-alpha2a treatment. *Antivir Ther*; 2012;17(2):305-312
- Mederacke I, Yurdaydin C, Grosshennig A, Erhardt A, Cakaloglu Y, Yalcin K, Gurel S, Zeuzem S, Zachou K, Chatzikyrkou C, Bozkaya H, Dalekos GN, Manns MP, Wedemeyer H, Hep-Net/International Delta Hepatitis Study Group. Renal function during treatment with adefovir plus peginterferon alfa-2a vs either drug alone in hepatitis B/D co-infection. *J Viral Hepat*; 2012;19(6):387-395
- Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmuller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schocklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhoner P, Wiesner M, Zeissig S, Buning J, Schiffer M, Kuehbacher T, EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*; 2012;345:e4565
- Metzger J, Negm AA, Plentz RR, Weismüller TJ, Wedemeyer J, Karlsen TH, Dakna M, Mullen W, Mischak H, Manns MP, Lankisch TO. Urine proteomic analysis differentiates cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and other benign biliary disorders. *Gut*; 2013;62(1):122-130
- Mischak H, Ioannidis JP, Argiles A, Attwood TK, Bongcam-Rudloff E, Broenstrup M, Charonis A, Chrousos GP, Delles C, Dominiczak A, Dylag T, Ehrich J, Egido J, Findeisen P, Jankowski J, Johnson RW, Julien BA, Lankisch T, Leung HY, Maahs D, Magni F, Manns MP, Manolis E, Mayer G, Navis G, Novak J, Ortiz A, Persson F, Peter K, Riese HH, Rossing P, Sattar N, Spasovski G, Thongboonkerd V, Vanholder R, Schanstra JP, Vlahou A. Implementation of proteomic biomarkers: making it work. *Eur J Clin Invest*; 2012;42(9):1027-1036
- Noyan F, Diez IA, Hapke M, Klein C, Dewey RA. Induced transgene expression for the treatment of solid tumors by hematopoietic stem cell-based gene therapy. *Cancer Gene Ther*; 2012;19(5):352-357
- Palagani V, El Khatib M, Kossatz U, Bozko P, Müller MR, Manns MP, Krech T, Malek NP, Plentz RR. Epithelial mesenchymal transition and pancreatic tumor initiating CD44+/EpCAM+ cells are inhibited by gamma-secretase inhibitor IX. *PLoS One*; 2012;7(10):e46514
- Palagani V, El Khatib M, Krech T, Manns MP, Malek NP, Plentz RR. Decrease of CD44-positive cells correlates with tumor response to chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer. *Anticancer Res*; 2012;32(5):1747-1755
- Paulk NK, Wursthorn K, Haft A, Pelz C, Clarke G, Newell AH, Olson SB, Harding CO, Finegold MJ, Bateman RL, Witte JF, McClard R, Grompe M. In vivo selection of transplanted hepatocytes by pharmacological inhibition of fumarylacetoacetate hydrolase in wild-type mice. *Mol Ther*; 2012;20(10):1981-1987
- Pickert CN, Lorentz A, Manns MP, Bischoff SC. Colonoscopic allergen provocation test with rBet v 1 in patients with pollen-associated food allergy. *Allergy*; 2012;67(10):1308-1315
- Pischke S, Gössling J, Engelmann I, Schlue J, Wölk B, Jäckel E, Meyer-Heithuis C, Lehmann U, Strassburg CP, Barg-Hock H, Becker T, Manns MP, Schulz T, Wedemeyer H, Heim A. High intrahepatic HHV-6 virus loads but neither CMV nor EBV are associated with decreased graft survival after diagnosis of graft hepatitis. *J Hepatol*; 2012;56(5):1063-1069
- Pischke S, Stiefel P, Franz B, Bremer B, Suneetha PV, Heim A, Ganzenmueller T, Schlue J, Horn-Wichmann R, Raupach R, Darnedde M, Scheibner Y, Taubert R, Haverich A, Manns MP, Wedemeyer H, Bara CL. Chronic hepatitis e in heart transplant recipients. *Am J Transplant*; 2012;12(11):3128-3133
- Plentz RR, Palagani V, Wiedemann A, Diekmann U, Glage S, Naujok O, Jörns A, Müller T. Islet microarchitecture and glucose transporter expression of the pancreas of the marmoset monkey display similarities to the human. *Islets*; 2012;4(2):123-129
- Rahma OE, Greten TF, Duffy A. Locally advanced cancer of the esophagus, current treatment strategies, and future directions. *Front Oncol*; 2012;2:52
- Reichert B, Becker T, Weismüller TJ, Kleine M, Zachau L, Johanning K, Lehner F, Klempnauer J, Schlem H. Value of the preoperative SOFT-score, P-SOFT-score, SALT-score and labMELD-score for the prediction of short-term patient and graft survival of high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD-score ≥ 30 . *Ann Transplant*; 2012;17(2):11-17

- Rifai K, Hadem J, Wiegand J, Potthoff A, Pischke S, Klempnauer J, Strassburg C, Wedemeyer H, Manns MP, Tillmann HL. Gender Differences in Patient Receiving Liver Transplantation for Viral Hepatitis. *Z Gastroenterol*; 2012;50(8):760-765
- Rifai K, Mix H, Krusche S, Potthoff A, Manns MP, Gebel MJ. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol*; 2013;48(1):88-92
- Rifai K, Pischke S, Agne C, Rosenau J, Klempnauer JL, Manns MP. High rate of unperceived hearing loss in patients after liver transplantation. *Clin Transplant*; 2012;26(4):577-580
- Rittelmeyer I, Rothe M, Brugman MH, Iken M, Schambach A, Manns MP, Baum C, Modlich U, Ott M. Hepatic lentiviral gene transfer is associated with clonal selection, but not with tumor formation in serially transplanted mice. *Hepatology*; 2012;DOI: 10.1002/hep.26204
- Sandmann L, Wilson M, Back D, Wedemeyer H, Manns MP, Steinmann E, Pietschmann T, von Hahn T, Ciesek S. Antiretroviral drugs do not facilitate hepatitis C virus (HCV) infection in vitro. *Antiviral Res*; 2012;96(1):51-58
- Schäfer M, Lkhagvasuren O, Klein HU, Elling C, Wüstefeld T, Müller-Tidow C, Zender L, Koschmieder S, Dugas M, Ickstadt K. Integrative analyses for omics data: a Bayesian mixture model to assess the concordance of ChIP-chip and ChIP-seq measurements. *J Toxicol Environ Health A*; 2012;75(8-10):461-470
- Schmidt JJ, Hafer C, Clajus C, Hadem J, Beutel G, Schmidt BM, Kielstein JT. New High-Cutoff Dialyzer Allows Improved Middle Molecule Clearance without an Increase in Albumin Loss: A Clinical Crossover Comparison in Extended Dialysis. *Blood Purif*; 2012;34(3-4):246-252
- Schneider C, Teufel A, Yevsa T, Staib F, Hohmeyer A, Walenda G, Zimmermann HW, Vucur M, Huss S, Gassler N, Wasmuth HE, Lira SA, Zender L, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. Adaptive immunity suppresses formation and progression of diethylnitrosamine-induced liver cancer. *Gut*; 2012;61(12):1733-1743
- Schulz R, Marchenko ND, Holembowski L, Fingerle-Rowson G, Pestic M, Zender L, Dobbelsstein M, Moll UM. Inhibiting the HSP90 chaperone destabilizes macrophage migration inhibitory factor and thereby inhibits breast tumor progression. *J Exp Med*; 2012;209(2):275-289
- Siegemund M, Pollak N, Seifert O, Wahl K, Hanak K, Vogel A, Nussler AK, Götttsch D, Müinkel S, Bantel H, Kontermann RE, Pfizenmaier K. Superior antitumoral activity of dimerized targeted single-chain TRAIL fusion proteins under retention of tumor selectivity. *Cell Death Dis*; 2012;3:e295
- Singh AK, Spiessberger B, Zheng W, Xiao F, Lukowski R, Wegener JW, Weinmeister P, Saur D, Klein S, Schemann M, Krueger D, Seidler U, Hofmann F. Neuronal cGMP kinase I is essential for stimulation of duodenal bicarbonate secretion by luminal acid. *FASEB J*; 2012;26(4):1745-1754
- Stahmeyer JT, Becker H, Heidelberger S, Wiebner B, Deterding K, Cornberg M, Manns MP, Krauth C, Wedemeyer H. Kosten einer leitliniengerechten Versorgung von Hepatitis-B-Patienten in Deutschland. *Z Gastroenterol*; 2012;50(8):745-752
- Stegmann KA, Björkström NK, Ciesek S, Lunemann S, Jaroszewicz J, Wiegand J, Malinski P, Dustin LB, Rice CM, Manns MP, Pietschmann T, Cornberg M, Ljunggren HG, Wedemeyer H. Interferon alpha-stimulated natural killer cells from patients with acute hepatitis C virus (HCV) infection recognize HCV-infected and uninfected hepatoma cells via DNAX accessory molecule-1. *J Infect Dis*; 2012;205(9):1351-1362
- Strassburg CP, Manns MP, Wedemeyer J. Recurrent acute pancreatitis in a young woman with a history of asymptomatic lipase elevations for several years. *Gastroenterology*; 2012;142(1):e8-9
- Stridh MH, Alt MD, Wittmann S, Heidtmann H, Aggarwal M, Riederer B, Seidler U, Wennemuth G, McKenna R, Deitmer JW, Becker HM. Lactate flux in astrocytes is enhanced by a non-catalytic action of carbonic anhydrase II. *J Physiol*; 2012;590(Pt 10):2333-2351
- Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Reddy KR, Harrison SA, Afdhal NH, Sings HL, Pedicone LD, Koury KJ, Sniukiene V, Burroughs MH, Albrecht JK, Brass CA, Jacobson IM. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the sprint-2 trial. *Hepatology*; 2013;57(3):974-984
- Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J, Fytilli P, Gronert A, Bremer B, Markova A, Jaroszewicz J, Bara C, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology*; 2012;55(3):695-708
- Taubert R, Pischke S, Schlue J, Wedemeyer H, Noyan F, Heim A, Lehner F, Barg-Hock H, Klempnauer J, Olek S, Manns MP, Hardtke-Wolenski M, Jäckel E. Enrichment of Regulatory T Cells in Acutely Rejected Human Liver Allografts. *Am J Transplant*; 2012;12(12):3425-3436
- Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, Pflugrad H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol*; 2012;DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.043
- Tuo B, Ju Z, Riederer B, Engelhardt R, Manns MP, Rudolph KL, Seidler U. Telomere shortening is associated with reduced duodenal HCO₃ formula secretory but normal gastric acid secretory capacity in aging mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 2012;303(12):G1312-21
- van Bömmel F, Trojan J, Deterding K, Wedemeyer H, Wasmuth HE, Huppe D, Moller B, Bock FJ, Feucht HH, Berg T. Evolution of adefovir-resistant HBV polymerase gene variants after switching to tenofovir disoproxil fumarate monotherapy. *Antivir Ther*; 2012;17(6):1049-1058
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammer F, Duarte-Rojo A, Heathcote EJ, Manns MP, Kuske L, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knecht RJ, Hansen BE, Janssen HL. Association

- between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*; 2012;308(24):2584-2593
- Voigtländer T, Negm AA, Schneider AS, Strassburg CP, Manns MP, Wedemeyer J, Lankisch TO. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: model of end-stage liver disease score and renal function predict outcome. *Endoscopy*; 2012;44(11):1055-1058
- von Hahn T, Schiene-Fischer C, Van ND, Pfander S, Karavul B, Steinmann E, Potthoff A, Strassburg C, Hamdi N, Abdelaziz AI, Sarrazin C, Müller T, Berg T, Trepo E, Wedemeyer H, Manns MP, Pietschmann T, Ciesek S. Hepatocytes That Express Variants of Cyclophilin A Are Resistant to HCV Infection and Replication. *Gastroenterology*; 2012;143(2):439-447.e.1.
- Waern JM, Yuan Q, Rüdric U, Becker PD, Schulze K, Strick-Marchand H, Huntington ND, Zacher BJ, Wursthorn K, DiSanto JP, Guzman CA, Manns MP, Ott M, Bock M. Ectopic expression of murine CD47 minimizes macrophage rejection of human hepatocyte xenografts in immunodeficient mice. *Hepatology*; 2012;56(4):1479-1488
- Wahl K, Rosenberg W, Vaske B, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bahr MJ, Bantel H. Biopsy-Controlled Liver Fibrosis Staging Using the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score Compared to Transient Elastography. *PLoS One*; 2012;7(12):e51906
- Wahl K, Siegemund M, Lehner F, Vondran F, Nüssler A, Länger F, Krech T, Kontermann R, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Pfizenmaier K, Bantel H. Increased apoptosis induction in hepatocellular carcinoma by a novel tumor-targeted TRAIL fusion protein combined with bortezomib. *Hepatology*; 2013;57(2):625-636
- Wang J, Sun Q, Morita Y, Jiang H, Gross A, Lechel A, Hildner K, Guachalla LM, Gompf A, Hartmann D, Schambach A, Wuestefeld T, Dauch D, Schrezenmeier H, Hofmann WK, Nakauchi H, Ju Z, Kestler HA, Zender L, Rudolph KL. A differentiation checkpoint limits hematopoietic stem cell self-renewal in response to DNA damage. *Cell*; 2012;148(5):1001-1014
- Wedemeyer H. Hepatitis C in 2012: On the fast track towards IFN-free therapy for hepatitis C? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*; 2013;10(2):76-78
- Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology*; 2012;142(6):1388-1397.e1
- Wedemeyer J, Kubicka S, Lankisch TO, Wirth T, Patecki M, Hiss M, Manns MP, Schneider AS. Transgastroscopically placed endoscopic vacuum-assisted closure system as an addition to transgastric necrosectomy in necrotizing pancreatitis (with video). *Gastrointest Endosc*; 2012;76(6):1238-1241
- Weiland T, Klein K, Zimmermann M, Speicher T, Venturelli S, Berger A, Bantel H, Königgrainer A, Schenk M, Weiss TS, Wendel A, Schwab M, Bitzer M, Lauer UM. Selective Protection of Human Liver Tissue in TNF-Targeting of Cancers of the Liver by Transient Depletion of Adenosine Triphosphate. *PLoS ONE*; 2012;7(12):
- Westhaus S, Bankwitz D, Ernst S, Rohrmann K, Wappler I, Agne C, Luchtefeld M, Schieffer B, Sarrazin C, Manns MP, Pietschmann T, Ciesek S, von Hahn T. Characterization of the inhibition of hepatitis C virus entry by in vitro generated and patient derived oxidized low density lipoprotein. *Hepatology*; 2012;DOI: 10.1002/hep.26190
- Xiao F, Li J, Singh AK, Riederer B, Wang J, Sultan A, Park H, Lee MG, Lamprecht G, Scholte BJ, De Jonge HR, Seidler U. Rescue of epithelial HCO₃⁻ secretion in murine intestine by apical membrane expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutant F508del. *J Physiol*; 2012;590(Pt 21):5317-5334
- Xue W, Kitzing T, Roessler S, Zuber J, Krasnitz A, Schultz N, Revill K, Weissmueller S, Rappaport AR, Simon J, Zhang J, Luo W, Hicks J, Zender L, Wang XW, Powers S, Wigler M, Lowe SW. A cluster of cooperating tumor-suppressor gene candidates in chromosomal deletions. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2012;109(21):8212-8217
- Yeysa T, Kang TW, Zender L. Immune surveillance of pre-cancerous senescent hepatocytes limits hepatocellular carcinoma development. *Oncimmunology*; 2012;1(3):398-399
- Yuan Q, Loya K, Rani B, Möbus S, Balakrishnan A, Lamle J, Cathomen T, Vogel A, Manns MP, Ott M, Cantz T, Sharma AD. MicroRNA-221 overexpression accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology*; 2013;57(1):299-310
- Zeuzem S, Buggisch P, Agarwal K, Marcellin P, Sereni D, Klinker H, Moreno C, Zarski JP, Horsmans Y, Mo H, Arterburn S, Knox S, Oldach D, McHutchison JG, Manns MP, Foster GR. The protease inhibitor, GS-9256, and non-nucleoside polymerase inhibitor tegobuvir alone, with ribavirin, or pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C. *Hepatology*; 2012;55(3):749-758
- Zhao F, Hoechst B, Duffy A, Gamrekelashvili J, Fioravanti S, Manns MP, Greten TF, Korangy F. S100A9 a new marker for monocytic human myeloid-derived suppressor cells. *Immunology*; 2012;136(2):176-183
- Zhao F, Hoechst B, Gamrekelashvili J, Ormandy LA, Voigtlander T, Wedemeyer H, Ylaya K, Wang XW, Hewitt SM, Manns MP, Korangy F, Greten TF. Human CCR4+ CCR6+ Th17 cells suppress autologous CD8+ T cell responses. *J Immunol*; 2012;188(12):6055-6062
- Zhao F, Korangy F, Greten TF. Cellular immune suppressor mechanisms in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis*; 2012;30(5):477-482
- Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, Brown A, Mutimer DJ, Detering K, Hofmann WP, Petersen J, Fasano M, Buti M, Berg T, Hansen BE, Sonneveld MJ, Wedemeyer H, Janssen HL, for the VIRGIL Surveillance Study Group. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Gut*; 2012;DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302024

Übersichtsarbeiten

- Bantel H, Schulze-Osthoff K. Mechanisms of cell death in acute liver failure. *Front Physiol*; 2012;3:79
- Boesecke C, Wedemeyer H, Rockstroh JK. Diagnosis and treatment of acute hepatitis C virus infection. *Infect Dis Clin North Am*; 2012;26(4):995-1010

- Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxi A, Foster G, Klinker H, Larrey D, Nikitin I, Pol S, Puoti M, Romero-Gomez M, Wedemeyer H, Zeuzem S. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: Challenges and solutions. *J Hepatol*; 2012;DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.027
- Calle Serrano B, Manns MP. HCV's days are numbered: next-generation direct-acting antivirals and host-targeting agents. *Antivir Ther*; 2012;17(6 Pt B):1133-1146
- Calle Serrano B, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis delta and HIV infection. *Semin Liver Dis*; 2012;32(2):120-129
- Hadem J, Strassburg CP, Manns MP. Prediction of outcome and selection of the liver transplant candidate in acute liver failure. *Front Physiol*; 2012;3:340
- Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Jäckel E. Animal models for autoimmune liver disease - what is relevant for immune-mediated liver disease. *Dig Dis*; 2012;30 Suppl 1:2-10
- Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment Options for Hepatitis Delta Virus Infection. *Curr Infect Dis Rep*; 2013;15(1):31-38
- Heidrich B, Wedemeyer H. Diagnostik und Therapie der Hepatitis-Delta: neue Entwicklungen. *Verdauungskrankheiten*; 2012;30(1):9-16
- Hoenicke L, Zender L. Immune surveillance of senescent cells: biological significance in cancer- and non-cancer pathologies. *Carcinogenesis*; 2012;33(6):1123-1126
- Lunemann S, Schlaphoff V, Cornberg M, Wedemeyer H. NK cells in hepatitis C: role in disease susceptibility and therapy. *Dig Dis*; 2012;30 Suppl 1:48-54
- Manns MP, Markova AASerrano BC, Cornberg M. Phase III results of Boceprevir in treatment naive patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Liver Int*; 2012;32(SUPPL. 1):27-31
- Manns MP, Schellong SM, Hallek M. Sonographie in der Inneren Medizin. *Internist (Berl)*; 2012;53(3):249-250
- Pischke S, Wedemeyer H. Hepatitis E Virus Infection: multiple faces of an underestimated problem. *J Hepatol*; 2012;DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.013
- Potthoff A, Gebel MJ, Rifai K. Diagnostische und interventionelle Abdomensonographie. *Internist (Berl)*; 2012;53(3):261-270
- Sarrazin C, Berg T, Cornberg M, Dollinger M, Ferenci P, Hinrichsen H, Klinker H, Kraus M, Manns M, Mauss S, Peck-Radosavljevic M, Schmidt H, Spengler U, Wedemeyer H, Wirth S, Zeuzem S. Expertenempfehlungen zur Triple-Therapie der HCV-Infektion mit Boceprevir und Telaprevir. *Z Gastroenterol*; 2012;50(1):57-72
- Serrano BC, Manns MP. Telaprevir and boceprevir: The future is now. *Curr Hepatitis Rep*; 2012;11(3):160-171
- Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M. Therapie der Hepatitis C - Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. *Chemother J*; 2012;21(1):1-7
- Wedemeyer H, Hardtke S, Manns MP. Update on the Management of HBV-HDV Coinfection. *Current Hepatitis Reports*; 2012;11(2):95-101
- Wedemeyer H, Hardtke S, Manns MP, Cornberg M. Paradigmenwechsel in der Therapie viraler Hepatitiden. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(13):640-643
- Wedemeyer H, Jensen DM, Godofsky E, Mani N, Pawlotsky JM, Miller V, on behalf of the Definitions/Nomenclature Working Group* of the HCV DrAG (HCV Drug Development Advisory Group) under the auspices of the Forum for Collaborative HIV Research. Recommendations for standardized nomenclature and definitions of viral response in trials of hepatitis C virus investigational agents. *Hepatology*; 2012;56(6):2398-2403
- Buchbeiträge, Monografien**
- Bachmann O. Neurologische Komplikationen entzündlicher Darmerkrankungen. In: Stangel M, Mäurer M Autoimmunerkrankungen in der Neurologie: Diagnostik und Therapie. Berlin u.a.: Springer Medizin, 2012. S. 235-253
- Cornberg M, Hardtke S, Port K, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis C - Standard of Care. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H Short Guide to Hepatitis C. Düsseldorf: Flying Publisher, 2012. S. 34-57
- Cornberg M, Hardtke S, Wedemeyer H. Standard therapy of hepatitis C virus infection. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C Hepatology 2012: A clinical textbook. Berlin: Steinhäuser Verl., 2012. S. 202-238
- Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology. A clinical textbook. In: 3rd Ed.Düsseldorf: Flying Publisher, 2012. S. 546 S
- Pischke S, Wedemeyer H. Hepatitis A. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H Hepatology. A clinical textbook. 3rd ed.Düsseldorf: Flying Publisher, 2012. S. 27-31
- Pischke S, Wedemeyer H. Chronic Hepatitis E in immunosuppressed patients. In: Gines P, Forns X, Abraldes JG, Fernandez J, Rodes J, Arroyo V Therapy in liver diseases. Barcelona: Elsevier Doyma, 2011. S. 431-438
- Seidler U, Sjöblom M. Gastroduodenal Bicarbonate Secretion. In: Johnson LR Physiology of the gastrointestinal tract. 5thAmsterdam: Elsevier Academic Press, 2012. S. 1311-1341
- Wedemeyer H. Chronische Virushepatitis I: Hepatitis B und D. In: Berg T Handbuch Hepatologie 2012 Hepato-Update 2012. [Wiesbaden: Med Publico, 2012. S. 1-19
- Wedemeyer H. HBV - Resistance and implications for therapeutic strategies. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H Hepatology. A clinical textbook. 3rd Ed.Düsseldorf: Flying Publisher, 2012. S. 160-173
- Wedemeyer H. Hepatitis D - Diagnosis and Treatment. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H Hepatology. A clinical

textbook. 3rd Ed. Düsseldorf: Flying Publisher, 2012. S. 174-188

Wedemeyer H. Prophylaxis and vaccination of viral Hepatitis. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H Hepatology. A clinical textbook. 3rd Ed. Düsseldorf: Flying Publisher, 2012. S. 108-118

Wedemeyer H, Hardtke S, Cornberg M. Interferon-free treatment regimens for hepatitis C. In: Gines P, Forns X, Abraldes JG, Fernandez J, Rodes J, Arroyo V Therapy in liver diseases. Barcelona: Elsevier Doyma, 2011. S. 55-60

Wedemeyer H, Pischke S. Hepatitis E: An underestimated problem? In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C Hepatology 2012: A clinical textbook. Berlin: Steinhäuser Verl., 2012. S. 55-64

Abstracts

2012 wurden 136 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Plentz, Ruben R (PD Dr. med.): Die Rolle von Telomeren an der Karzinogenese des hepatozellulären Karzinoms.

Promotionen

Aehlen, André (Dr. med.): Genetische Variabilität der Farnesoid-X-Rezeptor-vermittelten Regulation des humanen, hepatischen UDP-Glukuronosyltransferase 1A3-Gens durch Gallensäuren.

Erdogan, Burhan (Dr. med.): Generierung und Charakterisierung eines onkolytischen Adenovirus mit p53-abhängiger RNAi- und Gal4-KRAB-Regulation sowie in Kombination mit Telomerase.

Fakundiny, Bastian (Dr. med.): Charakterisierung der individuellen Genexpression humaner UDP-Glukuronosyltransferasen (UGT1A) im humanisierten Transgenen UGT1A-Mausmodell.

Goez, Anneliese (Dr. med.): Generierung eines onkolytischen Adenovirus mit optimierter p53-abhängiger Selbstinaktivierungsfunktion.

Göricke, Meike Bettina (Dr. med.): Differenzierungsverhalten adulter und fötaler Hepatozyten in vitro und nach Transplantation.

Grabowski, Jan (Dr. rer. nat.): Cellular immune responses in hepatitis delta virus infection: functional analysis and clinical relevance.

Joka, Diana (Dr. med.): Prospektive Biopsie-kontrollierte Evaluation von CK-18-abhängigen Zelltodbiomarkern zur Vorhersage von Leberfibrose und nichtalkoholischer Steatohepatitis.

Juric, Marina: Segment-specific impact of TNF-alpha-induced inflammation on HCO3- homeostasis and epithelial barrier function in the murine intestine.

Khatib, Mona el (PhD M.Sc.): Analysis of sonic hedgehog and notch signaling pathways in the carcinogenesis of cholangiocarcinomas.

Kloos, Arnold: Modifikation des Tropismus onkolytischer Adenoviren mittels bispezifischer Adapterproteine für die Therapie Polysialinsäure-exprimierender Tumore.

Müller, Tordis Marie (Dr. med.): Einfluss genetischer UDP-Glukuronosyltransferase-Varianten auf die hepatische Glukuronidierung: eine experimentelle Analyse an humanen Lebermikrosomen.

Saarberg, Wiebke (Dr. med. dent.): Zytokin-Genpolymorphismen und die Suszeptibilität gegenüber chronischen Lebererkrankungen.

Sultan, Ayesha (PhD M.Sc. Biotechnology): The role of PDZ-domain protein NHERF-2 in regulation and membrane raft association of epithelial Na⁺H⁺ exchanger NHE3.

Waern, Johan Martin (Dr. rer. nat.): Effects of ectopic murine CD47 expression on human hepatocyte engraftment in Raggamma c uPA mice.

Wahl, Kristin (Dr. rer. nat.): Neue therapeutische Strategien für die Apoptose-Induktion im hepatozellulären Karzinom.

Stipendien

Balakrishnan, Asha (Dr.): Identification of novel microRNAs in the metabolic reprogramming of Hepatocellular carcinoma. (HILF).

Wissenschaftspreise

Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.): Infektiologie: Clinical and immunological correlates for disease progression in hepatitis delta (Gilead Förderpreis).

Auszeichnungen

Lankisch, Tim (Prof. Dr.): W2 Professur „Interventionelle Endoskopie“.

Seidler, Ursula (Prof. Dr.): Honorary professor of Zunyi Medical Colledge, Zunyi, Guizhou Province.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bachmann, Oliver (PD Dr.): Arbeitsgruppenleiter „Exit-Therapiestrategien“ innerhalb der GISG (German IBD Study Group) Review Editor bei „Frontiers in Gastrointestinal Sciences“ Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Scan J Gastroenterol, Neurogastroenterol Motil.

Bantel, Heike (Prof. Dr.): Organisation des jährlichen internationalen workshops "cell death and diseases", Deutsch-Italienisches Zentrum für Exzellenz, Menaggio, Italien Gutachterfähigkeit für die DFG und die Deutsche Krebshilfe Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Gastroenterology, Oncogene, Blood, Cell Death Differ., Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology, Liver Int., Liver Transplant. Gutachter für Abstracts für „The International Liver Congress“ (EASL).

Bock, Michael (Dr.): Gutachter für die Fachzeitschriften PLOS One, Stem Cell Research, Cell Transplantation, Cell and Tissue Research.

Ciesek Sandra (PD Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Gastroenterology, Annuals of Internal Medicine, Nature Communications, Journal of Hepatology, Plos One, Antiviral Research, Viruses, Scandinavian Journal of Gastroenterology, Journal of Viral Hepatitis, Transplantation, Intervirology, Clinical Gastroenterology and Hepatology.

Cornberg, Markus (PD Dr.): Geschäftsführer des Kompetenznetz Hepatitis Medizinischer Geschäftsführer der Deutschen Leberstiftung Mitglied im Koordinationsgremium der S3-Leitlinienentwicklung zum Management der Hepatitis C-Virusinfektion Komitee Clinical Practice Guidelines Hepatitis B (EASL) Programmkomitee 9. Hep-Net Symposium Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Journal of Immunology, Journal of Infectious Diseases, Antiviral Therapy, Liver International Gutachter für Abstracts für „The International Liver Congress“ (EASL).

Detdering, Katja (Dr.): Reviewer für PLOS ONE.

Hadem, Johannes (Dr.): Gründung der Acute Liver Failure Study Group Germany unter dem Dach von deutscher Leberstiftung und DGVS Mitglied des Beirates der DGIIN.

von Hahn, Thomas (Dr.): Gutachter für Zeitschriften: - Clinical Practice - Future Virology - Journal of Hepatology - Journal of Infectious Diseases - Hepatology - Intervirology.

Jäckel, Elmar (Dr.): Fachgutachter der DFG. Reviewer für folgender Zeitschriften: J. Hepatology, Journal of Immunology, Diabetes, Hormones and metabolic research, J of Autoimmunity, Diabetes Research, European Journal Internal Medicine, Am J Transplant Scientific advisory board IFB-Tx, Vorstand und wissenschaftlicher Sekretär SFB 738.

Kühnel, Florian (PD Dr.): wissenschaftlicher Berater der Firma Sirion-Biotech GmbH, München/Martinsried. Organisation 4th adenovirus workshop Gutachter bei folgenden Zeitschriften: GUT, Journal of Hepatology, Human Gene Therapy, Molecular Cancer Therapeutics, Cancer Science, International Journal of Cancer, Journal of Gene Medicine, PlosOne, Microbial Biotechnology. Associated Editor bei ISRN Oncology, ISRN Hepatology.

Lankisch, Tim (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit Journal of Hepatology, Der Internist, Gutachtertätigkeit für Abstracts für die DGVS 2012 Kongresssekretär DGVS 2012.

Ott, Michael (PD Dr.): Editorial Board der Zeitschrift „Cell Transplantation“ Programmvorsitzender des Internationalen Transplantationskongresses in Berlin (2012) Stellvertretender Sprecher des BMBF-Verbundes START-MSC II Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Gastroenterology, Hepatology, Journal of Hepatology, Cell Transplantation, Stem Cells, Cell-and Tissue Research, Nature Communications, Liver International.

Potthoff, Andrej (Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Helicobacter, GUT, Clinical Nephrology, BMC Gastroenterology, World J Hepatology, World J Gastroenterology, Z Gastroenterologie, The Cochrane Hepato-Biliary-Group, Clinical Transplantation, BMC Gastroenterology, Mitglied im Editorial Board 2010-2015 World J of Hepatology, China.

Schlaphoff, Verena (Dr. rer. nat.): Post-Doc und Laborleitung AG Wedemeyer/Cornberg.

Seidler, Ursula (Prof. Dr.): Associate Editor von „ACTA PHYSIOLOGICA“ Regelmäßige Gutachtertätigkeit für eine Reihe von Zeitschriften (Gastroenterology, J. Clin. Invest., Gastroenterology, Am. J. Physiol.,

J. Physiol. (Lond.), Kidney Int., Eur. J. Physiol., Digestion, Nephron, Cell. Biochem. Physiol., Z. Gastroenterol, u.a.). Gutachtertätigkeit für die DFG, Deutsche Krebshilfe, Österr. Nationalfonds, Hungarian Academy of Sciences, Mukoviszidose e.V., Italienische Mukoviszidosestiftung, Fortüne-Forschungsprogramm Programm der Universität Tübingen Vertrauensdozent der Studienstiftung Programmkomitee der European Cystic Fibrosis Society.

Vogel, Arndt (Prof. Dr.): Gewählter Vertreter für das Auswahlkomitee Gastroenterologische Onkologie der DGVS, 2011 - 2014 Sprecher der AIO Leitgruppe „Hepatobiliäre Tumore, seit 2011 Editorial Board: World Journal of Gastroenterology, seit 2010 World Journal of Hepatology, seit 2010 Journal of Medical Drug Reviews, seit 2011 Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Nature, Journal of Clinical Investigation, Hepatology, Gut, Journal of Hepatology, Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology, American Journal of Physiology, Digestion, Journal of Inherited Metabolic Disease, Liver Transplantation, Liver International, Cell Communication and Signalling, Expert Review of Clinical Immunology, World Journal of Gastroenterology.

Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.): Konsensuskonferenz „Hepatozelluläres Karzinom“ Associate Editor für folgende Fachzeitschriften: Journal of Clinical Virology, Annals of Hepatology, Plos One >30 Reviews für verschiedene Fachzeitschriften: Hepatology, Gastroenterology, Journal of Hepatology, GUT, Vaccine, Liver International, PlosOne, Journal of Virology, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Vaccine Mentor im Mentoring Programm für Nachwuchswissenschaftlerinnen der Medizinischen Hochschule Hannover.

Wursthorn, Karsten (Dr.): Reviewer Tätigkeit Journal of Hepatology, BMC Gastroenterology, Antiviral Research, Journal of Clinical Virology, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Liver International, Scandinavian Journal of Infectious Diseases, PLOS One, Molecules, World Journal of Gastroenterology, Journal of Medical Virology.

Manns, Michael (Prof. Dr.): Sprecher, Sonderforschungsbereich 738 der DFG „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“; Stellv. Sprecher, Transregio SFB TRR 77 „Liver Cancer - From Molecular Pathogenesis to Targeted Therapies“; Sprecher, Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) des BMBF; Mitglied Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Akademie der Wissenschaften zu Göttingen Aufsichtsrat: Universitätsklinikum Erlangen, Klinikum der Otto von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsmedizin Mainz Vorstandsmitglied, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) Vorsitz: Kommission „Struktur-Krankenversorgung“ Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM); Ehrenmitglied: Argentinische Gesellschaft für Hepatologie seit 2005 und Ungarische Gesellschaft für Gastroenterologie seit 2006, Mitglied Koordinierungsausschuss Universitätsmedizin München, Mitglied Medizinstrukturkommission MWK Baden Württemberg Editor: Der Internist Associate Editor: Seminars in Liver Disease; Board Member: Journal of Gastroenterology, Medizinische Klinik, Liver Transplantation, Journal of Viral Hepatitis; Gutachter: Nature Medicine, Hepatology, Gastroenterology, Lancet, New Engl. J. Med.; Proc. Nat. Acad. Sci USA, u.a.; Gutachter: Deutsche Krebshilfe, Schweizer Nationalfond, Wellcome Trust UK, Irish Research Fund, INSERM u.a. regelmäßiger Gutachter bei der Besetzung von Lehrstühlen

und ähnlichen akademischen Positionen im In- und Ausland, vor allem USA und England; Vorsitzender des Kuratoriums des Johann-Georg-Zimmermann Vereins, Hannover; Mitglied im Kuratorium der GSK Stiftung Göttingen, Mitglied im Vorstand der Paul Martini Stiftung Berlin; Vorstandsmitglied und Koordinator der Surveillance Plattform des europäischen Kompetenznetzwerks zur Erforschung viraler Resistenzen-VIRGIL; Vorstand Deutsche Leberhilfe e.V.; Vorstandsvorsitzender Deutsche Leberstiftung; wissenschaftlicher Beirat: Deutsche Chron- Colitisvereinigung (DCCV)e.V., Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Norddeutsche Gesellschaft für Gastroenterologie e.V. (NDGG); Kuratorium: GASTRO-LIGA e.V. Mitglied im Auswahlausschuss der Alexander von Humboldt Stiftung, Bonn Mitglied im External Scientific Council des Vall d'Hebron Inst.e of Research (VHIR), Universität Autònoma de Barcelona, Spanien Korrespondierendes Mitglied, Akademie der Wissenschaften zu Mainz.

Patente

Noyan, Fatih (Dr.), Jäckel, Elmar (Dr.): Identification, purification and expansion of highly pure, human antigen-specific regulatory T cells for therapeutic use in allergy, autoimmunity and transplantation. EPA mit Nummer EP 11190071.8.

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie u. Stammzelltransplantation

■ Direktor: Prof. Dr. Arnold Ganser

Tel.: 0511/532-3020 • E-Mail: ganser.arnold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/250.html

Forschungsprofil

Die Klinik forscht translational und klinisch in den Bereichen der Hämatologie (hier insbesondere Leukämie- und Transplantationsforschung), Hämostaseologie und Onkologie. Frau Prof. M. Scherr (Molekulare Hämatologie) und Prof. Eder befassen sich mit der Regulation der Genexpression durch kleine nicht-kodierende RNAs (RNA-Interferenz, miRNAs) und untersuchen mittels lentiviralem Gentransfer und RNA-Interferenz Differenzierungsvorgänge in normalen und malignen hämatopoetischen Stammzellen (Arbeitsgruppenleiter: Prof. Scherr, Prof. Eder). Zusammen mit der Arbeitsgruppe Prof. Hilfiker-Kleiner der Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH werden von ihnen genregulatorische Vorgänge in der Kardiomyozytenentwicklung analysiert. Mehrere in der Leukämieforschung aktive Arbeitsgruppen befassen sich mit der Bedeutung von verschiedenen Genen (u. a. MN1, WT1, MLL5, DNMT3A, ASXL1, IDH) sowie Mutationen in den Genen des Spliceosoms für Pathogenese und Prognose akuter Leukämien und myelodysplastischer Syndrome (Dr. Heuser, Dr. Thol, Prof. Krauter, Dr. Wagner) sowie mit gestörten Signalwegen bei der malignen Entartung (Dr. rer. nat. Morgan, Dr. rer. nat. Venturini) bzw. mit der Bedeutung von gestörten Protein/DNA-Interaktionen in der Differenzierung (Prof. Krauter, Dr. Wagner). Die Arbeitsgruppen Krauter/Wagner und Heuser/Damm haben weltweit erstmals die prognostische Bedeutung von SNPs bei der AML zeigen können. PD Dr. Heuser leitet seit 2010 eine Max-Eder-Forschungsgruppe der Deutschen Krebshilfe. Diese präklinischen Untersuchungen werden komplementiert durch die großen klinischen multizentrischen Studien der AMLSG zur akuten myeloischen Leukämie (zusammen mit Prof. Döhner, Ulm) und myelodysplastischen Syndromen, die von der Klinik geleitet werden (Prof. Ganser, PD Dr. Heuser, Dr. Thol). In der Transplantationsforschung ergänzen sich präklinische Projekte zur GvHD und GvL (Prof. Mischak-Weissinger, Prof. Franzke) und klinische Studien zu neuen Konditionierungsverfahren bzw. Risikofaktoren der GvHD (Prof. Mischak-Weissinger, Prof. Ganser, Prof. Eder, Dr. Dobbstein). Die prädiktiven Proteomanalysen bei stammzelltransplantierten Patienten (Prof. Mischak-Weissinger) sind international wegweisend. Eine BMBF-geförderte große prospektive Phase III-Studie zur präemptiven GvHD-Therapie anhand des Proteommusters wird multizentrisch durchgeführt und wird von Frau Prof. Mischak-Weissinger geleitet. Ein weiteres Projekt beinhaltet die Impfung von allogenen transplantierten Leukämiepatienten mit Minor-Antigenen (Dr. Hambach). Zum Teil innerhalb des IFB-Tx bearbeiten weitere Arbeitsgruppen die Pathophysiologie der GvHD (Dr. Könecke), des Endothels und des Hämostasesystems (Dr. Trummer) sowie zur zellgestützten antiviralen Therapie (Prof. Dr. E. Weissinger). Im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH untersucht die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Stripecke den Einsatz lentiviral programmierter dendritischer Zellen zur tumor- und infektionsspezifischen Therapie in präklinischen Modellen. In einem translationalen Ansatz wird eine Therapie mit modifizierten dendritischen Zellen beim malignen Melanom entwickelt. Ein weiterer Therapieansatz ist die Induktion viruspezifischer T-Zellen mittels der SMART-DC's bei CMV- bzw. EBV-Infekt bei transplantierten Patienten. Schwerpunkte der hämostaseologischen Forschung sind innerhalb dieses größten Zentrums in Norddeutschland Untersuchungen zur Entstehung und Behandlung der Hemmkörperhämophilie (Dr. Tiede, Dr. Werwitzke) und die klinische Versorgung von Patienten mit seltenen angeborenen und erworbenen Störungen der Blutgerinnung. Die onkologische Forschung konzentriert sich auf klinische Phase I-III-Studien u. a. innerhalb der EORTC (Prof. Reuter, Dr. Grünwald). In der Lymphomforschung werden sowohl translationale Projekte als auch innovative neue Therapien erfolgreich bearbeitet (Prof.

Peest, Prof. Franzke, Dr. Ivanyi). Innerhalb der BMBF-geförderten ELSA-Gruppe befasst sich eine Arbeitsgruppe mit den medizinischen Problemen der personalisierten Medizin innerhalb eines ethischen, ökonomischen und juristischen Umfeldes. (Prof. Ganser, Dr. Port, Dr. Thol).

Forschungsprojekte

Präklinische und GMP Entwicklungen von selbst-differenzierenden dendritischen Zellen zum Einsatz in der immunregenerativen lymphatischen Therapie Pre-clinical and GMP developments of self-differentiated dendritic cells for immune-regenerative lymphatic therapy

Prior Work: Dendritic cells (DC) are professional antigen presenting cells with vast potential for immunotherapeutic applications. However, ex vivo generated DC have very limited viability after subcutaneous administration and trafficking from injection sites to lymph nodes (LN). We demonstrated in human and mouse systems that effective ex vivo gene transfer into DC precursors mediated by lentiviral vectors (LV) for production of combination of cytokines and antigens induced self-differentiation of DC in vitro and in vivo. These highly viable "induced DC" (iDC) effectively migrated to lymph nodes (LN), maintained viable in LN and attracted host DCs and antigen-specific effector T cells. We showed in vivo in immune competent C57BL/6 mice, that iDC co-expressing GM-CSF, IL-4 and the TRP2 melanoma antigen stimulated CD8+ T cell cytotoxic responses controlling B16 pre-established melanoma growth in mice (Koya, Kimura et al. 2007).

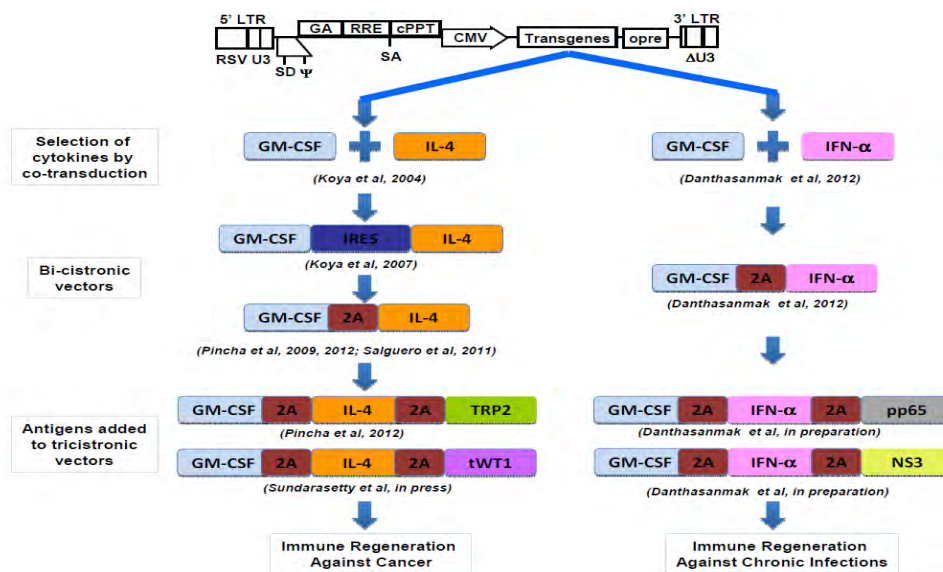


Fig. 1: Evolution of the vector systems for generation of lentivirus-induced DCs.

Further developments of lentivirus-induced dendritic cells (iDC) in the MHH: The "Lymphatic Cell Therapy Laboratory" established in 2008 and headed by Prof. Renata Striepecke has continued the development of novel lentiviral vector designs and methods for rational and translational reprogramming of iDC. Two validated cell products that are now in clinical development are iDC co-expressing GM-CSF/IL-4 (Self-differentiated Myeloid-derived Antigen-presenting-cells Reactive against Tumors, "SmartDC") or co-expressing GM-CSF/IFN-α (Self-differentiated myeloid-derived lentivirus-induced DC, "SmyleDC"). The lentiviral vector design has "evolved" continuously in order to simplify and optimize

function and biosafety of the genetic reprogramming of DC (Fig.1). Along with these incrementing technical steps, lentivirus-induced DCs were designed for different clinical uses further discussed below: "SmartDC/TRP2" for immunotherapy of metastatic melanoma (funded by the Deutsche Krebshilfe: 2010-13 and the Excellence Cluster Rebirth), "SmartDC/tWT1" for immunotherapy of acute leukemia (funded by Deutsche Jose Carreras; 2009-12) and "SmyleDC/pp65" for immune regeneration after stem cell transplantation to boost immunity against cytomegalovirus reactivation (funded by the DFG/ SFB 738; 2009-15 and Else-Kroener-Fresenius Stiftung, 2013-2015). This report addresses the challenges in the field and our work in progress for new creations of genetically programmed iDC for clinical use.

The problems with ex vivo produced DC: For over a decade, numerous clinical trials have been carried out to assess the ability of immunotherapy using ex vivo differentiated DC. These trials failed to show clinically relevant immune responses in patients with cancer. In addition, progression to larger DC clinical trials was generally compromised by the high costs, poor consistency and low viability of the ex vivo produced and antigen-loaded DC products (Figdor, de Vries et al. 2004). These 'conventional' DCs are also limited because of the low bio-distribution to lymph nodes, which may cause suboptimal antigen loading and persistence of the antigen presentation. To the current date, ex vivo generated and gene modified DCs have not received marketing authorization as cellular vaccines neither by the FDA nor by the European Medicines Agency (EMA).

Demonstrating safety of lentiviral vectors for cellular engineering: Lentiviruses belong to the family of retroviridae that have a diploid, positive-strand RNA genome. Their life cycle is characterized by the use of reverse transcriptase, converting the RNA genome to double-stranded DNA, which is then permanently integrated into the chromosomes of the host cell. Conversion of these deadly pathogens into effective tools of gene transfer in gene therapy studies came from a pioneering study by Naldini et al. over a decade ago, which described the capability of engineered replication-deficient lentiviral vectors derived from the Human Immunodeficiency Virus (HIV) in permanently infecting non-dividing cells such as macrophages and neurons (Naldini, Blomer et al. 1996). Development of a wide variety of lentiviral vectors has boomed for gene transfer and vaccination studies since they can infect non-proliferating cells, have low immunogenicity, can carry large amounts of transgenic cargo (up to 7 Kb) and have been shown safe in animal models and several clinical trials for cancer immunotherapy (T cells engineered with chimeric antigen receptor, CAR) (Porter, Levine et al. 2011) and gene therapy (adrenoleukodystrophy, ALD) (Biffi, Bartolomae et al. 2011). The further development and validation of bio-safety of lentiviral vectors for immunotherapy of cancer and chronic infections is a topic of broad interest (Pincha, Sundarasetty et al. 2010).

Testing novel modalities of multicistronic lentiviral vectors for induction of self-differentiation and conditional ablation of dendritic cells: The potential use of LV for ex vivo modification of cellular vaccines such as SmartDCs could be greatly advanced by introducing novel safety features to improve biosafety of the gene transfer. We incorporated two novel elements in the vector design (Pincha, Salguero et al. 2011) (Fig. 2): (i) A cell specific APC restricted MHCII promoter for achieving targeted expression in DCs; (ii) A conditional suicide gene herpes simplex virus-thymidine kinase (sr39HSV-TK) as a fail-safe system, allowing timely elimination of the transduced cells in the event of malignant transformation. Tricistronic vectors co-expressing sr39HSV-TK, GM-CSF and IL-4 transcriptionally regulated by the MHCII promoter or the ubiquitous cytomegalovirus (CMV) promoter were compared. The two vector constructs were tested in their capacity to induce SmartDC differentiation from mouse bone marrow precursors. These novel generations of SmartDCs were characterized extensively in vitro and in vivo. SmartDC co-transduced with an additional LV expressing murine TRP2 were validated as therapeutic vaccines against B16 melanoma in C57BL/6 mice.

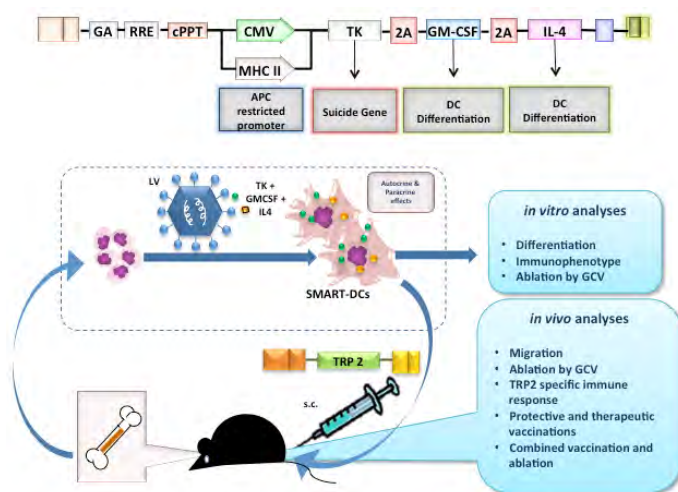


Fig. 2: Novel lentiviral vectors for promoter-targeted induction of self-differentiation and conditional ablation of dendritic cells (Pincha et al, 2011).

Identity, potency, in vivo viability and up-scaling the production of iDC for melanoma immunotherapy: In close collaboration with Prof. Dr. med. Ralf Gutzmer (head of the MHH Dermato-oncology) and Prof. Dr. Heiko von der Leyen (head of the Hannover Clinical Trial Center), we advanced the production of human SmartDC for translation into clinical trials (Pincha, Sundarasetty et al. 2012). We constructed a simplified tricistronic LV mediating co-expression of human/mouse GM-CSF, IL-4 and TRP2 (Fig. 3). Homologous tricistronic vectors encoding mouse or human cytokines and tumor antigen were tested in their capacity to induce differentiation into mouse or human SmartDC/TRP2. Our study consisted of testing several different parameters to be taken into consideration for the clinical development of SmartDC/TRP2 approach as a novel Advanced Therapy Medicine Product (ATMP) against melanoma. We demonstrated:

- The feasibility of cryopreservation of mouse and human SmartDC-TRP2 immediately after LV transduction, without abrogating their self-differentiation capacity and immune potency;
- Standard operating procedures (SOPs) compliant to Good Manufacture Practices (GMP) for up-scaling the production of clinical grade SmartDC/TRP2;
- Several potential parameters to establish quality control criteria of SmartDC/TRP2 for batch release for clinical trials (viability, identity and potency).

During 2012, with funding obtained from DKH and from the REBIRTH Excellence cluster, we demonstrated feasibility of the entire production of lentiviral vectors and SmartDC/TRP2 under GMP. In collaboration with Prof. Farzin Farzaneh from Kings College London, UK, we wrote the standard operating procedures (SOPs) and completed the GMP production of a pilot run of a HPLC-purified tricistronic lentiviral vector LV-G242T (1x10⁹ i.u. detected by p24 and RT-Q-PCR). In collaboration with EUFETS GmbH, we wrote the SOPs and transduced under GMP conditions CliniMACS-selected monocytes obtained from a healthy donor. SOPs for cryopreservation, thawing, viability and immunophenotype testing were also completed.

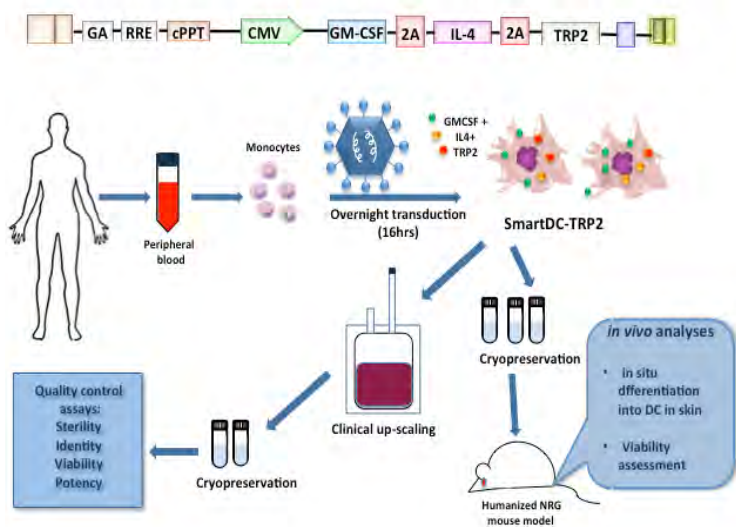


Fig. 3: Production and validation scheme for GMP development of SmartDC/TRP2 (Pincha et al, 2012).

Validation of SmartDC/tWT1 for leukemia immunotherapy: As a project previously funded by the Jose Carreras Leukämie Stiftung (2009-2012) and performed in collaboration with Prof. Dr. med. Thomas Woelfel (University of Mainz), we evaluated Wilms' tumor protein 1 (WT1) which is a tumor antigen over-expressed in several types of tumors and one of the top antigens currently explored for cancer immunotherapy. WT1 is also overexpressed in acute myeloid leukemia (AML), a high risk neoplasm warranting development of novel immunotherapeutic approaches. Unfortunately, clinical immunotherapeutic use of WT1 peptides against AML has been inconclusive. With the rationale of stimulating multiantigenic responses against WT1, we genetically programmed SmartDC capable of producing and processing endogenous WT1 epitopes. A tricistronic lentiviral vector co-expressing a truncated form of WT1 (lacking the DNA-binding domain), GM-CSF and IL-4 was used to transduce human monocytes *ex vivo*. Overnight transduction induced self-differentiation of monocytes into immunophenotypically stable "SmartDC/tWT1" (GM-CSF+, IL-4+, tWT1+, IL-6+, IL-8+, TNF-+, MCP-1+, HLA-DR+, CD86+, CCR2+, CCR5+) that were viable for 3 weeks *in vitro*. SmartDC/tWT1 were produced with PBMC obtained from an FLT3-ITD+ AML patient and surplus material from a donor lymphocyte infusion (DLI) and used to expand CD8+ T cells *in vitro*. Expanded CTLs showed antigen-specific reactivity against WT1 and against WT1+ leukemia cells. SmartDC/tWT1 injected *s.c.* into Nod.Rag1^{-/-}c γ .IL2r^{-/-} mice were viable *in vivo* for more than three weeks. Migration of human T cells to the immunization site was demonstrated following adoptive transfer of huCTL into mice immunized with SmartDC/tWT1. Furthermore, SmartDC/tWT1 immunization plus adoptive transfer of T cells reactive against WT1 into mice resulted in growth arrest of a WT1+ tumor. Gene array analyses of SmartDC/tWT1 demonstrated up-regulation of several genes related to innate immunity. Thus, SmartDC/tWT1 can be produced in a single day of *ex vivo* gene transfer, are highly viable *in vivo* and have great potential for use as immunotherapy against malignant transformation over-expressing WT1 (Sundarasetty, Singh et al. 2013).

Validation of SmartDC/pp65 to accelerate immune-recovery after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): In collaboration with Prof. Dr. med. Eva Mischak-Weissing and Dr. Sylvia Borchers (Dept. Hematology, MHH), we explored the tegument phosphoprotein 65 (pp65) of the human cytomegalovirus (HCMV) as an antigen co-expressed in SmartDC to stimulate cytotoxic T cell responses against HCMV (Salguero, Sundarasetty et al. 2011). We established a human PBL model to evaluate the engraftment, expansion and reactivity of human T cells *in vivo* in immune deficient NOD.Rag1^{-/-}.IL2r γ ^{-/-} (NRG) mice. NRG mice immunized with SmartDC/pp65 and infused with luciferase-labeled

autologous human T cells showed a dramatic accumulation of the T cells at the injection site and expansion to several tissues and peripheral blood. Immunologic analyses of CD8+ T cells recovered from peripheral blood and spleen of these mice confirmed the presence of pp65-reactive human T cells, as analyzed by IFN- γ ELISPOT and tetramer analyses. This model demonstrated the requirement of long-lasting homeostatic cytokines and antigen-specific responses to accelerate human T cell expansion and stimulation in a lymphopenic mouse host. This project was funded by DFG/SFB738.

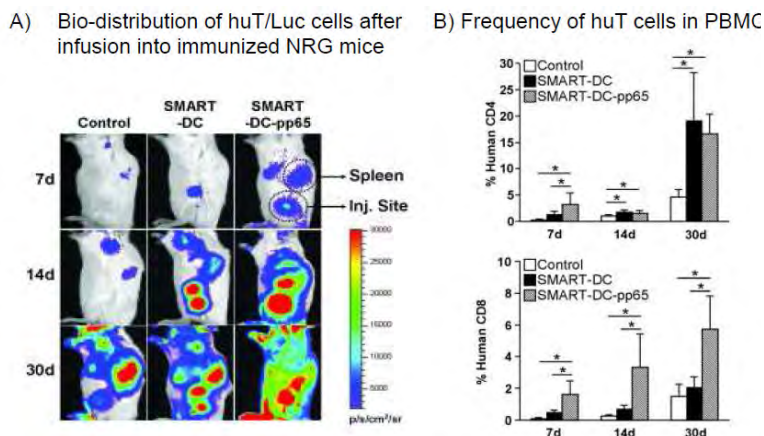


Fig. 4: A) Bioluminescence analyses demonstrated that SmartDC/pp65 used to immunize s.c. NRG mice stimulate massive recruitment of human T cells labeled with luciferase and injected i.v. T cells also bio-distribute to spleen. B) Flow cytometry analyses showing that SmartDC/pp65 accelerated the expansion of human CD4+ and CD8+ T cells in the huPBL/NRG mouse model. (Salguero et al, 2011).

Integrase-defective lentiviral vectors (ID-LVs) for generation of novel iDC modalities: Recent studies have explored LVs containing a non-functional mutated integrase in the virion. Upon transduction of the target cells, the default pathway of virus integration is changed into accumulation of episomal circular viral genomes, whereby transgene expression is still possible. Such integrase-defective lentiviral vectors (IDLV) have been reported to lead to efficient gene expression in vitro and in vivo, most remarkably in non-dividing cells (Philippe, Sarkis et al. 2006; Yanez-Munoz, Balaggan et al. 2006). IDLV are thus particularly attractive in terms of lowering the risk of insertional mutagenesis for

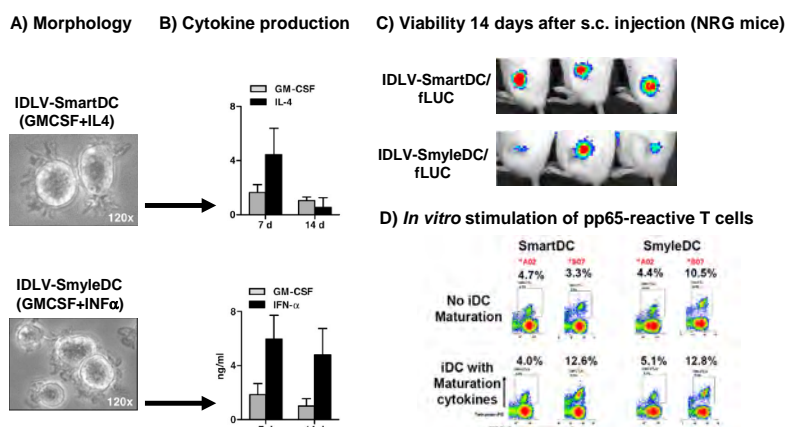


Fig. 5: IDLV-SmyleDC/pp65 validation in vitro and in vivo. (Daenthasanmak et al, 2012).

genetic programming of human DC. In addition, the combination of recombinant GM-CSF/IFN- α has been extensively compared with GM-CSF/IL-4 for generation of monocyte-derived ex vivo DCs, with the rationale that IFN- α -DCs could be more "matured" and effectively licensed for presentation of antigens. Thus, we compared the properties of IDLV vectors to induce the differentiation of DC co-expressing GM-CSF/ IL-4 (IDLV-SmartDCs) with GM-CSF/ IFN- α (IDLV-SmyleDCs) (Daenthanasanmak, Salguero et al. 2012). Both types of iDC produced high levels of transgenic cytokines and were autonomously viable in vitro for 2-3 weeks, showed stable expression of relevant immunophenotypic markers and were viable in vivo for 2 weeks after s.c. immunization in NRG mice. Using pp65 soluble peptides loaded externally on lentivirus-induced DCs, both IDLV-SmyleDCs and IDLV-SmartDCs stimulated T cells to proliferate and secrete several inflammatory cytokines (IFN- γ , IL-3, GM-CSF, TNF- α , IL-8, IL-5), resulting into "licensed antigen presentation" of different pp65 antigenic determinants in vitro (20-30% of the cells stimulated in vitro for 7 days were reactive against pp65 epitopes). When pp65 was lentivirally co-expressed in IDLV-generated DCs were able to directly stimulate the generation of effector CD8+ T cell responses in NRG mice reconstituted with human lymphocytes. Since NRG mice lack a functional lymphatic system and lymph nodes, it is therefore likely that both IDLV-DCs stimulated T cells directly on the site of immunization. Based on these results, we are advancing towards clinical development of SmyleDC/pp65 for development of vaccines to boost the immune response of adoptively transferred T cells after HSCT. This project was funded by DFG/SFB738 and Else-Kroener-Fresenius Stiftung.

References (* publications from the laboratory described in this report)

Biffi, A., C. C. Bartolomae, et al. (2011). "Lentiviral vector common integration sites in preclinical models and a clinical trial reflect a benign integration bias and not oncogenic selection." *Blood* 117(20): 5332-5339.

*Daenthanasanmak, A., G. Salguero, et al. (2012). "Integrase-defective lentiviral vectors encoding cytokines induce differentiation of human dendritic cells and stimulate multivalent immune responses in vitro and in vivo." *Vaccine* 30(34): 5118-5131.

Figdor, C. G., I. J. de Vries, et al. (2004). "Dendritic cell immunotherapy: mapping the way." *Nat Med* 10(5): 475-480.

Koya, R. C., T. Kimura, et al. (2007). "Lentiviral vector-mediated autonomous differentiation of mouse bone marrow cells into immunologically potent dendritic cell vaccines." *Mol Ther* 15(5): 971-980.

Naldini, L., U. Blomer, et al. (1996). "In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector." *Science* 272(5259): 263-267.

Philippe, S., C. Sarkis, et al. (2006). "Lentiviral vectors with a defective integrase allow efficient and sustained transgene expression in vitro and in vivo." *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(47): 17684-17689.

*Pincha, M., G. Salguero, et al. (2011). "Lentiviral vectors for induction of self-differentiation and conditional ablation of dendritic cells." *Gene Ther* 18(8): 750-764.

*Pincha, M., B. S. Sundarasetty, et al. (2012). "Identity, potency, in vivo viability, and scaling up production of lentiviral vector-induced dendritic cells for melanoma immunotherapy." *Hum Gene Ther Methods* 23(1): 38-55.

*Pincha, M., B. S. Sundarasetty, et al. (2010). "Lentiviral vectors for immunization: an inflammatory field." *Expert Rev Vaccines* 9(3): 309-321.

Porter, D. L., B. L. Levine, et al. (2011). "Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia." *N Engl J Med* 365(8): 725-733.

*Salguero, G., B. S. Sundarasetty, et al. (2011). "Preconditioning Therapy with Lentiviral Vector-Programmed Dendritic Cells Accelerates the Homeostatic Expansion of Antigen-Reactive Human T Cells in NOD.Rag1(-/-).IL-2rgammac(-/-) mice." *Hum Gene Ther* 22(10): 1209-1224.

*Sundarasetty, B. S., V. K. Singh, et al. (2013). "Lentivirus-Induced Dendritic Cells for Immunization Against High-Risk WT1(+) Acute Myeloid Leukemia." *Hum Gene Ther* 24(2): 220-237.

Yanez-Munoz, R. J., K. S. Balaggan, et al. (2006). "Effective gene therapy with nonintegrating lentiviral vectors." *Nat Med* 12(3): 348-353.

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat. hab.) Head, Lymphatic Cell Therapy Laboratory, Excellence Cluster REBIRTH Abteilung für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Strasse 1 - OE6860 / 30625 Hannover, Germany Phone: +49 0511/532-- 6999 / Fax: 0511/532-6975 Email: stripecke.renata@mh-hannover.de; Web: <http://www.stripecke-mhh.de>; Kooperationspartner: as mentioned in the text; Förderung: DFG/SFB738 and Else-Kroener-Fresenius-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Klinische Studien der AMLSG zur Therapieoptimierung bei akuter myeloischer Leukämie (AML)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Carreras-Stiftung, Kompetenznetzwerk „Akute und chronische Leukämien“

Ein modellbasiertes hierarchisches Prognosesystem für erwachsene Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Abt. Innere Medizin III der Universitätsklinik Ulm; Förderung: BMBF

A phase III randomized, double-blind study of induction (Daunorubicin/Cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + Midosaurin (PKC412) (IND 'TBD) or placebo in newly diagnosed patients <60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Novartis

Identifikation von leukämischen Stammzellen im NOD/SCID-Maustransplantationsmodell

■ Projektleitung: Wagner, Katharina (Dr.); Förderung: Dieter-Schlag-Stiftung

Transkriptionsfaktoren in der Pathogenese der Leukämien

■ Projektleitung: Wagner, Katharina (Dr.)

Phase I/II Clinical Study of SU 11248 (Sutent) combined with Standard Chemotherapy with Cytosine Arabinoside and Daunorubicin in Patients with FLT3 mutated AML over 60 years of age (AMLSG 10-07)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); Förderung: Pfizer

Open-Label, Multicenter Phase I b/II a Study For the Evaluation of Tolerability, Safety and Efficacy of Dasatinib (Sprycel™) Following Induction and Consolidation Therapy as well as in Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Core Binding Factor (CBF) Acute Myeloid Leukemia (AML) - AMLSG 11-08

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); Förderung: Bristol Myer Squibb

A phase I b, open-label, multi-center dose-finding study of oral panobinostat (LBH589) in combination with ara-C and mitoxantrone as salvage therapy for refractory or relapsed acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); Förderung: Novartis

A Phase II Study of Oral and Intravenous Single Agent Panobinostat in Patients with Relapsed Acute Myeloid Leukemia (AML), Elderly Patients with Newly Diagnosed AML not Suitable for Standard Induction Chemotherapy, or INT-2 or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); Förderung: Novartis

Phase III study of chemotherapy in combination with ATRA with or without gemtuzumab ozogamicin in patients with acute myeloid leukemia and NPM1 gene mutation

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Fenner, Martin (Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Wagner, Katharina (Dr.); Förderung: Pfizer

A one year, open label, multicenter trial of LBH589 alone or in combination with ESA in red blood cell transfusion dependent LOW and INT-1 MDS patients being either refractory to ESA or with a low probability of response

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Fenner, Martin (Dr.) Port, Matthias (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novartis

Eine offene AC220-Monotherapie-Wirksamkeitsstudie (ACE) der Phase II bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) mit FLT3-ITD-aktivierenden Mutationen

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Fenner, Martin (Dr.), Port, Matthias (Dr.), Damm, Frederik (Dr.), Matthias, Kathrin (Dr.); Förderung: Ambit

Randomisierte Phase II-Studie zur Induktionstherapie mit sequentieller oder paralleler Gabe von Azacitidin in Kombination mit der Induktionstherapie mit Idarubicin und Etoposid sowie Erhaltungstherapie mit Azacitidin

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Fenner, Martin (Dr.), Port, Matthias (Dr.), Thol, Felicitas (Dr.); Förderung: Celgene

Randomized phase III study of ATRA as adjunct to low-dose cytarabine and etoposide in patients ineligible for intensive treatment with AML and NPM1 gene mutation

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Registry study on biological disease profile and clinical outcome in acute myeloid leukemia and related neoplasms, and acute leukemias of ambiguous lineage. The AMLSG Biology and Outcome (BiO)-Project

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.)

Prospective randomized multicenter phase II trial of low-dose decitabine (DAC) administered alone or in combination with the histone deacetylase inhibitor valproic acid (VPA) and all-trans retinoic acid (ATRA) in patients > 60 years with acute myeloid leukemia who are ineligible for induction chemotherapy. Short Title: DECIDER Trial

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Phase I/II study on cytarabine and idarubicin combined with escalating doses of clofarabine as induction therapy in patients with acute myeloid leukemia and high risk for induction failure (CIARA)

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Genzyme

A phase 3, Randomized, Controlled, Double-Blind, Multinational Clinical Study of the Efficacy and Safety of Vosaroxin and Cytarabine Versus Placebo and Cytarabine in Patients with first Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (VALOR)

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Sunesis

Bedeutung der Aktivierung multipler Rezeptor-Tyrosinkinasen für die Leukämogenese

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Li, Zhixiong (PD Dr.), Meyer, Johann (Dr.), Experimentelle Hämatologie, MHH; Förderung: DFG

A Phase II Study of Elacytarabine (CP-4055) plus Idarubicin as Second Course Remission-Induction Therapy in Patients with acute Myeloid Leukaemia

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Clavis

Phase-II study evaluating midostaurin in induction, consolidation and maintenance therapy also after allogeneic blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia exhibiting a FLT3 internal tandem duplication

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Novartis

A phase Ib, dose-finding study of oral panobinostat (LBH589) in combination with idarubicin and cytarabine induction and high-dose cytarabine-based consolidation therapy in adult patients less than or equal to 65 years old with acute myeloid leukemia (AML)

■ Projektleitung: Krauter, Jürgen (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Novartis

A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to compare the efficacy and safety of lenalidomide (Revlimid) versus placebo in subjects with transfusion-dependent anemia due to IPSS low or intermediate-1 Risk myelodysplastic syndromes without deletion 5Q(31) and unresponsive or refractory to erythropoiesis stimulating agents

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Krauter, Jürgen (Prof. Dr.); Förderung: Celgene

Novel pharmacologic strategies in acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Morgan, Michael (Dr.); Förderung: H.W. & J. Hector Stiftung

Functional validation and in vivo targeting of a high-risk gene signature in acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Max Eder Nachwuchsgruppenprogramm der Deutschen Krebshilfe e.V.

Die Bedeutung von MLL5 für die Regulation leukämischer Stammzellen

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Modulation of the myeloid differentiation block in acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: DFG

Biomarkers for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in patients with MDS or secondary AML following MDS

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Könecke, Christian (Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

Biomarkers for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in patients with primary myelofibrosis (PMF)

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

Establishment of a reliable, efficient, and comprehensive approach to mutation analysis in myelodysplastic syndromes

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (Dr.); Förderung: DFG

Functional evaluation of IDH1 mutations in acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Chaturvedi, Anuhar (Dr.); Förderung: HiLF

Exzellenzinitiative REBIRTH "miRNA in myelopoiesis"

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hauser, Hansjörg (Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG

Exzellenzinitiative REBIRTH II Unit 6.4, "Molecular control of granulocytic differentiation"

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.); Förderung: DFG

Target-Identifizierung und Validierung mit Hilfe von kleinen RNA-Molekülen

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: H. & W. Hector Stiftung

Immune Regenerative Therapies/ Lymphatic Cell Therapy

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG/REBIRTH (2nd cycle)

Pre-clinical evaluation of self-differentiated and self-eliminated dendritic cells combining immunotherapeutic and cytotoxic effects against melanoma

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.), Dermatologie, MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe, DFG/ REBIRTH (2nd cycle)

Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of antigen-reactive T cells

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG / SFB 738 (2nd cycle)

Lentivirus-induced dendritic cell vaccine co-expressing GM-CSF/IFM-a/pp65 against cytomegalovirus in post-transplant patients

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Feuchtinger, Tobias (Prof. Dr.), Universität Tuebingen; Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.) Transfusionsmedizin, MHH; Koehl, Ulrike (Prof. Dr.) IFB-TX/GMP-DU, MHH; Förderung: Else Kroener Fresenius Stiftung

Pre-clinical validation of dendritic cell vaccination against the FLT3-ITD leukemia signature

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Woelfel, Thomas (Prof. Dr.), Universität Mainz; Förderung: Deutsche José Carreras-Stiftung

Analyses of dendritic cell regeneration in AML patients with the FLT3-ITD mutation

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: LOM (AG Prof. Stripecke)

Randomized, Multi-centre, Phase II Trial to compare the Event-Free Survival of Clofarabine / Ara-C (ClAraC) or of FLAMSA Treatment in Patients with High Risk AML or Advanced MDS scheduled for Allogeneic Stem Cell Transplantation

■ Projektleitung: Buchholz, Stefanie (Dr.); Förderung: IFB-Tx

Modulation von Graft versus Host und Graft versus Leukemia-Effekt durch miR-181a in Spender T-Zellen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Könecke, Christian (Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Entwicklung neuer Strategien zur Behandlung einer Graft-versus-Host-Erkrankung durch Beeinflussung der Spender T-Zell-Wanderung

■ Projektleitung: Könecke, Christian (Dr.); Förderung: DFG (SFB 738)

Regulatory T-cells: Evaluation of therapeutical potential and clinical risks in allogeneic HSCT

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: BMBF (IFB Tx)

Proteomics applied to the investigation of tolerance and the pathophysiology of graft-versus-host disease post-allo-geneic stem cell transplantation

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: DFG (SFB 738)

Prä-emptive Therapie (plazebo-kontrolliert) der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung basierend auf einem Proteinmuster spezifisch für aGvHD nach allogener, hämatopoetischer Stammzelltransplantation

(Phase III, multizentrisch)

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

A phase I/II study of vaccination against minor histocompatibility antigens Ha1 or Ha2 after allogeneic stem cell transplantation for advanced hematologic malignancies

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Evaluation von Biomarkern der chronischen Graft-versus-Host (cGvHD) Erkrankung

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wolff, Daniel (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Regensburg; Förderung: Deutsche José Carreras-Stiftung

The impact of the regulation (EC) No 1394/2007 on the development of Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs): an academic perspective (project acronym: Academic GMP)

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hildebrandt, Martin (Prof. Dr.), Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; Förderung: EU (FP7)

Adoptive T cell therapy (ACT) treating infectious diseases

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Busch, Dirk H. (Prof. Dr.), Inst.e of Med. Microbiology, Immunology and Hygienics, Technische Universität München; Förderung: BMBF Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Randomized Phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back of HSV-Tk donor leucocytes in patients with high risk leukemia (TK008)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Förderung: Molmed TK008

Celleurope: Improving HSCT By Validation Of Biomarkers & Development Of Novel Cellular Therapies

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Robertson Douglas, University Of Newcastle Upon Tyne; Förderung: EU (FP7)

An open-label, multicenter, expanded access study of INC424 for patients with primary myelofibrosis (PMF) or post polycythemia myelofibrosis (PPVMF) or postessential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF)

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Novartis

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm Study of SAR302503 in Patients with Intermediate-2 or High-Risk Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis with Splenomegaly

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Aventis

MDS-Register als Verbundprojekt der Deutschen MDS-Studiengruppe / GMIHO

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Stadler, Michael (Dr. Dr.); Förderung: Gesellschaft für Medizinische Innovation in der Hämatologie und Onkologie (GMIHO, Dresden)

Prospektive multizentrische Phase II-Studie zur allogenen Blutstammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei Patienten mit rezidiviertem folliculärem oder Mantelzell-Lymphom (MCL)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe für niedrig maligne Lymphome (GLSG) / EBMT

Double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre phase III clinical study followed by open-label phase on the efficacy and tolerability of budesonide 3 mg effervescent tablet in patients with resistant oral chronic GvHD

■ Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Wolff, Daniel (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Regensburg; Förderung: Falk Foundation

A one-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral ICL670 (20 mg/kg/day) in patients three to twelve months after allogeneic hematopoietic cell transplantation in whom iron overload is present

■ Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Al-Ali, H.-K. (Dr.), Niederwieser, Dietger (Prof. Dr.), Leipzig

Comparison between 5-azacytidine treatment and 5-azacytidine followed by allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with advanced MDS according to donor availability

■ Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Kröger, Nicolaus (Prof. Dr.), Hamburg

Clinical relevance of PSGL-1 and P-Selectin expression in human stem cell transplantation and experimental graft modification by in-vitro generated microparticles

■ Projektleitung: Trummer, Arne (Dr.); Förderung: IFB

Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dührsen, Ulrich (Prof. Dr.), Universitätsklinik Essen; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Lenalidomid as maintenance therapy for patients with B-CLL following second-line therapy (CONTINUUM)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Celgene

Phase III trial of combined immunochemotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) versus Bendamustine and Rituximab (BR) in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL10)

■ Projektleitung: Port, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Deutsche CLL Studiengruppe/ DCLLSG

Randomisierte Studie zum Vergleich einer kombinierten Immunochemotherapie mit 6 Zyklen des monoklonalen anti-CD20- Antikörpers Rituximab in Kombination mit 6 Zyklen einer Chemotherapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) in 21-tägigen Intervallen oder 14-tägigen Intervallen jeweils mit und ohne konsolidierende Strahlentherapie von großen Tumormassen und/oder Extranodalbefällen (UNFOLDER)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome / DSHNHL

Randomisierte Studie zum Vergleich einer Immuntherapie mit 6 Zyklen des monoklonalen anti-CD20-Antikörpers Rituximab in Kombination mit 6 oder 4 Zyklen CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) in 21-tägigen Intervallen bei Patienten mit aggressiven CD20-positiven B-Zell-Lymphomen im Alter von 18-60 Jahren ohne Risikofaktor (altersadaptierter IPI=0) und ohne große Tumormassen (Durchmesser <7,5 cm) (FLYER)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome / DSHNHL

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Therapie der B-ALL und hochmaligner B-Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen (ab 15 Jahre) (GMALL B-NHL 2002)

■ Projektleitung: Diedrich, Helmut; Kooperationspartner: German multicenter studygroup on acute adult lymphoblastic leukemia/ GMALL

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener folliculärer sowie anderer niedrig maligner und Mantelzell-Lymphome (MAINTAIN)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Studiengruppe indolente Lymphome/ StIL

Therapie des nodalen folliculären Non-Hodgkin-Lymphoms (WHO Grad I/II) im klinischen Stadium I/ II mittels involved-field Bestrahlung in Kombination mit Rituximab (MIR)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe niedrigmaligne Lymphome/ GLSG

Studie zur Behandlung der Haarzellenleukämie-Variante und von Rezidiven der Haarzellenleukämie mit subkutan appliziertem Cladribin plus Rituximab (NHL 4-2004)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Studiengruppe indolente Lymphome/ StIL

Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms: Therapiestratifizierung mittels FDG-PET (HD18)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: German Hodgkin Study Group/ GHSG

Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des frühen Hodgkin Lymphoms: Therapiestratifizierung mittels FDG-PET (HD16)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: German Hodgkin Study Group/ GHSG

Nicht-interventionelles prospektives Register zu Epidemiologie und Behandlungspraxis bei Marginalzonenlymphom (MzoL Pilot 2010)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe gastrointestinale Lymphome/ DSSL

Autologous-allogeneic tandem stem cell transplantation and maintenance therapy with thalidomide / DLI for patients with multiple myeloma and age < 55 years (Auto-Allo Studie)

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kröger, Nicolaus (Prof. Dr.), Hamburg-Eppendorf

Eine randomisierte Studie zum Vergleich von VELCADE (Bortezomib) plus THALIDOMID plus DEXAMETHASON versus THALIDOMID plus DEXAMETHASON, für die Behandlung von Myelompatienten, die nach einer autologen Transplantation nicht ansprechen oder einen Rückfall erleiden (MMVAR) EBMT

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Könecke (Dr.); Kooperationspartner: Garderet, Laurent (Dr.), Department of Haematology, Saint Antoine Hospital, Paris

Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bortezomib bei jüngeren Patienten im Vergleich mit Beobachtung in der Konsolidierungstherapie. Vorausgehend ist eine Induktionstherapie gefolgt von einer Melphalan-Hochdosistherapie und sich anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Einsele, Hermann (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Würzburg; Förderung: Ortho Biotech

A prospective, multi-center phase II study of subcutaneous alemtuzumab combined with oral dexamethasone, followed by alemtuzumab maintenance or allogeneic stem-cell transplantation, in chronic lymphocytic leukemia which is associated with 17p deletion or is refractory to fludarabine (CLL20)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche CLL Studiengruppe/ DCLLSG

Nichtinterventionelle, prospektive Registerstudie zur Behandlungspraxis des primären intraokulären Lymphoms in der klinischen Routine (PIOL-R)

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jahnke, Klaus (Dr.), Charité Universitätsmedizin Berlin

Behandlung primärer Lymphome des Magens: Therapieoptimierung in den Stadien I und II bei indolenten und aggressiven Lymphomen

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe gastrointestinale Lymphome/ DSG; Berdel, Wolfgang E. (Prof. Dr.), Uniklinik Münster

Hämostasestörungen in der Xenotransplantation

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Kooperationspartner: Winkler, Michael (Prof. Dr.), Viszeralchirurgie, MHH, Johanning, Kai (Dr.), Anästhesiologie, MHH; Förderung: DFG (FOR 535)

Aktivierungsmuter von Thrombozyten unter Scherkräfteinflüssen im Flusskammermodell

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: LOM

Clinical relevance of PSGL-1 and P-Selectin expression in human stem cell transplantation and experimental graft modification by in-vitro generated microparticles

■ Projektleitung: Trummer, Arne (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.); Förderung: IFB-Tx

Fcgamma-Rezeptor IIb und Hemmkörperbildung im Mausmodell Hämophilie A

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Hans-Egli-Stipendium, Biotest AG

B-Zellentwicklung und B-Zellpopulationen im Kontext der Inhibitorbildung im Mausmodell der Hämophilie A

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: Hans-Egli-Stipendium der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) 2012

Rekombinanter glykopegylierter FVIII-BDD mit verlängerter Halbwertszeit: eine Phase 1/3-Studie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novo Nordisk A/S, Dänemark

Rekombinanter glykopegylierter Faktor IX mit verlängerter Halbwertszeit: eine Phase 1/3-Studie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novo Nordisk A/S, Dänemark

Rekombinanter hcl-FVIII: eine Phase 3-Studie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Octapharma

GTH-AH 01/2010: Koordination der internationalen Studie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung zur erworbenen Hämophilie

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: GTH, Novo Nordisk, Baxter

AHEAD; Advate Hemophilia A Outcome Database, Anwendungsbeobachtung

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Dr.); Förderung: Baxter

Kriterien und Präferenzen in der Priorisierung medizinischer Leistungen: Eine empirische Untersuchung. Bundesweite Studie zur Priorisierung in der Medizin (Forschungsprojekt FOR 655)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), B2; Kooperationspartner: Doerries, Andrea (Dr.), Zentrum für Gesundheitsethik, Hannover; Förderung: DFG

Untersuchung zur Erfassung prädiktiver Marker für eine Blutungsneigung von Konduktorinnen für Hämophilie A und B

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: CSL Behring

Vergleich der Menstruationsblutung von Frauen mit von Willebrand Syndrom und Konduktorinnen für die Hämophilie A und B, Carrier-bleeding-Study

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: CSL Behring

ReFacto AF PUP-Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Kooperationspartner: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr.), Päd. Hämatologie, MHH; Förderung: Pfizer Pharma GmbH

ReFacto AF PV-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

Ahaed-Studie, Pharmakovigilanz (nicht-interventionelle Studie), Hämophilie A

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: Baxter Deutschland GmbH

EFFEKT-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: Bayer Vital GmbH

Haemate P-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, von Willebrand Syndrom

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: CSL Behring

Intersero-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: Intersero

Epinine-Studie. Nicht-interventionelle multizentrische Studie zur Epidemiologie der Hämophilie B

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: CSL Behring

Integrationsprojekt „Der Weg in die Zukunft“. Erfolgreicher Einstieg in das Berufsleben für Jugendliche mit Hämophilie.

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr.); Förderung: Novo Nordisk

A single arm, multicenter phase II trial of RAD001 as monotherapy in the treatment of advanced papillary renal cell cancer (CRAD001LFR08 (RAPTOR))

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

Open-labeled, randomized multi-center phase II study evaluating the efficacy and safety of paclitaxel/ carboplatin with and without cetuximab as first-line treatment of adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary (CUP) (PACET-CUP)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Uni Heidelberg

Multizentrische Phase II-Studie mit Pemetrexed in Kombination mit Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Schilddrüsenkarzinom (PANTHERA)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Uni Tübingen, jetzt Uni Kiel

Patients with first-line recurrent and/or metastatic SCCN (stage III/IV) unsuitable for local therapies are eligible for this induction chemotherapy study (CeFCID)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Charité Berlin

Phase II Studie zur Evaluation der Krankheitsstabilisierung durch Imatinib, Aggressive Fibromatose (DESMOID: CSTI571BDE70)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Uni Mannheim

An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angiogenic (VEGF-targeted and MTOR inhibitor) therapies (CTKI258A2302 GOLD study)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

A Phase II, open-label, randomized study of GDC-0980 versus Everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma who have progressed on or following VEGF-targeted therapy (ROVER, PIM4973g)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Roche

Phase II study assessing the maintenance treatment with Vinflunine after firstline therapy with gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract (JASIMA)

■ Projektleitung: Fenner, Martin (Dr.), Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Pierre Fabre

A phase III, multicenter, randomized, double-blind, unbalanced (3:1) active control study to assess the safety and describe the efficacy of netupitant and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in repeated chemotherapy cycles (NETU-10-29)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Helsinn Healthcare SA

Randomisierte Phase II-Studie von Trofosfamid versus Adriamycin bei älteren Patienten mit unvorbehandeltem metastasiertem Weichteilsarkom

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Uniklinik Schleswig-Holstein Kiel

Randomized Phase II Study of two different protocols of TPF induction chemotherapy regimen followed by radiation therapy plus Cetuximab (TPF-HART-CET) vs. HART plus Cisplatin (CIS-HART) in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinomas of the head and neck

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Charité Berlin

A single arm, open-label multicenter phase II trial of RAD001 in patients with relapsed/refractory germ cell cancer (RADIT)

■ Projektleitung: Fenner, Martin (Dr.); Förderung: MHH

A randomized, controlled Phase III study investigating IMA901 multi-peptide cancer vaccine in patients receiving sunitinib as first-line therapy for advanced/metastatic renal cell carcinoma

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: immatics biotechnologies GmbH

An open label, single arm trial to characterize patients with metastatic renal cell carcinoma treated with everolimus after failure of the first VEGF-targeted therapy

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: IOMEDICO

Sunitinib-Studie zur adjuvanten Therapie bei Nierenkrebs: randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III zur adjuvanten Therapie mit Sunitinib vs. Placebo bei Hochrisikopatienten mit Nierenzellkarzinom (A6181109 (S-TRAC))

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Pfizer

A randomized double blind phase III trial of Pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or following prior therapy (EORTC 62072 PALETTE)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: GlaxoSmithKline

An open-label, multicenter, expanded access study of imatinib mesylate in adult patients with GIST in adjuvant setting after R0-resection (CSTI571JDE74)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Axitinib (AG-013736) with or without dose titration in patients with metastatic renal cell carcinoma (A4061046)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Pfizer

A randomized, open label, multi-center phase II study to compare bevacizumab plus RAD001 vs. interferon alfa-2a plus bevacizumab for the first-line treatment of patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney (CRAD001L2201(RECORD2))

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for subjects with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GIST) whose disease has progressed despite prior treatment with at least imatinib and sunitinib (BAY 73-4506/14874 (GRID))

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: BAYER

Phase II Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Vorinostat bei Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten Weichteilsarkomen (SAHA)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Uni Heidelberg

A single arm, open-label multicenter phase II trial of temsirolimus in patients with relapsed/recurrent squamous cell cancer of the Head and Neck (TEMHEAD)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: MHH

A phase I/II multicenter, open label study of TKI258 administered orally on an intermittent schedule in adult patients with advanced or metastatic renal cell cancer (CTKI258A2107)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

A randomized, open-label, multicenter phase III study to evaluate the efficacy and safety of nilotinib versus imatinib in adult patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) (CAMN107G2301)

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Novartis

A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of

afatinib (BIBW 2992) as adjuvant therapy after chemo-radiotherapy in primary unresected HPV negative patients with stage III, IVa, or IVb loco-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim

A Randomized Phase 3, Multicenter, Open-Label Study Comparing TH-302 in Combination with Doxorubicin vs. Doxorubicin Alone in Subjects with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Soft Tissue Sarcoma

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: Threshold Pharmaceuticals

A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 study to Compare the Efficacy and Safety of Eribulin with Dacarbazine in Subjects with Soft Tissue Sarcoma

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (PD Dr.); Förderung: EISA

Genanalysen an Schilddrüsenkarzinompatienten und Kontrollen (Thygene-Projekt).

■ Projektleitung: Port, Matthias (PD Dr.); Kooperationspartner: NIH/Washington, USA und Inst. für Radiobiologie, München

Untersuchung zur Veränderung der Genexpression in HL60-Zellen bei Exposition gegenüber ionisierender Bestrahlung im Low-Dose-Bereich.

■ Projektleitung: Port, Matthias (PD Dr.); Kooperationspartner: Inst. für Radiobiologie, München

Personalisierte Medizin in der Onkologie: Ethische, medizinische, gesundheitsökonomische und rechtliche Aspekte

■ Projektleitung: Port, Matthias (PD Dr.); Förderung: BMBF

Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration-2 (Studiename: BOOST-2 trial, EudraCT-Nr.: 2005-000774-46)

■ Projektleitung: Arseniev, Lubomir (Dr.), MHH; Kooperationspartner: Wollert, Kai (Prof. Dr.), Kardiologie, MHH; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Barkam C, Kamal H, Dammann E, Diedrich H, Buchholz S, Eder M, Krauter J, Ganser A, Stadler M. Improving safety of preemptive therapy with oral valganciclovir for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Res*; 2012;2012:874601

Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Levesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P, EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*; 2012;120(1):39-46

Beutel G, Perthel R, Suntharalingam M, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Kielstein JT, Kielstein H. Effect of chronic elevated asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels on granulopoiesis. *Ann Hematol*; 2013;92(4):505-508

Bode C, Walter U, Tiede A, Herterich S. Das Gendiagnostikgesetz. Statt aufregung und panik lieber eine sinnvolle strategie. *Hamos-taseologie*; 2012;32(2):91-93

Borchers S, Bremm M, Lehrnbecher T, Dammann E, Pabst B, Wölk B, Esser R, Yildiz M, Eder M, Stadler M, Bader P, Martin H, Jarisch

A, Schneider G, Klingebiel T, Ganser A, Weissinger EM, Koehl U. Sequential anti-cytomegalovirus response monitoring may allow prediction of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *PLoS One*; 2012;7(12):e50248

Bornhäuser M, Kienast J, Trenschele R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M, Baurmann H, Schäfer-Eckart K, Holler E, Kröger N, Schmid C, Einsele H, Kiehl MG, Hiddemann W, Schwerdtfeger R, Buchholz S, Dreger P, Neubauer A, Berdel WE, Ehninger G, Beelen DW, Sche-telg J, Stelljes M. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 2012;13(10):1035-1044

Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grünwald V, Ravaud A, Motzer R, Kim D, Anak O, Panneerselvam A, Escudier B. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. *Br J Cancer*; 2012;106(9):1475-1480

Büchner T, Schlenk RF, Schaich M, Dohner K, Krahl R, Krauter J, Heil G, Krug U, Sauerland MC, Heinecke A, Spath D, Kramer M, Scholl

- S, Berdel WE, Hiddemann W, Hoelzer D, Hehlmann R, Hasford J, Hoffmann VS, Dohner H, Ehninger G, Ganser A, Niederwieser DW, Pffirmann M. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm-combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J Clin Oncol*; 2012;30(29):3604-3610
- Busch J, Seidel C, Erber B, Issever AS, Hinz S, Kempkensteffen C, Magheli A, Miller K, Grünwald V, Weikert S. Retrospective Comparison of Triple-sequence Therapies in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*; 2012;DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.004
- Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Ravaud A, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Figlin RA. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*; 2012;48(3):333-339
- Chevallier P, Labopin M, Buchholz S, Ganser A, Ciceri F, Liouere B, Faul C, Guillerme G, Finke J, Huynh A, Schubert J, Kolb HJ, Polge E, Nagler A, Mohty M. Clofarabine-containing conditioning regimen for allo-SCT in AML/ALL patients: a survey from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Eur J Haematol*; 2012;89(3):214-219
- Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismüller TJ, Strassburg CP, Bröcker V, Bara C, Lehner F, Drube J, Kielstein JT, Schwarz A, Guler F, Haller H, Schiffer M. Renal Comorbidity After Solid Organ and Stem Cell Transplantation. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1691-1699
- Collins P, Baudo F, Knoebl P, Levesque H, Nemes L, Pellegrini F, Marco P, Tengborn L, Huth-Kühne A, EACH2 registry collaborators. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*; 2012;120(1):47-55
- Daenthanasanmak A, Salguero G, Borchers S, Figueiredo C, Jacobs R, Sundarasetty BS, Schneider A, Schambach A, Eiz-Vesper B, Blaszyk R, Weissinger EM, Ganser A, Strieppecke R. Integrase-defective lentiviral vectors encoding cytokines induce differentiation of human dendritic cells and stimulate multivalent immune responses in vitro and in vivo. *Vaccine*; 2012;30(34):5118-5131
- Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V, Renneville A, Carbuccia N, Hidalgo-Curtis C, Della Valle V, Couronne L, Scourzic L, Chesnais V, Guerci-Bresler A, Slama B, Beyne-Rauzy O, Schmidt-Tanguy A, Stamatoullas-Bastard A, Dreyfus F, Prebet T, de Botton S, Vey N, Morgan MA, Cross NC, Preudhomme C, Birnbaum D, Bernard OA, Fontenay M, Groupe Francophone des Myelodysplasies. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes. *Blood*; 2012;119(14):3211-3218
- Damm F, Wagner K, Görlich K, Morgan M, Thol F, Yun H, Delwel R, Valk PJ, Löwenberg B, Heuser M, Ganser A, Krauter J. ID1 expression associates with other molecular markers and is not an independent prognostic factor in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Br J Haematol*; 2012;158(2):208-215
- Dorries A, Ude-Koeller S, Wermes C, Eisert R, Ganser A. Prioritisation in haemophilia A: a qualitative study of stakeholder attitudes and preferences. *Klin Padiatr*; 2012;224(3):211-226
- Dreger P, Döhner H, McClanahan F, Busch R, Ritgen M, Greinix H, Fink AM, Knauf W, Stadler M, Pfreundschuh M, Dührsen U, Brittinger G, Hensel M, Schetelig J, Winkler D, Bühler A, Kneba M, Schmitz N, Hallek M, Stilgenbauer S, German CLL Study Group. Early autologous stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of the German CLL Study Group CLL3 trial. *Blood*; 2012;119(21):4851-4859
- Elschami M, Scherr M, Philippens B, Gerardy-Schahn R. Reduction of STAT3 expression induces mitochondrial dysfunction and autophagy in cardiac HL-1 cells. *Eur J Cell Biol*; 2013;92(1):21-29
- Fuchs T, Püellmann K, Scharfenstein O, Eichner R, Stobe E, Becker A, Pechlivanidou I, Kzhyshkowska J, Gratchev A, Ganser A, Neumaier M, Beham AW, Kaminski WE. The neutrophil recombinatorial TCR-like immune receptor is expressed across the entire human life span but repertoire diversity declines in old age. *Biochem Biophys Res Commun*; 2012;419(2):309-315
- Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, Masszi T, Fontan J, Michallet M, Gratwohl A, Milone G, Doyen C, Pegourie B, Hajek R, Casassus P, Kolb B, Chaleteix C, Hertenstein B, Onida F, Ludwig H, Ketterer N, Koenecke C, van Os M, Mohty M, Cakana A, Gorin NC, de Witte T, Harousseau JL, Morris C, Gahrton G. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*; 2012;30(20):2475-2482
- Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, Fenaux P, Stadler M, Guerci-Bresler A, Schmid M, Taylor K, Vassilief D, Habr D, Marcellari A, Roubert B, Rose C. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*; 2012;97(9):1364-1371
- Germing U, Lauseker M, Hildebrandt B, Symeonidis A, Cermak J, Fenaux P, Kelaidi C, Pfeilstöcker M, Nösslinger T, Sekeres M, Maciejewski J, Haase D, Schanz J, Seymour J, Kenealy M, Weide R, Lübbert M, Platzbecker U, Valent P, Götzke K, Stauder R, Blum S, Kreuzer KA, Schlenk R, Ganser A, Hofmann WK, Aul C, Krieger O, Kündgen A, Haas R, Hasford J, Giagounidis A. Survival, prognostic factors and rates of leukemic transformation in 381 untreated patients with MDS and del(5q): a multicenter study. *Leukemia*; 2012;26(6):1286-1292
- Gokbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, Fietkau R, Freund M, Ganser A, Ludwig WD, Maschmeyer G, Rieder H, Schwartz S, Serve H, Thiel E, Brüggemann M, Hoelzer D, German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*; 2012;120(9):1868-1876

- Gröschel S, Schlenk RF, Engelmann J, Rockova V, Teleanu V, Kühn MW, Eiwon K, Epelinc C, Havermans M, Lübbert M, Germing U, Schmidt-Wolf IG, Beverloo HB, Schuurhuis GJ, Ossenkoppele GJ, Schlegelberger B, Verdonck LF, Vellenga E, Verhoef G, Vandenberghe P, Pabst T, Bargetzi M, Krauter J, Ganser A, Valk PJ, Löwenberg B, Döhner K, Döhner H, Delwel R. Deregulated Expression of EVI1 Defines a Poor Prognostic Subset of MLL-Rearranged Acute Myeloid Leukemias: A Study of the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group and the Dutch-Belgian-Swiss HOVON/SAKK Cooperative Group. *J Clin Oncol*; 2013;31(1):95-103
- Hirabayashi S, Flotho C, Moetter J, Heuser M, Hasle H, Gruhn B, Klingebiel T, Thol F, Schlegelberger B, Baumann I, Strahm B, Stary J, Locatelli F, Zecca M, Bergstraesser E, Dworzak M, van den Heuvel-Eibrink MM, De Moerloose B, Ogawa S, Niemeyer CM, Wlodarski MW, European Working Group of MDS in Childhood. Spliceosomal gene aberrations are rare, coexist with oncogenic mutations, and are unlikely to exert a driver effect in childhood MDS and JMML. *Blood*; 2012;119(11):e96-9
- Jagielska J, Kapopara PR, Salguero G, Scherr M, Schutt H, Grote K, Schieffer B, Bavendiek U. Interleukin-1 assembles a proangiogenic signaling module consisting of caveolin-1, tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, p38-mitogen-activated protein kinase (MAPK), and MAPK-activated protein kinase 2 in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 2012;32(5):1280-1288
- Jaimes Y, Gras C, Goudeva L, Buchholz S, Eiz-Vesper B, Seltsam A, Immenschuh S, Blasczyk R, Figueiredo C. Semaphorin 7a Inhibits Platelet Production From Cd34(+) Progenitor Cells. *J Thromb Haemost*; 2012;10(6):1100-1108
- Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, Kuhlmann U, Bramstedt J, Panzer U, Vischedyk M, Busch V, Ries W, Mitzner S, Mees S, Stracke S, Nürnberger J, Gerke P, Wiesner M, Sucke B, Abu-Tair M, Kribben A, Klause N, Schindler R, Merkel F, Schnatter S, Dorresteijn EM, Samuelsson O, Brunkhorst R, on behalf of the collaborators of the DGFN STEC-HUS registry. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant*; 2012;27(10):3807-3815
- Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, Hadem J, Reising A, Haverich A, Kühn C, Fischer S. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrol Dial Transplant*; 2013;28(1):86-90
- Klyuchnikov E, Holler E, Bornhauser M, Kobbe G, Nagler A, Shimoni A, Konecke C, Wolschke C, Bacher U, Zander AR, Kroger N. Donor lymphocyte infusions and second transplantation as salvage treatment for relapsed myelofibrosis after reduced-intensity allografting. *Br J Haematol*; 2012;159(2):172-181
- Knoebel P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Levesque H, EACH2 Registry Contributors. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost*; 2012;10(4):622-631
- Kühn MW, Radtke I, Bullinger L, Goorha S, Cheng J, Edelmann J, Gohlke J, Su X, Paschka P, Pounds S, Krauter J, Ganser A, Quessar A, Ribeiro R, Gaidzik VI, Shurtleff S, Kronke J, Holzmann K, Ma J, Schlenk RF, Rubnitz JE, Döhner K, Döhner H, Downing JR. High-resolution genomic profiling of adult and pediatric core-binding factor acute myeloid leukemia reveals new recurrent genomic alterations. *Blood*; 2012;119(10):e67-75
- Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, Tichelli A, Risitano AM, Passweg JR, Killick SB, Warren AJ, Foukaneli T, Aljurf M, Al-Zahrani HA, Schafhausen P, Roth A, Franzke A, Brummendorf TH, Dufour C, Oneto R, Sedgwick P, Barrois A, Kordasti S, Elebute MO, Mufti GJ, Socie G, European Blood and Marrow Transplant Group Severe Aplastic Anaemia Working Party. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*; 2012;119(23):5391-5396
- Middeke JM, Beelen D, Stadler M, Göhring G, Schlegelberger B, Baurmann H, Bug G, Bellos F, Mohr B, Buchholz S, Schwerdtfeger R, Martin H, Hegenbart U, Ehninger G, Bornhäuser M, Schetelig J, Cooperative German Transplant Study Group. Outcome of high-risk acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: negative impact of abn(17p) and -5/5q-. *Blood*; 2012;120(12):2521-2528
- Nagler A, Labopin M, Shimoni A, Niederwieser D, Mufti GJ, Zander AR, Arnold R, Greinix H, Cornelissen JJ, Jackson GH, Craddock C, Bunjes DW, Ganser A, Russell NH, Kyrz-Krzemien S, Rocha V, Mohty M. Mobilized peripheral blood stem cells compared with bone marrow as the stem cell source for unrelated donor allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with acute myeloid leukemia in complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*; 2012;18(9):1422-1429
- Pappalardo F, Pieri M, Greco T, Patroniti N, Pesenti A, Arcadipane A, Ranieri VM, Gattinoni L, Landoni G, Holzgraefe B, Beutel G, Zangrillo A, on behalf of the Italian ECMOnet. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. *Intensive Care Med*; 2013;39(2):275-281
- Paschka P, Du J, Schlenk RF, Gaidzik VI, Bullinger L, Corbacioglu A, Späth D, Kayser S, Schlegelberger B, Krauter J, Ganser A, Köhne CH, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Kirchen H, Rummel M, Götze K, Horst HA, Ringhoffer M, Lübbert M, Wattad M, Salih HR, Kündgen A, Döhner H, Döhner K. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML Study Group (AML5G). *Blood*; 2013;121(1):170-177
- Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, Dengler J, Bornhäuser M, Stadler M, Beelen D, Vucinic V, Burmeister T, Stelljes M, Faul C, Dreger P, Kiani A, Schäfer-Eckart K, Schwerdtfeger R, Lange E, Kubuschok B, Horst HA, Gramatzki M, Brück P, Serve H, Hoelzer D, Gökbuget N, Ottmann OG. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem

cell transplantation for BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*; 2012;DOI: 10.1038/leu.2012.352

Pfeiffer T, Schleuning M, Mayer J, Haude KH, Tischer J, Buchholz S, Bunjes D, Bug G, Holler E, Meyer RG, Greinix H, Scheid C, Christopheit M, Schnittger S, Braess J, Schlimok G, Spiekermann K, Ganser A, Kolb HJ, Schmid C. Influence of molecular subgroups on outcome of acute myeloid leukemia with normal karyotype in 141 patients undergoing salvage allogeneic stem cell transplantation in primary induction failure or beyond first relapse. *Haematologica*; 2012;DOI: 10.3324/haematol.2012.070235

Pincha M, Sundarasetty BS, Salguero G, Gutzmer R, Garritsen H, Macke L, Schneider A, Lenz D, Figueiredo C, Blasczyk R, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Puff C, Modlich U, von der Leyen H, Wicke DC, Ganser A, Stripecke R. Identity, potency, in vivo viability, and scaling up production of lentiviral vector-induced dendritic cells for melanoma immunotherapy. *Hum Gene Ther Methods*; 2012;23(1):38-55

Port M, Seidl C, Ruf CG, Riecke A, Meineke V, Abend M. Reliable and sample saving gene expression analysis approach for diagnostic tool development. *Health Phys*; 2012;103(2):159-168

Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, Bracarda S, Hutson TE, Escudier B, Grünwald V, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Motzer RJ. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol*; 2012;61(4):826-833

Porter J, Bowden DK, Economou M, Troncy J, Ganser A, Habr D, Martin N, Gater A, Rofail D, Abetz-Webb L, Lau H, Cappellini MD. Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in beta-Thalassemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial. *Anemia*; 2012;2012:297641

Quentmeier H, Amini RM, Berglund M, Dirks WG, Ehrentraut S, Geffers R, Macleod RA, Nagel S, Romani J, Scherr M, Zaborski M, Drexler HG. U-2932: two clones in one cell line, a tool for the study of clonal evolution. *Leukemia*; 2012;DOI: 10.1038/leu.2012.358

Rücker FG, Russ AC, Cocciardi S, Kett H, Schlenk RF, Botzenhardt U, Langer C, Krauter J, Fröhling S, Schlegelberger B, Ganser A, Lichter P, Zenz T, Döhner H, Döhner K, Bullinger L. Altered miRNA and gene expression in acute myeloid leukemia with complex karyotype identify networks of prognostic relevance. *Leukemia*; 2013;27(2):353-361

Ruf CG, Linbecker M, Port M, Riecke A, Schmelz HU, Wagner W, Meineke V, Abend M. Predicting metastasized seminoma using gene expression. *BJU Int*; 2012;110(2 Pt 2):E14-20

Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (IX-FP) in hemophilia B patients. *Blood*; 2012;120(12):2405-2411

Scherwath A, Schirmer L, Kruse M, Ernst G, Eder M, Dinkel A, Kunze S, Balck F, Bornhauser M, Ehninger G, Dolan K, Gramatzki M, Kolb HJ, Heussner P, Wilhelm H, Beelen DW, Schulz-Kindermann F, Zander AR, Koch U, Mehnert A. Cognitive functioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients and its medical correlates: a prospective multicenter study. *Psychooncology*; 2012;DOI: 10.1002/pon.3159

Schmidt JJ, Hafer C, Clajus C, Hadem J, Beutel G, Schmidt BM, Kielstein JT. New High-Cutoff Dialyzer Allows Improved Middle Molecule Clearance without an Increase in Albumin Loss: A Clinical Crossover Comparison in Extended Dialysis. *Blood Purif*; 2012;34(3-4):246-252

Schramm W, Gringeri A, Ljung R, Berger K, Crispin A, Bullinger M, Giangrande PL, Von Mackensen S, Mantovani LG, Nemes L, Serban M, ESCHQOL Study Group. Haemophilia care in Europe: the ESCHQoL study. *Haemophilia*; 2012;18(5):729-737

Seidel C, Busch J, Weikert S, Steffens S, Fenner M, Ganser A, Grünwald V. Progression free survival of first line vascular endothelial growth factor-targeted therapy is an important prognostic parameter in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*; 2012;48(7):1023-1030

Skokowa J, Klimiankou M, Klimentkova O, Lan D, Gupta K, Hussein K, Carrizosa E, Kusnetsova I, Li Z, Sustmann C, Ganser A, Zeidler C, Kreipe HH, Burkhardt J, Grosschedl R, Welte K. Interactions among HCLS1, HAX1 and LEF-1 proteins are essential for G-CSF-triggered granulopoiesis. *Nat Med*; 2012;18(10):1550-1559

Socket K, Bornhaeuser M, Mischak-Weissinger E, Trenschele R, Wermke M, Unzicker C, Kobbe G, Finke J, Germing U, Mohr B, Greiner J, Beelen D, Thiede C, Ehninger G, Platzbecker U, on behalf of the German MDS and Cooperative Transplant Study Group (GCTS). Lenalidomide maintenance after allogeneic HSCT seems to trigger acute graft-versus-host disease in patients with high-risk myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia and del(5q): results of the LENAMAIN trial. *Haematologica*; 2012;97(9):e34-e35

Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, Volin L, Yakoub-Agha I, Stadler M, Milpied N, Socie G, Browne P, Lenhoff S, Sanz MA, Aljurf M, Mohty M, Rocha V, Immunotherapy Subcommittee of Acute Leukemia Working Party. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia*; 2012;26(6):1211-1217

Tengborn L, Baudo F, Huth-Kühne A, Knoebl P, Levesque H, Marco P, Pellegrini F, Nemes L, Collins P, EACH2 registry contributors. Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry. *BJOG*; 2012;119(12):1529-1537

Thol F, Kade S, Schlarmann C, Löffeld P, Morgan M, Krauter J, Wlodarski MW, Kölling B, Wichmann M, Görllich K, Göhring G, Bug G, Ottmann O, Niemyer CM, Hofmann WK, Schlegelberger B, Ganser A, Heuser M. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*; 2012;119(15):3578-3584

Thol F, Kölking B, Damm F, Reinhardt K, Klusmann JH, Reinhardt D, von Neuhoff N, Brugman MH, Schlegelberger B, Suerbaum S, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Next-generation sequencing for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia patients with FLT3-ITD or NPM1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer*; 2012;51(7):689-695

Thol F, Kölking B, Hollink IH, Damm F, van den Heuvel-Eibrink MM, Michel Zwaan C, Bug G, Ottmann O, Wagner K, Morgan M, Hofmann WK, Göhring G, Schlegelberger B, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Analysis of NUP98/NSD1 translocations in adult AML and MDS patients. *Leukemia*; 2013;27(3):750-754

Thol F, Winschel C, Sonntag AK, Damm F, Wagner K, Chaturvedi A, Göhring G, Schlegelberger B, Lübbert M, Fiedler W, Kirchner H, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Prognostic significance of expression levels of stem cell regulators MSI2 and NUMB in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*; 2013;92(3):315-323

Thol F, Yun H, Sonntag AK, Damm F, Weissinger EM, Krauter J, Wagner K, Morgan M, Wichmann M, Göhring G, Bug G, Ottmann O, Hofmann WK, Schambach A, Schlegelberger B, Haferlach T, Bowen D, Mills K, Ganser A, Heuser M. Prognostic significance of combined MN1, ERG, BAALC, and EVI1 (MEBE) expression in patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*; 2012;91(8):1221-1233

Trummer A, Haarmeijer B, Werwitzke S, Wermes C, Ganser A, Budde U, Tiede A. Increased amounts of von Willebrand factor are bound to microparticles after infusion of desmopressin. *Haemophilia*; 2013;19(2):236-241

Tutarel O, Golla P, Beutel G, Bauersachs J, David S, Schmidt BM, Lichtinghagen R, Kielstein JT. Therapeutic plasma exchange decreases levels of routinely used cardiac and inflammatory biomarkers. *PLoS One*; 2012;7(6):e38573

Ukena SN, Geffers R, Buchholz S, Stadler M, Franzke A. Biomarkers for acute and chronic graft-versus-host disease in regulatory T cells. *Transpl Immunol*; 2012;27(4):179-183

Ukena SN, Velaga S, Goudeva L, Ivanyi P, Olek S, Falk CS, Ganser A, Franzke A. Human Regulatory T Cells of G-CSF Mobilized Allogeneic Stem Cell Donors Qualify for Clinical Application. *PLoS One*; 2012;7(12):e51644

Urba S, van Herpen CM, Sahoo TP, Shin DM, Licitra L, Mezei K, Reuter C, Hitt R, Russo F, Chang SC, Hossain AM, Fridodt-Moller B, Koustenis A, Hong RL. Pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin monotherapy in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: final results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Cancer*; 2012;118(19):4694-4705

Velaga S, Ukena SN, Höpting M, Ivanyi P, Borchers S, Mischak-Weissinger EM, Hamwi I, Buchholz S, Ganser A, Franzke A. Reconstitution and Phenotype of Tregs in CMV Reactivating Patients Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Immunol Invest*; 2013;42(1):18-35

Whelan SF, Hofbauer CJ, Horling FM, Allacher P, Wolfsegger MJ,

Oldenburg J, Male C, Windyga J, Tiede A, Schwarz HP, Scheiflinger F, Reipert BM. Distinct characteristics of antibody responses against factor VIII in healthy individuals and in different cohorts of hemophilia A patients. *Blood*; 2013;121(6):1039-1048

Wilhelmi MH, Tiede A, Teebken OE, Bisdas T, Haverich A, Mischke R. Ovine blood: establishment of a list of reference values relevant for blood coagulation in sheep. *ASAIO J*; 2012;58(1):79-82

Wolf S, Rudolph C, Morgan M, Büsche G, Salguero G, Striepecke R, Schlegelberger B, Baum C, Modlich U. Selection for Evi1 activation in myelomonocytic leukemia induced by hyperactive signaling through wild-type NRas. *Oncogene*; 2012;DOI: 10.1038/nc.2012.329

Übersichtsarbeiten

Dobbelstein C, Ganser A. Immunosuppressive therapy for myelodysplastic syndromes. *Curr Pharm Des*; 2012;18(22):3184-3189

Ganser A, Thol F. Myelodysplastische Syndrome. *Onkologie heute*; 2012;10(6):16-19

Grünwald V, Merseburger AS. Axitinib for the treatment of patients with advanced metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after failure of prior systemic treatment. *Onco Targets Ther*; 2012;5:111-117

Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S, Homey B, Ganser A, Kapp A. Cutaneous side effects of new antitumor drugs: clinical features and management. *Dtsch Arztebl Int*; 2012;109(8):133-140

Koscielny J, Beyer-Westendorf J, von Heymann C, Braun J, Klamroth R, Lindhoff-Last E, Tiede A, Spannagl M. Blutungsrisiko und Blutungsnotfälle unter Rivaroxaban. Periinterventionelles Hämostasemanagement. *Hämostaseologie*; 2012;32(4):287-293

Buchbeiträge, Monografien

Ganser A. Physiologie der Thrombozyten. In: Barthels M, Alban S, Bergmann F, Czwalinna A, Ganser A, Siegemund A, Siegemund T, Studt JD, Tiede A, Ziemer S *Das Gerinnungskompodium: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen*. 2., voll. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 32-38

Ganser A. Thrombozytopenie und Thrombozytenfunktionsstörungen. In: Barthels M, Alban S, Bergmann F, Czwalinna A, Ganser A, Siegemund A, Siegemund T, Studt JD, Tiede A, Ziemer S *Das Gerinnungskompodium: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen*. 2., voll. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2013. S. 237-259

Krauter J, Heil G. Akute myeloische Leukämien. In: Zeller WJ, zur Hausen H *Onkologie: Grundlagen; Diagnostik - Therapie - Entwicklungen*. Losebl.-Ausg. Landsberg/Lech: Ecomed, 2012. S. V-1.3

Peest D. Multiples Myelom. In: Zeller WJ, zur Hausen H *Onkologie: Grundlagen; Diagnostik - Therapie - Entwicklungen*. Losebl.-Ausg. Landsberg/Lech: Ecomed, 2012. S. V-1.8

Abstracts

2012 wurden 90 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Hambach Lothar (PD Dr. med.): Das humane minor Histokompatibilitäts Antigen HA-1 als Zielstruktur für die stammzellbasierte Immuntherapie bösartiger Erkrankungen.

Morgan Michael Alexander (PD Dr. rer. nat.): Targeting posttranslational modifications to treat hematological malignancies.

Port Matthias (PD Dr. med.): Hodentumore und ihre Genexpression: Untersuchungen zu tumorbiologischen Prozessen, Metastasierung und Chemotherapieresistenz.

Promotionen

Rop Christiane de (Dr. med.): Evaluation von Tissue Faktor-positiven Mikropartikeln als Biomarker im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation.

Stipendien

Thol, Felicitas (Dr.): Forschungsstipendium der Tumorstiftung der MHH.

Velaga, Sarvari: Stipendium der José Carreras Leukämie-Stiftung: Granzyme molecules in Tregs as immune regulatory target following stem cell transplantation.

Werwitzke, Sonja (Dr.): Hans-Egli-Stipendium der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH).

Wissenschaftspreise

Beutel, Gernot (Dr.): Präsentationspreis für „Das Influenza A-assoziierte hämophagozytische Syndrom - eine letale Komplikation bei Intensivpatienten mit H1N1 Virusinfekt“. 44. Jahrestagung 2012, Köln, Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIIN).

Chaturvedi, Anuhar (Dr. rer. nat.): American Society of Hematology Abstract Achievement Award.

Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (Dr.): Rudolf Schoen-Preis (TUI-Stiftung).

Salguero, Gustavo (Dr. rer. nat.): MHH/HILF award.

Thol, Felicitas (Dr.): American Society of Hematology Abstract Achievement Award.

Ukena, Sya (Dr. rer. nat.): EFIS travel grant award for ECI 2012 from German Society of Immunology (DGfI).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ganser, Arnold (Prof. Dr.): Direktor des Zentrums Innere Medizin (seit 4/2009) und der Kommission Klinische Studien der MHH (bis 10/2012). Editor-in-Chief der Annals of Hematology, Mitglied des Editorial Board weiterer Zeitschriften. Mitglied des Nomination Committee der American Society of Hematology. Mitglied des Vorstandes des BMBF-Kompetenznetzes Akute und chronische Leukämien. Sprecher der German MDS Study Group. Chairman der AMLSG (German-Austrian AML Study Group). Vorstandsmittglied des Kompetenznetzes Akute und Chronische Leukämie. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fördergesellschaften:

DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe, Sanderstiftung, Fresenius-Stiftung, Carreras-Stiftung und GFI. Gutachterliche Tätigkeiten für diverse Fachzeitschriften. Mitglied der Transfusionskommission der Bundesärztekammer; Mitglied des Management Boards des IFB-Tx. Federführender Vertrauensdozent der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Vertrauensdozent des Katholischen Akademischen Ausländer-Dienstes (KAAD). Stellvertretender Sprecher des Sonderforschungsbereichs 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“.

Beutel, Gernot (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Hematology (ASH), European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, Nephrology Dialysis Transplantation, Critical Care.

Eder, Matthias (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG, José-Carreras-Stiftung, Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung Österreichs (FWF). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: International Journal of Cancer, Molecular Cancer, Cancerogenesis, Molecular Therapy und International Journal of Hematology.

Franzke, Anke (Prof. Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie), European Hematology Association, DKG (Deutsche Krebsgesellschaft), DGfI (Deutsche Gesellschaft für Immunologie). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Annals of Hematology, European Journal of Immunology.

Heuser, Michael (PD Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: International Society for Experimental Hematology (ISEH), European Hematology Association (EHA), American Society of Hematology (ASH), European Society for Medical Oncology (ESMO). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fördergesellschaften: Deutsche José-Carreras-Leukämie Stiftung e.V., Deutsche Forschungsgemeinschaft, Israel Science Foundation, Dutch Cancer Society, Wilhelm-Sander Stiftung. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Leukemia, Haematologica, Annals of Hematology, Experimental Hematology, PLOS One.

Könecke, Christian (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Chronic Malignancies Working Party der European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT), European Hematology Association (EHA), European Society of Medical Oncology (ESMO). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Transplantation.

Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG, Deutsche Krebshilfe. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, Nucleic Acids Research, Leukemia, Blood.

Stadler, Michael (Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology.

Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: American Society of Hematology, American Society of Gene and Cell Therapy, European Society

of Cell and Gene Therapy, International Society of Gene and Cell Therapy, Deutsche Gesellschaft für Gentherapie. Gutachterliche Tätigkeiten in wissenschaftlichen Gesellschaften: DFG, Deutsche Krebshilfe, Concern Foundation (USA) Landsteiner Foundation for Blood Transfusion Research (Netherlands), Association française contre les Myopathies (France), Fundacao a Ciencia e Tecnologia (Portugal), Fund for Scientific Research (Belgium). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Human Gene Therapy, Journal of Translational Medicine, Vaccine, Molecular Therapy.

Thol, Felicitas (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: European, Hematology Association (EHA). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Nature Review Cancer, Leukemia, Haematologica, Annals of Hematology, Leukemia Research, European Journal of Haematology.

Tiede, Andreas (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Sekretär und Mitglied des Vorstands der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Ärztlicher Beirat für Deutschen Hämophiliegesellschaft. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Haemophilia, Annals of Hematology, Journal of Thrombosis and Haemostasis.

Trummer, Arne (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: GTH, AIO Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, British Journal of Cancer.

Wermes, Cornelia (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH).

Institut Experimentelle Hämatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Christopher Baum

Tel.: 0511/532-5170 • E-Mail: baum.christopher@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/experimentalhematology.html

Forschungsprofil

Das im April 2006 gegründete Inst. für Experimentelle Hämatologie positioniert sich in Ergänzung zu den klinisch-hämatologischen Abteilungen der MHH. Unsere Forschung widmet sich der Entwicklung innovativer zell- und therapeutischer Ansätze bei hämatologischen Erkrankungen, der Stammzellbiologie und der Analyse ausgewählter Mechanismen der Leukämogenese. Besonders ausgewiesen ist die Expertise der Abt. in der Entwicklung optimierter Strategien zur Genmodifikation von Blutstammzellen und Lymphozyten und der präklinischen Evaluierung der therapeutischen Effizienz und biologischen Sicherheit genetisch modifizierter Zellen. Die Stammzellreprogrammierung ist in den letzten Jahren als weiteres wichtiges Forschungsfeld hinzugekommen. Wir untersuchen die Grundlagen der Interaktion zwischen Genvektoren, ihren Zielzellen und systemischen Faktoren. Zudem entwickeln wir neuartige Ansätze zum therapeutischen Gentergeting auf der Basis der homologen Rekombination oder persistierender episomaler Vektorsysteme. Die von der Abt. erarbeiteten experimentellen Plattformen werden an der MHH und auch international von ausgewiesenen Partnern zur Grundlagenforschung und Entwicklung neuer Therapieansätze bei angeborenen oder erworbenen Erkrankungen genutzt. 2009 haben Prof. Dr. Toni Cathomen (vormals Charité Berlin) als neu berufener W2-Professor für die genetische Modifikation somatischer Zellen (Schwerpunkte Gentergeting, homologe Rekombination, AAV-Vektoren) sowie Prof. Dr. Jürgen Bode als Honorarprofessor (Schwerpunkte replizierende Episomen und sequenzspezifische Rekombinasen) die Abt. verstärkt. Weitere Arbeitsgruppenleiter sind Dr. Dr. Ute Modlich (Stammzellregeneration durch Wiederherstellung des Thrombopoietin-Signalwegs; Wechselwirkungen von Onkogenen und epigenetischer Regulation; präklinische Modelle zur Prävention der Insertionsmutagenese in der Genterapie), PD Dr. Zhixiong Li (Mechanismen der Leukämogenese), Dr. Johann Meyer (Signalbiologie; Kontrolle des Zellschicksals über künstliche Rezeptoren), PD Dr. Dr. Axel Schambach (retrovirale Vektorbiologie; Genvektorentwicklung zur Korrektur monogenetischer und erworbener Erkrankungen; Stammzellreprogrammierung) und Dr. Bernhard Schiedlmeier (Blutstammzellexpansion unter Einfluss des Transkriptionsfaktors HOXB4 und verwandter Signalwege).

Forschungsprojekte

Ersatz der Blutbildung ausgehend von einer immortalen Zelllinie

Der Ausfall der Blutbildung infolge des progredienten Verlusts der Blutstammzellen wird als aplastische Anämie bezeichnet. Diese schwere Erkrankung kann genetisch, toxisch oder immunogen verursacht sein. Die Übertragung von Blutstammzellen eines gesunden Spenders (allogene Transplantation) stellt eine kurative Maßnahme dar, ist aber mangels geeigneter Spender nicht immer verfügbar und kann mit lebensbedrohlichen Komplikationen einer immunologischen Spender-gegen-Wirt-Reaktion belastet sein.

Neuere Entwicklungen der Stammzellbiologie geben Anlass zur Hoffnung, dass künftig auch körpereigene Zellen des Patienten zur Neubildung von Blutstammzellen eingesetzt werden können. Der Königsweg wird derzeit in der Anlage einer immortalen pluripotenten Zelllinie gesehen, die eine ausführliche genetische und funktionelle Qualitätskontrolle erlaubt und eine permanent verfügbare Ressource für neue Blutstammzellen und auch andere Körperzellen bilden könnte.

In Vorarbeiten unseres Instituts, die gemeinsam mit Hämatologen aus Wien durchgeführt wurden, konnten wir im Mausmodell eine embryonale Stammzelllinie anlegen, die beliebig in der Zellkultur vermehrt werden kann, pluripotente

Eigenschaften hat und die Differenzierung zu blutbildenden (hämatopoetischen) Zellen mit relativ hoher Effizienz *in vitro* unterstützt. Dies wurde erreicht, indem in der Zelllinie der Transkriptionsfaktor HOXB4 mittels eines retroviralen Gentransfervektors zur Expression gebracht wurde. Arbeiten US-amerikanischer Kollegen hatten zuvor gezeigt, dass so die Blutbildung gefördert werden kann. Allerdings konnten diese Zellen keine lang anhaltende Blutbildung im Mausmodell unterstützen. Die in diesem System erzeugten, von embryonalen Stammzellen angelegten hämatopoetischen Zellen (ESC-HC) zeigten vielmehr zur Erschöpfung ihres Regenerationspotenzials. Eine weitere Limitation dieses Ansatzes war, dass die ESC-HC von den sog. natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), einem Bestandteil des Immunsystems des Empfängers, erkannt und eliminiert werden können. Dies beruht darauf, dass die in den bislang etablierten Zellkulturverfahren erzeugten ESC-HC keine normale Reifung zeigen und somit an ihrer Oberfläche keinen ausreichenden Besatz sog. MHC-Moleküle tragen.

Unterstützt durch Mittel des DFG-geförderten Exzellenzclusters REBIRTH (From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy) widmete sich unserer Doktorand Dietrich Lesinski unter Anleitung von Dr. Bernhard Schiedlmeier der Frage, welche Zellkulturbedingungen eine lang anhaltende Blutbildung ausgehend von ESC-HC erreichen und zugleich die Abwehr durch die NK-Zellen des Empfängers verhindern. Zu diesem Zweck untersuchte er eine Reihe von Variablen, die zur Bildung von ESC-HC beitragen. Hierzu zählen die Art, Dosis und Dauer der Behandlung mit rekombinanten Zytokinen sowie der Einfluss von Serum, der Sauerstoffkonzentration und von Stromazellen. Diese Faktoren sollen den ESC-HC in der Zellkultur ein knochenmark-ähnliches Milieu vermitteln. Insbesondere im Hinblick auf eine spätere klinische Anwendung war es wichtig zu erfahren, ob auf Stromazellen und Serum verzichtet und somit der Zellkulturprozess vereinfacht und biologisch sicherer gestaltet werden kann.

In der Tat gelang es, Bedingungen zu identifizieren, die die Bildung phänotypisch reifer Blutstammzellen ermöglichen. Allerdings zeigten die meisten Zellen Anzeichen einer fortschreitenden Ausreifung zu myeloischen Zellen, was erwartungsgemäß mit einem Verlust der unreifen Blutstammzellfunktion einhergeht (Abb. 1).

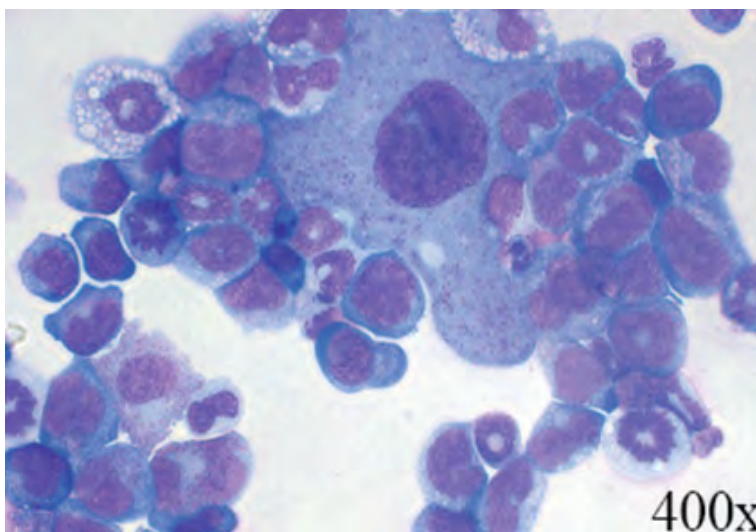
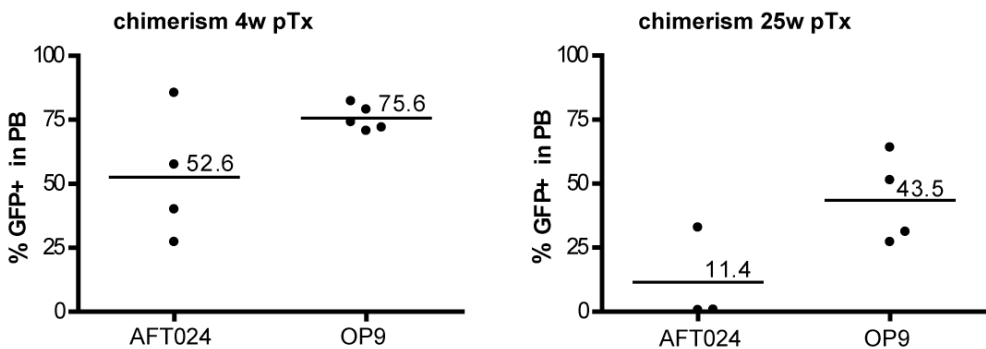


Abb. 1: ESC-HC nach 19 Tagen Kulturzeit, Zellzentrifugationspräparat, May-Grünwald-GIEMSA gefärbt.

Die bereits in vitro beobachtete Ausreifung ist insofern erwünscht, als sie ein Zeichen eines normalen Differenzierungsverhaltens und somit ein Hinweis auf das Ausbleiben einer malignen Transformation der ESC-HC ist. Es galt also, eine Balance zwischen der Unterstützung der Differenzierung in die reifen Blutzellen und dem Erhalt der unreifen Blutstammzellen zu finden.

In vitro zeigten sich die in den von uns modifizierten Zellkulturbedingungen erzeugten ESC-HC resistent gegen den Angriff von NK-Zellen. Somit konnten Transplantationsversuche in Mäusen erfolgen, die eine normale NK-Zellfunktion haben. Wir transplantierten Tiere, deren eigene Blutbildung durch eine ionisierende Bestrahlung zerstört wurde. Somit spiegelte das von uns entwickelte Mausmodell eine toxisch induzierte aplastische Anämie wider. In der Tat kam es in diesem Modell zu keiner Abstoßung der transplantierten Zellen durch NK-Zellen der transplantierten Tiere. In der Kurzzeitbeobachtung fanden wir eine sehr effiziente Regeneration der Blutbildung durch die transplantierten ESC-HC (Abb. 2A).

A HOXB4 #8 d7, 5% O₂, n=5, 3x10⁶ ESC-HCs



B survival curves 129S6/SvEvTac

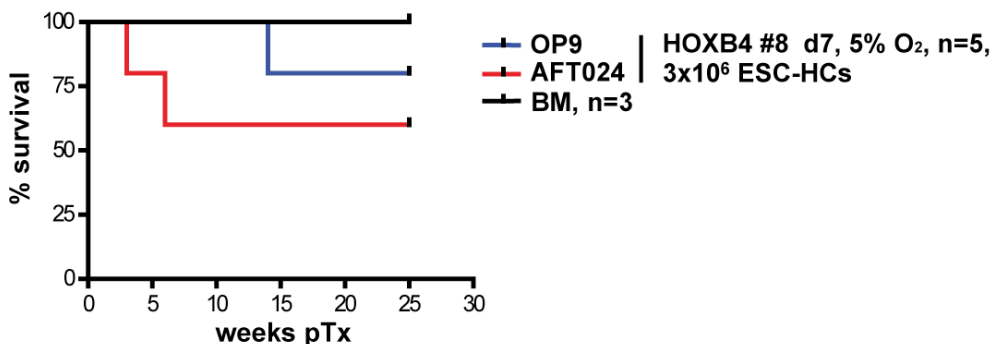


Abb. 2a: Ausmaß der ESC-HC abgeleiteten Blutbildung in transplantierten Mäusen (Stamm 129S6/SvEvTac). (A) Prozentzahl der HOXB4⁺ Zellen (angezeigt durch die Koexpression des GFP-Markers) im peripheren Blut (PB) nach Transplantation von 3x10⁶ ESC-HC, 10 Tage unter hypoxischen Bedingungen kultiviert, unterstützt von den Stromazellen AFT024 oder OP9. (B) Kaplan-Meier Überlebenskurve der Mäuse. BM= Positivkontrolle; Knochenmark von 129S6/SvEvTac Mäusen (3x10⁶ Zellen pro Maus); d, day; ESC-HC, embryonic stem cell-derived hematopoietic cell; GFP, green fluorescence protein; PB, peripheral blood; pTx, post-transplantation;

Jedoch kam es unter den eingangs verwendeten, in der Literatur als Stand der Technik etablierten Kulturbedingungen zu einem progredienten Verlust der Blutbildung nach mehreren Wochen. Durch die Modifikation der Kulturbedingungen gelang es uns, die Dauer der von den ESC-HC ausgehenden Blutbildung deutlich zu verlängern. Dies gelang zunächst durch die Auswahl einer besseren Stromazelllinie (Abb. 2B).

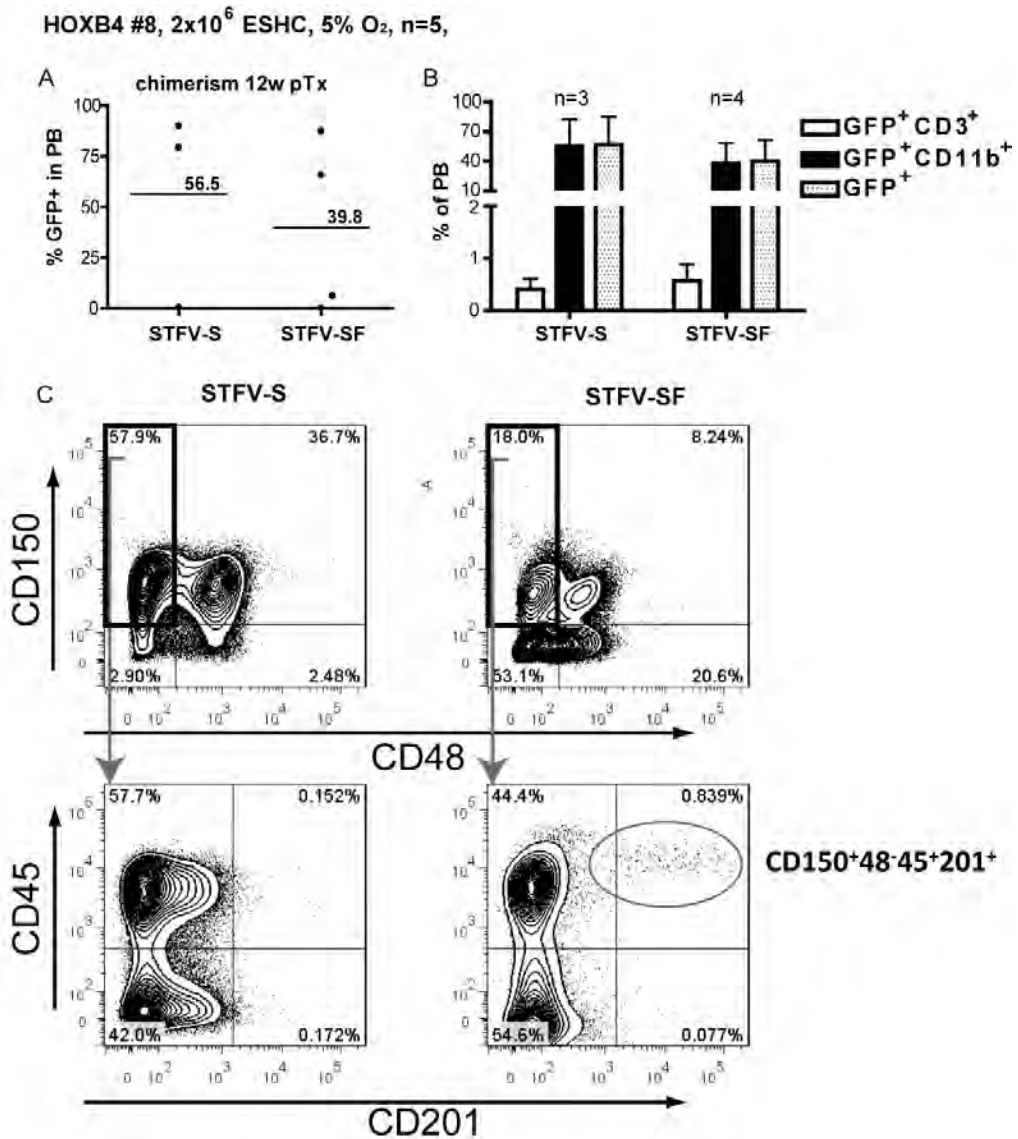


Abb. 2b: Ausmaß der ESC-HC abgeleiteten Blutbildung in transplantierten Mäusen (Stamm 129S6/SvEvTac), stroma-freie Bedingungen. (A) Prozentzahl der HOXB4+ Zellen (angezeigt durch die Koexpression des GFP-Markers) im peripheren Blut (PB) nach Transplantation von 3×10^6 ESC-HC, 10 Tage unter hypoxischen Bedingungen ohne Stroma und tierisches Serum kultiviert. (B) Bevorzugung der myeloischen (GFP+CD11b+) gegenüber der lymphatischen Differenzierung (GFP+CD3+). (C) Durchflusszytometrische Analyse der Expression von CD150, CD48, CD45, und CD201 am Tag 23 der Zellkultur. ESC-HC, embryonic stem cell-derived hematopoietic cell; GFP, green fluorescence protein; PB, peripheral blood; pTx, post-transplantation; S, cytokine-supplemented serum; SF, serum-free; STFV, stem cell factor, thrombopoietin, Flt3-ligand, and vascular endothelial growth factor; w, week.

Schließlich konnten wir nachweisen, dass auch unter Verzicht auf Stromazellen und tierisches Serum mit relativ hoher Effizienz ESC-HC gebildet werden können, die eine Wiederherstellung der Blutbildung ermöglichen (Abb. 3A). In vivo zeigten die Zellen eine Bevorzugung der myeloischen gegenüber der lymphatischen Differenzierung (Abb. 3B). Dies kann auf den Einfluss des zur Unterstützung der Blutbildung zugefügten HOXB4-Transkriptionsfaktors zurückgeführt werden. Der Verzicht auf Serum trug entscheidend dazu bei, dass auch nach längerer Zellkultur (23 Tage) eine Population der kultivierten Zellen typische Marker von Blutstammzellen aufwies: E-SLAM+CD150+CD48-CD45+CD201+ (Abb. 3C). Dies lag nicht an einer irreversiblen Störung der Differenzierungseigenschaften. Keines der transplantierten Tiere zeigte Hinweise auf eine maligne Entartung der transplantierten Zellen.

In dem hier verwendeten Modell gelang der Nachweis, dass ausgehend von einer immortal kultivierbaren Zelllinie die Bildung langzeit-repopulierender Blutstammzellen möglich ist, auch unter Verwendung „kliniknaher“ Kulturverfahren. In weiterführenden Studien ist zu prüfen, ob durch eine Besserung der Regulation von HOXB4 oder andere genetisch oder molekular definierte Eingriffe eine noch ausgewogenere Differenzierung der ESC-HC in alle für die Regeneration der Blutbildung und des Immunsystems entscheidenden Blutzelltypen erreicht werden kann. Auch sind weitere Optimierungen der Zellkulturbedingungen angezeigt, um die Kulturzeit zu reduzieren und die Ausbeute an langzeit-repopulierenden Blutstammzellen zu erhöhen. Schließlich sind die Ergebnisse auf humane Zellen zu übertragen. Ein erster Schritt in diese Richtung ist getan: ebenfalls unterstützt durch REBIRTH und weitere Förderungen ist es Dirk Hoffmann und Axel Schambach in unserem Institut gelungen, humane induzierte-pluripotente Stammzellen anzulegen, die in vitro in reifere myeloische Blutzellen differenzieren.

■ Projektleitung: Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat) und Schambach, Axel (PD Dr. Dr.); Förderung: DFG Exzellenzcluster REBIRTH, BMBF-Netzwerk PIDNET und DAAD

Weitere Forschungsprojekte

Zellreprogrammierung und kontrollierte Differenzierung durch gezielte Genommodifikation

■ Projektleitung: Schambach, Axel (PD Dr. med. PhD.); Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.); Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF (ReGene)

Hämatopoetische Zelltherapie

■ Projektleitung: Schambach, Axel (PD Dr. med. PhD.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Zelluläre Reprogrammierungsplattform für vererbte Immundefekte

■ Projektleitung: Schambach, Axel (PD Dr. med. PhD.); Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium - Pädiatisches Immundefizienz-Netzwerk PidNet; Förderung: BMBF (PidNet)

Alpharetrovirale Verpackungssysteme

■ Projektleitung: Schambach, Axel (PD Dr. med. PhD.); Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: Rentschler Biotech

Neue Methoden der Gentherapie für angeborene und erworbene Erkrankungen

■ Projektleitung: Schambach, Axel (PD Dr. med. PhD); Duanqing, Pei (Prof. Dr.); Kooperationspartner: deutsch-chinesische Juniorforschergruppen; Förderung: DAAD und BMBF

Subprojekt "Präklinische Biosicherheitsassays" im iGene Netzwerkverbund "Gene Therapy Network"

■ Projektleitung: Modlich, Ute (Dr. med. vet., PhD); Schambach, Axel (PD Dr. med. PhD); Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF (iGene)

Zellbasierte Verfahren für seltene Lungenerkrankungen. Subprojekt 1: „Alpha1-Antitrypsin-Defizienz“

■ Projektleitung: Bals, Robert (Prof. Dr. med.); Ott, Michael (Prof. Dr. med.); Cantz, Tobias (PD Dr. med.); Schambach, Axel (PD Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF (CARPuD)

Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epiretroviraler Transduktion

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738; Förderung: DFG (SFB 738, C4)

Molecular Imaging and Marking

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Exzellenzcluster REBIRTH; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Konversion von embryonalen Stammzellen zu blutbildenden Stammzellen

■ Projektleitung: Schiedmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Exzellenzcluster REBIRTH; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

Cord Blood-Hematopoietic stem cell: Reliable Methods for ex vivo Expansion (CB-HERMES) - Pathway discovery and protocol development

■ Projektleitung: Schiedmeier, Bernhard (Dr. rer. nat.); Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF (CB-Hermes)

Bedeutung der Aktivierung multipler Rezeptor-Proteintyrosinkinasen für die Leukämogenese

■ Projektleitung: Li, Zhixiong (PD Dr. med.); Meyer, Johann (Dr. rer. nat.); Krauter, Jürgen (PD Dr. med.); Förderung: DFG

Zielzellen insertioneller Transformation in der Hämatopoese

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Li, Zhixiong (PD Dr. med.); Kustikova, Olga (PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Lentiviral induzierte insertionelle Mutagenese in der Gentherapie von hereditären Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr. med.); Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738; Förderung: DFG, REBIRTH

Synergismus genetischer und epigenetischer Dysregulation als Mechanismus in der Leukämogenese

■ Projektleitung: Rudolph, Cornelia (Dr. rer. nat.); Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD); Kooperationspartner: Schlegelberger, B. (Prof. Dr.), Inst. für Zell- und Molekularpathologie der MHH; Förderung: DFG

Humanized models to assess the genotoxicity of viral vectors in the context of hematopoietic stem cell expansion and in vivo selection

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Integrated Project: Persisting transgenesis (Acronym: PERSIST)

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: EU 7. Rahmenprogramm

Innovative Zell- und Gentherapie für Morbus Gaucher Typ 2

■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: BMBF (Netzwerk „InTherGD“)

Modifikation von Blutplättchen

■ Projektleitung: Modlich, Ute (Dr. med. vet. PhD); Förderung: REBIRTH DFG

Entwicklung neuer RNA-basierter und gentherapeutischer Strategien bei Kardiomyopathien

■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG - SFB/TR 19 (TP C5)

Entwicklung von Designer-Nukleasen auf der Basis von TAL-Effektoren

■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Förderung: REBIRTH DFG

Therapeutisches Gentergeting in humanen CD34-positiven Zellen

■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG-Schwerpunktprogramm (SPP 1230)

Cell-based Therapies for the Treatment of Primary ImmunoDeficiency (CELL-PID)

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: EU 7. Rahmenprogramm

Herstellung von therapeutischen Stammzelltransplantaten durch gezielte Genommodifikation

■ Projektleitung: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.); Schambach, Axel (PD Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738; Förderung: DFG (SFB 738, C9)

Assay for vector medicated cell transformation

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: FDA

mTOR-Abhängigkeit und mTOR-Inhibitorresistenz bei akuten Leukämien

■ Projektleitung: Li, Zhixiong (PD Dr. med.); Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: José Carreras Stiftung (Stipendium Adrian Schwarzer)

Development of HSC gene therapy for the treatment of HAX1-deficient severe congenital neutropenia

■ Projektleitung: Schambach, Axel (PD Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF IFB-Tx

Regulation der c-kit Expression in der T-Zellentwicklung

■ Projektleitung: Meyer, Johann (Dr. rer. nat.)

Modulation von Signaltransduktionswegen zur Verbesserung von Transplantationserfolgen

■ Projektleitung: Morgan, Michael (PD Dr. rer. nat.)

Hematopoietic Gene Therapy of CSF2RA-Deficient Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP) utilizing patient-specific induced pluripotent stem cells (iPSCs)

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH, HILF

MicroRNAs modulating hematopoietic differentiation from pluripotent stem cells

■ Projektleitung: Pfaff, Nils (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH, HILF

Ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells for cell and gene therapeutic applications using Resveratrol

■ Projektleitung: Heinz, Niels (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH, HILF

Originalpublikationen

- Abdollahpour H, Appaswamy G, Kotlarz D, Diestelhorst J, Beier R, Schäffer AA, Gertz EM, Schambach A, Kreipe HH, Pfeifer D, Engelhardt KR, Rezaei N, Grimbacher B, Lohrmann S, Sherkat R, Klein C. The phenotype of human STK4 deficiency. *Blood*; 2012;119(15):3450-3457
- Abdulkerim E, Baganz S, Schambach A, Kasper C, Scheper T. Production and purification of TGFb-1 in CHO-Cells. *BMC Proc*; 2011;5(Suppl 8):P134
- Ammar I, Gogol-Döring A, Miskey C, Chen W, Cathomen T, Izsvak Z, Ivics Z. Retargeting transposon insertions by the adeno-associated virus Rep protein. *Nucleic Acids Res*; 2012;40(14):6693-6712
- Baum C. Conditional negative selection of gene-modified hematopoietic stem cells. *Mol Ther*; 2012;20(10):1841-1842
- Blank U, Ehrnström B, Heinz N, Nilsson E, Brun A, Baum C, Schiedlmeier B, Karlsson S. Angptl4 maintains in vivo repopulation capacity of CD34+ human cord blood cells. *Eur J Haematol*; 2012;89(3):198-205
- Brennig S, Rattmann I, Lachmann N, Schambach A, Williams DA, Moritz T. In vivo enrichment of cytidine deaminase gene-modified hematopoietic cells by prolonged cytosine-arabioside application. *Cytotherapy*; 2012;14(4):451-460
- Daenthanasanmak A, Salguero G, Borchers S, Figueiredo C, Jacobs R, Sundarasetty BS, Schneider A, Schambach A, Eiz-Vesper B, Blaszczyk R, Weissinger EM, Ganser A, Strihecke R. Integrase-defective lentiviral vectors encoding cytokines induce differentiation of human dendritic cells and stimulate multivalent immune responses in vitro and in vivo. *Vaccine*; 2012;30(34):5118-5131
- Doetsch M, Gluch A, Poznanovic G, Bode J, Vidakovic M. YY1-binding sites provide central switch functions in the PARP-1 gene expression network. *PLoS One*; 2012;7(8):e44125
- Föll D, Hinrichs J, Tischer S, Battermann A, Schambach A, Figueiredo C, Immenschuh S, Blaszczyk R, Eiz-Vesper B. Closing the gap: discrimination of the expression profile of HLA questionable alleles by a cytokine-induced secretion approach using HLA-A*32:11Q. *Tissue Antigens*; 2012;79(5):340-350
- Galla M, Schambach A, Baum C. Retrovirus-based mRNA transfer for transient cell manipulation. *Methods Mol Biol*; 2013;969:139-161
- Geiger H, Pawar SA, Kerschen EJ, Nattamai KJ, Hernandez I, Liang HP, Fernandez JA, Cancelas JA, Ryan MA, Kustikova O, Schambach A, Fu Q, Wang J, Fink LM, Petersen KU, Zhou D, Griffin JH, Baum C, Weiler H, Hauer-Jensen M. Pharmacological targeting of the thrombomodulin-activated protein C pathway mitigates radiation toxicity. *Nat Med*; 2012;18(7):1123-1129
- Grabundzija I, Wang J, Sebe A, Erdei Z, Kajdi R, Devaraj A, Steinemann D, Suzhai K, Stein U, Cantz T, Schambach A, Baum C, Izsvak Z, Sarkadi B, Ivics Z. Sleeping Beauty transposon-based system for cellular reprogramming and targeted gene insertion in induced pluripotent stem cells. *Nucleic Acids Res*; 2013;41(3):1829-1847
- Haake C, Bonk S, Parsiegla J, Tomala M, Loya K, Sgodda M, Cantz T, Schambach A, Kasper C, Scheper T. Comparison of the activity and pluripotency maintaining potential of human leukemia inhibitory factor (LIF) produced in E.coli and CHO cells. *BMC Proc*; 2011;5(Suppl 8):P109
- Heckl D, Schwarzer A, Haemmerle R, Steinemann D, Rudolph C, Skawran B, Knoess S, Krause J, Li Z, Schlegelberger B, Baum C, Modlich U. Lentiviral vector induced insertional haploinsufficiency of Ebf1 causes murine leukemia. *Mol Ther*; 2012;20(6):1187-1195
- Kaufmann KB, Brendel C, Suerth JD, Mueller-Kuller U, Chen-Wichmann L, Schwäble J, Pahujani S, Kunkel H, Schambach A, Baum C, Grez M. Alpharetroviral Vector-mediated Gene Therapy for X-CGD: Functional Correction and Lack of Aberrant Splicing. *Mol Ther*; 2013;21(3):648-661
- Kober L, Zehe C, Bode J. Optimized signal peptides for the development of high expressing CHO cell lines. *Biotechnol Bioeng*; 2013;110(4):1164-1173
- Kober L, Zehe C, Bode J. Development of a novel ER stress based selection system for the isolation of highly productive clones. *Biotechnol Bioeng*; 2012;109(10):2599-2611
- Koch L, Deiwick A, Schlie S, Michael S, Gruene M, Coger V, Zychlinski D, Schambach A, Reimers K, Vogt PM, Chichkov B. Skin tissue generation by laser cell printing. *Biotechnol Bioeng*; 2012;109(7):1855-1863
- Konantz M, Andre MC, Ebinger M, Grauer M, Wang H, Grzywna S, Rothfuss OC, Lehle S, Kustikova OS, Salih HR, Handgretinger R, Fend F, Baum C, Kanz L, Quintanilla-Martinez L, Schulze-Osthoff K, Essmann F, Lengerke C. EVI-1 modulates leukemogenic potential and apoptosis sensitivity in human acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*; 2013;27(1):56-65
- Kues WA, Herrmann D, Barg-Kues B, Haridoss S, Nowak-Imialek M, Buchholz T, Streeck M, Grebe A, Grabundzija I, Merkert S, Martin U, Hall VJ, Rasmussen MA, Ivics Z, Hyttel P, Niemann H. Derivation and characterization of sleeping beauty transposon-mediated porcine induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev*; 2013;22(1):124-135
- Kustikova OS, Schwarzer A, Stahlhut M, Brugman MH, Neumann T, Yang M, Li Z, Schambach A, Heinz N, Gerdes S, Roeder I, Ha TC, Steinemann D, Schlegelberger B, Baum C. Activation of Evi1 inhibits cell cycle progression and differentiation of hematopoietic progenitor cells. *Leukemia*; 2012;DOI: 10.1038/leu.2012.355
- Lachmann N, Brennig S, Pfaff N, Schermeier H, Dahlmann J, Phaltane R, Gruh I, Modlich U, Schambach A, Baum C, Moritz T. Efficient in vivo regulation of cytidine deaminase expression in the haematopoietic system using a doxycycline-inducible lentiviral vector system. *Gene Ther*; 2013;20(3):298-307
- Langemeier J, Schrom EM, Rabner A, Radtke M, Zychlinski D, Saborowski A, Bohn G, Mandel-Gutfreund Y, Bodem J, Klein C, Bohne J. A complex immunodeficiency is based on U1 snRNP-mediated poly(A) site suppression. *EMBO J*; 2012;31(20):4035-4044

- Lesinski DA, Heinz N, Pilat-Carotta S, Rudolph C, Jacobs R, Schlegelberger B, Klump H, Schiedmeier B. Serum- and stromal cell-free hypoxic generation of embryonic stem cell-derived hematopoietic cells in vitro, capable of multilineage repopulation of immunocompetent mice. *Stem Cells Transl Med*; 2012;1(8):581-591
- Manukjan G, Tauscher M, Ripperger T, Schwarzer A, Schlegelberger B, Steinemann D. Induced G1 phase arrest of fast-dividing cells improves the quality of genomic profiles generated by array-CGH. *BioTechniques*; 2012;53(4):245-248
- Müller LU, Milsom MD, Harris CE, Vyas R, Brumme KM, Parmar K, Moreau LA, Schambach A, Park IH, London WB, Strait K, Schlaeger T, Devine AL, Grassman E, D'Andrea A, Daley GQ, Williams DA. Overcoming reprogramming resistance of Fanconi anemia cells. *Blood*; 2012;119(23):5449-5457
- Otte A, Göhring G, Steinemann D, Schlegelberger B, Groos S, Länger F, Kreipe HH, Schambach A, Neumann T, Hillemanns P, Park-Simon TW, Hass R. A tumor-derived population (SCCOHT-1) as cellular model for a small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type. *Int J Oncol*; 2012;41(2):765-775
- Pincha M, Sundarasetty BS, Salguero G, Gutzmer R, Garritsen H, Macke L, Schneider A, Lenz D, Figueiredo C, Blasczyk R, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Puff C, Modlich U, von der Leyen H, Wicke DC, Ganser A, Stripecte R. Identity, potency, in vivo viability, and scaling up production of lentiviral vector-induced dendritic cells for melanoma immunotherapy. *Hum Gene Ther Methods*; 2012;23(1):38-55
- Rahman SH, Bobis-Wozowicz S, Chatterjee D, Gellhaus K, Pars K, Heilbronn R, Jacobs R, Cathomen T. The non-toxic cell cycle modulator indirubin augments transduction of adeno-associated viral vectors and zinc-finger nuclease mediated gene targeting. *Hum Gene Ther*; 2013;24(1):67-77
- Ramirez CL, Certo MT, Mussolino C, Goodwin MJ, Cradick TJ, McCaffrey AP, Cathomen T, Scharenberg AM, Joung JK. Engineered zinc finger nickases induce homology-directed repair with reduced mutagenic effects. *Nucleic Acids Res*; 2012;40(12):5560-5568
- Rittelmeyer I, Rothe M, Brugman MH, Iken M, Schambach A, Manns MP, Baum C, Modlich U, Ott M. Hepatic lentiviral gene transfer is associated with clonal selection, but not with tumor formation in serially transplanted mice. *Hepatology*; 2012;DOI: 10.1002/hep.26204
- Schambach A, Baum C. Editorial: vectorizing mRNA and proteins. *Curr Gene Ther*; 2012;12(5):345-346
- Skokowa J, Klimiankou M, Klimentkova O, Lan D, Gupta K, Hussein K, Carrizosa E, Kusnetsova I, Li Z, Sustmann C, Ganser A, Zeidler C, Kreipe HH, Burkhardt J, Grosschedl R, Welte K. Interactions among HCLS1, HAX1 and LEF-1 proteins are essential for G-CSF-triggered granulopoiesis. *Nat Med*; 2012;18(10):1550-1559
- Suerth JD, Maetzig T, Brugman MH, Heinz N, Appelt JU, Kaufmann KB, Schmidt M, Grez M, Modlich U, Baum C, Schambach A. Alpha-retroviral Self-inactivating Vectors: Long-term Transgene Expression in Murine Hematopoietic Cells and Low Genotoxicity. *Mol Ther*; 2012;20(5):1022-1032
- Thol F, Kölking B, Damm F, Reinhardt K, Klusmann JH, Reinhardt D, von Neuhoff N, Brugman MH, Schlegelberger B, Suerbaum S, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Next-generation sequencing for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia patients with FLT3-ITD or NPM1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer*; 2012;51(7):689-695
- Thol F, Yun H, Sonntag AK, Damm F, Weissinger EM, Krauter J, Wagner K, Morgan M, Wichmann M, Göhring G, Bug G, Ottmann O, Hofmann WK, Schambach A, Schlegelberger B, Haferlach T, Bowen D, Mills K, Ganser A, Heuser M. Prognostic significance of combined MN1, ERG, BAALC, and EVI1 (MEBE) expression in patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*; 2012;91(8):1221-1233
- van der Loo JC, Swaney WP, Grassman E, Terwilliger A, Higashimoto T, Schambach A, Hacey-Bey-Abina S, Nordling DL, Cavazzana-Calvo M, Thrasher AJ, Williams DA, Reeves L, Malik P. Critical variables affecting clinical-grade production of the self-inactivating gamma-retroviral vector for the treatment of X-linked severe combined immunodeficiency. *Gene Ther*; 2012;19(8):872-876
- Voigt K, Gogol-Döring A, Miskey C, Chen W, Cathomen T, Izsvak Z, Ivics Z. Retargeting Sleeping Beauty Transposon Insertions by Engineered Zinc Finger DNA-binding Domains. *Mol Ther*; 2012;20(10):1852-1862
- Wang J, Sun Q, Morita Y, Jiang H, Gross A, Lechel A, Hildner K, Guachalla LM, Gompf A, Hartmann D, Schambach A, Wuestefeld T, Dauch D, Schrezenmeier H, Hofmann WK, Nakauchi H, Ju Z, Kestler HA, Zender L, Rudolph KL. A differentiation checkpoint limits hematopoietic stem cell self-renewal in response to DNA damage. *Cell*; 2012;148(5):1001-1014
- Wiedemann A, Hemmer K, Bernemann I, Göhring G, Pogozhykh O, Figueiredo C, Glage S, Schambach A, Schwamborn JC, Blasczyk R, Müller T. Induced Pluripotent Stem Cells Generated from Adult Bone Marrow-Derived Cells of the Nonhuman Primate (*Callithrix jacchus*) Using a Novel Quad-Cistronic and Excisable Lentiviral Vector. *Cell Reprogram*; 2012;14(6):485-496
- Wolf B, Schwarzer A, Cote AL, Hampton TH, Schwaab T, Huarte E, Tomlinson CR, Gui J, Fisher JL, Fadul CE, Hamilton JW, Ernstoff MS. Gene Expression Profile of Peripheral Blood Lymphocytes from Renal Cell Carcinoma Patients Treated with IL-2, Interferon-alpha and Dendritic Cell Vaccine. *PLoS One*; 2012;7(12):e50221
- Wolf S, Rudolph C, Morgan M, Büsche G, Salguero G, Stripecte R, Schlegelberger B, Baum C, Modlich U. Selection for Evi1 activation in myelomonocytic leukemia induced by hyperactive signaling through wild-type NRAs. *Oncogene*; 2012;DOI: 10.1038/onc.2012.329
- Wunderlich S, Haase A, Merkert S, Beier J, Schwanke K, Schambach A, Glage S, Göhring G, Curnow EC, Martin U. Induction of pluripotent stem cells from a cynomolgus monkey using a polycistronic simian immunodeficiency virus-based vector, differentiation toward functional cardiomyocytes, and generation of stably expressing reporter lines. *Cell Reprogram*; 2012;14(6):471-484
- Yuan Q, Loya K, Rani B, Möbus S, Balakrishnan A, Lamle J, Cathomen T, Vogel A, Manns MP, Ott M, Cantz T, Sharma AD. MicroR-

NA-221 overexpression accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology*; 2013;57(1):299-310

Zhou Q, Schneider IC, Edes I, Honegger A, Bach P, Schönfeld K, Schambach A, Wels WS, Kneissl S, Uckert W, Buchholz CJ. T cell receptor gene transfer exclusively to human CD8+ cells enhances tumor cell killing. *Blood*; 2012;120(22):4334-4342

Zwingenberger S, Yao Z, Jacobi A, Vater C, D Valladares R, Li C, Nich C, Rao AJ, Christman JE, Antonios JK, Gibon E, Schambach A, Mätzig T, Günther KP, Goodman SB, Stiehler M. Stem cell attraction via SDF-1alpha expressing fat tissue grafts. *J Biomed Mater Res A*; 2012;DOI: 10.1002/jbm.a.34512

Übersichtsarbeiten

Corrigan-Curay J, Cohen-Haguenauer O, O'Reilly M, Ross SR, Fan H, Rosenberg N, Somia N, King N, Friedmann T, Dunbar C, Aiuti A, Naldini L, Baum C, von Kalle C, Kiem HP, Montini E, Bushman F, Sorrentino BP, Carrondo M, Malech H, Gahrton G, Shapiro R, Wolff L, Rosenthal E, Jambou R, Zaia J, Kohn DB. Challenges in vector and trial design using retroviral vectors for long-term gene correction in hematopoietic stem cell gene therapy. *Mol Ther*; 2012;20(6):1084-1094

Hauschild-Quintern J, Petersen B, Cost GJ, Niemann H. Gene knock-out and knock-in by zinc-finger nucleases: current status and perspectives. *Cell Mol Life Sci*; 2012;DOI: 10.1007/s00018-012-1204-1

Maetzig T, Baum C, Schambach A. Retroviral Protein Transfer: Falling Apart to Make an Impact. *Curr Gene Ther*; 2012;12(5):389-409

Mussolino C, Cathomen T. TALE nucleases: tailored genome engineering made easy. *Curr Opin Biotechnol*; 2012;23(5):644-650

Pfaff N, Moritz T, Thum T, Cantz T. miRNAs involved in the generation, maintenance, and differentiation of pluripotent cells. *J Mol Med (Berl)*; 2012;90(7):747-752

Suerth JD, Schambach A, Baum C. Genetic modification of lymphocytes by retrovirus-based vectors. *Curr Opin Immunol*; 2012;24(5):598-608

Turan S, Zehe C, Kuehle J, Qiao J, Bode J. Recombinase-Mediated Cassette Exchange (RMCE) - a rapidly-expanding toolbox for targeted genomic modifications. *Gene*; 2013;515(1):1-27

Weinacht KG, Brauer PM, Felgentreff K, Devine A, Gennery AR, Giliani S, Al-Herz W, Schambach A, Zuniga-Pflucker JC, Notarangelo LD. The role of induced pluripotent stem cells in research and therapy of primary immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol*; 2012;24(5):617-624

Buchbeiträge, Monografien

Heinz N, Broll S, Schleef M, Baum C, Bode J. Filling a gap: S/MAR-based replicating minicircles. In: Cohen-Haguenauer O [Hrsg.]: *The Clinibook: Clinical gene transfer*. Paris: EDK, 2012. S. 184-189

Abstracts

2012 wurden 78 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Morgan, Michael Alexander (PD Dr. rer. nat.): Targeting posttranslational modifications to treat hematological malignancies.

Schambach Axel (PD Dr. med. PhD): Gentherapie von somatischen und reprogrammierten Zellen.

Promotionen

Khan, Kafaitullah (Dr. rer. nat.): Establishing a zinc finger nuclease platform for targeted genome editing in human cell lines, primary keratinocyte stem cells and cardiomyocytes in vivo.

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat. M.Sc.): Strategies for cell-type specific and time dependent transgene expression in hematopoietic gene therapy.

Schwarzer, Adrian (PhD): Altered receptor tyrosine kinase signaling in murine models of acute T-cell leukemia.

Sürth, Julia Debora (Dr. rer. nat.): An alpharetroviral vector system for human gene therapy.

Master

Geis, Franziska (M.Sc.): Induzierte pluripotente Stammzellen und deren unterschiedliche Permissivität gegenüber retroviralen Vektoren verschiedener Gattung.

Bachelor

Hillje, Roman (B.Sc.): Regulated Cytidine Deaminase Expression by Improved Doxycycline Inducible Lentiviral Vectors in Human Hematopoiesis.

Stipendien

Kohlscheen, Saskia: Stipendium des PhD Programms Regenerative Sciences.

Geis, Franziska: Stipendium des PhD Programms Regenerative Sciences.

Ackermann, Mania: Stipendium des PhD Programms Regenerative Sciences.

Brenning, Sebastian: Stipendium des PhD Programms Molecular Medicine.

Pfaff, Niels: Reisestipendium für den 18. Kongress der "Deutschen Gesellschaft für Gentherapie (DGGT).

Phaltane, Ruhi: Reisestipendium für den 18. Kongress der "Deutschen Gesellschaft für Gentherapie (DGGT).

Schwarzer, Adrian: Forschungsstipendium der Deutschen José-Carreras Stiftung.

Schott, Juliane: Stipendium des PhD Programms Regenerative Sciences.

Sharma, Neeti: Stipendium des PhD Programms Regenerative Sciences.

Wissenschaftspreise

Galla, Melanie: Travel Award Grant ESGCT.

Galla, Melanie: ESGCT SPP1230 Best Abstract Award on the Topic of "Mechanisms of vector-host interactions".

Ackermann, Mania: Studienpreis der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e.V. für ihre Masterarbeit.

Ackermann, Mania: Mildred-Scheel-Reisestipendien für das XIX Wilsede Meeting „Modern Trends in Human Leukemia & Cancer“.

Brenning, Sebastian: Mildred-Scheel-Reisestipendien für das XIX Wilsede Meeting „Modern Trends in Human Leukemia & Cancer“.

Lachmann, Nico: Reisestipendium für den 18. Kongress der "Deutschen Gesellschaft für Genterapie (DGGT).

Rahman, Shamim: Präsentationspreis EU Netzwerk PERSIST.

Mätzig, Tobias: Reisestipendium für den 18. Kongress der "Deutschen Gesellschaft für Genterapie (DGGT).

Dreyer, Anne-Kathrin: Reisestipendium für den 18. Kongress der "Deutschen Gesellschaft für Genterapie (DGGT).

Thies, Verena: Reisestipendium für den 18. Kongress der "Deutschen Gesellschaft für Genterapie (DGGT).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Baum, Christopher (Prof. Dr. med.): Deputy Editor von Molecular Therapy; Editorial Board von Human Gene Therapy; Gutachter für Journals: Annals of the New York Academy of Sciences, Blood, Cancer Cell, Cancer Gene Therapy, Cell Stem Cells, Current Gene Therapy, Gene Therapy, Human Gene Therapy, Molecular Therapy, Nature Methods, PLoS One, Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Science. Gutachter für Drittmittelgeber: ATIP-Avenir, Deutsche Krebshilfe, DFG, EU, Deutsche Studienstiftung, University of Modena, Wilhelm Sander Stiftung; Vizekoordinator des Exzellenzclusters REBIRTH; Koordinator des PhD Programms Regenerative Sciences; Forschungsdekan der MHH.

Schambach, Axel (PD Dr.med. PhD): Gutachter bei J Biotechnology, Biotechniques, Blood, BMC Biotechnology, Exp Hematol, Gene, Gene Ther, Hum Gene Ther, Hum Gene Ther Methods, J Gene Med, J Gen Virol, Virology, Current Gene Therapy, Cellular Therapy and Transplantation, Haematologica, Applied Microbiology and Biotechnology, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Molecular Therapy, Molecular Therapy - Nucleic Acids, Molecular Pharmaceutics, Expert Opinion for Biological Therapy, Molecular Biology Reports, Annals of Hematology, Nature Protocols und als Gutachter in der Auswahlkommission der Studienstiftung des deutschen Volkes. Mitwirkung in Auswahlkommissionen der PhD Programme und Prüfungskommissionen der HBRS. Associate Editor bei Current Gene Therapy.

Modlich, Ute (PD Dr. Dr.): Gutachter bei den Fachjournalen Genes, Chromosomes and Cancer, Gene Therapy, Haematologica, Molecular Therapy, Molecular Therapy Nucleic Acid, Neoplasia, Platelets;

Gutachter für die DFG; Gutachter für Abstracts der Deutschen Gesellschaft für Genterapie; Betreuerin und Ko-Betreuerin für Studenten im HBRS PhD Programm.

Meyer, Johann (Dr. rer. nat.): Co-Betreuer Tamaryin Godinho (PhD Program in Molecular Medicine); Co-Betreuer Monica Jara-Avaca (PhD Program in Regenerative Sciences)

Schiedlmeier, Bernhard (Dr. rer. nat): Gutachter bei Haematologica, Gutachter für Forschungsanträge des IFB-Tx (MHH); Mitglied des Management Committee der COST Action BM0805 (HOX & TALE Proteins in Development and Disease).

Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat): Mitglied in den Advisory Boards von Regulon Inc. (seit 1997) und CellCA (seit 2008). Reviewer für Förderungen der DFG und des BARD (Israel Binational Agricultural Research and Development Fund) Projekte. Gutachter für Gene Therapy, Journal of Biotechnology, Journal of Molecular Biology, Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology, Molecular and Cellular Biology, Nucleic Acids Research., PLoS Biology, Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Vorlesung und Tutorial im Rahmen des PhD-Program 'Regenerative Sciences' (REBIRTH/HBRS). Masterarbeiten und Promotionen an der MHH und extern (TU Braunschweig, Universität Lausanne).

Li, Zhixiong (PD Dr. med.): Editorial Board von Annals of Hematology und World Journal of Hematology; Gutachter bei den Fachjournalen International Journal of Biomedical Science; Gutachter für Forschungsanträge der DFG.

Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.): Editorial Board der Fachjournale Molecular Therapy, Molecular Therapy Nuclear Acids and Methods, Human Gene Therapy; als Gutachter bei den Fachjournalen Genome Research, Human Gene Therapy, Nature Biotechnology, Nature Methods, Molecular Therapy, Nucleic Acids Research; als Gutachter bei Forschungsanträgen für Deutsche Forschungsgemeinschaft, Wellcome Trust; als Gutachter bei Abstracts für Deutsche Gesellschaft für Genterapie und Europäische Gesellschaft für Gen- und Zelltherapie.

Morgan, Michael (PD Dr. rer.nat): Editorial Review Board von Journal of Hematological Malignancies.

Patente

Schambach, Axel (PD Dr. med. PhD), Baum Christopher (Prof. Dr.) Julia Sürth: Patent Alpharetrovirale Vektoren (USA, EU, Russland)

Klinik für Kardiologie und Angiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Johann Bauersachs

Tel.: 0511/532-3840 • E-Mail: ratic.angelina@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kardiologie.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik liegen in fünf Bereichen, jeweils mit enger Verknüpfung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung:

Mechanismen der kardiovaskulären Reparatur und Regeneration

Wir untersuchen die Funktion und Interaktion gewebsresidenter und rekrutierter Zellpopulationen, einschließlich adulter Stamm- und Progenitorzellen, bei Entzündungs-, Heilungs- und Regenerationsprozessen im kardiovaskulären System. Wir beschäftigen uns u.a. mit den Mechanismen der Angiogenese und Arteriogenese in ischämischen Geweben. Aufbauend auf unseren experimentellen Befunden entwickeln wir nicht-invasive regenerative Therapien für Patienten mit Herzinfarkt. Zudem führen wir derzeit eine Multicenterstudie zur Knochenmarkzelltherapie nach Herzinfarkt durch (DFG-gefördert).

Mechanismen der chronischen Herzmuskelschwäche

In transgenen Mausmodellen analysieren wir Signalwege, die die Anpassungsprozesse des Herzens an physiologische (Schwangerschaft) und pathologische Belastungen (Herzinfarkt, Aortenstenose, dilatative Kardiomyopathie, kardiotoxische Chemotherapie) steuern. Dabei entwickeln wir neue Therapieansätze u.a. für Patientinnen mit schwangerschaftsbedingter Herzmuskelschwäche (Blockade von Prolactin, Therapie mit VEGF bzw. microRNAs). Die Wirksamkeit einer Prolactinblockade untersuchen wir in einer Multicenterstudie in Patientinnen mit schwangerschaftsbedingter Herzmuskelschwäche (BMBF-gefördert).

Herzrhythmusstörungen

Wir beschäftigen uns mit neuen Methoden zur Diagnostik, Risikostratifikation und Therapie von Patienten mit primär elektrischen Erkrankungen wie dem Brugada-Syndrom, dem Long-QT Syndrom, dem Short-QT Syndrom und der catecholaminergen polymorphen Kammertachykardie. Gemeinsam mit der Klinik für HTTG-Chirurgie der MHH untersuchen wir Aspekte der Defibrillatortherapie bei Patienten mit linksventrikulären Unterstützungssystemen. In einem prospektiven Register evaluieren wir den Nutzen einer tragbaren Defibrillatorweste bei Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz.

Biomarker bei Herzinfarkt und Herzmuskelschwäche

Wir arbeiten an der Identifizierung und klinischen Entwicklung innovativer kardiovaskulärer Biomarker. Aktuelle Beispiele sind GDF-15 und FSTL1, welche wir in experimentellen Modellen als stress-induzierte Zytokine identifizieren konnten. Nach Entwicklung entsprechender Immunoassays haben wir beide Biomarker bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gemessen und konnten sie als unabhängige prognostische Marker etablieren. Mit Roche Diagnostics entwickeln wir den GDF-15-Test im Rahmen eines Lizenzvertrags zur Marktreife.

Entzündungsprozesse in der arteriosklerotischen Gefäßwand

Die Arteriosklerose ist eine entzündliche Erkrankung der Blutgefäße und Ursache von Herzinfarkt und Schlaganfall. Wir untersuchen Mechanismen der angeborenen und erworbenen Immunantwort, die ursächlich am Entzündungsprozess der Gefäßwand beteiligt sind. Eine wichtige Rolle spielt hierbei oxidativer Stress, der zur Endotheldysfunktion und Plättchenaktivierung bei Arteriosklerose beiträgt.

Forschungsprojekte

Ein neuer Mechanismus der Verzweigungsbildung wachsender Blutgefäße

Das Wachstum von Blutgefäßen ist ein essentieller Schritt bei der Entstehung der Organe, und ein gut funktionierendes Gefäßsystem ist unabdingbare Voraussetzung für ihre Funktion. Die Mechanismen des Blutgefäßwachstums sind jedoch noch nicht ausreichend verstanden, um das Wachstum gezielt anzuschalten. Daher versuchten wir neue Mechanismen der Blutgefäßneubildung zu finden.

Wachsende Blutgefäße werden von spezialisierten Endothelzellen angeführt („tip cells“), die die Wachstumsrichtung für Endothelzellen im Hintergrund („stalk cells“) angeben. Blutgefäßwachstum wird in der Regel durch den Haupt-Wachstumsfaktor vascular endothelial growth factor (VEGF) initiiert und unterhalten. VEGF induziert in tip cells den Notch-Liganden Dll4, der in benachbarten stalk cells Notch1 aktiviert. Notch1 wiederum vermindert durch Suppression des VEGF-Rezeptors 2 die Empfindlichkeit der stalk cells für VEGF. Daher sind der Ligand Dll4 und der Rezeptor Notch1 die entscheidenden Moleküle, um zu verhindern, dass in VEGF-reichen Umgebungen aus stalk cells tip cells werden. Dies ist notwendig um überschießendes unkontrolliertes Gefäßwachstum zu vermeiden. Dieses Modell erklärt jedoch nur, wie tip cell-Entstehung aus stalk cells unterdrückt wird; unklar war, wie tip cells initial überhaupt entstehen. Wir vermuteten, dass ein stochastisches Modell („zufällige“ Entstehung von tip cells im Zellverbund) zu ungewiss ist, und dass ein solch bedeutender Prozess biologisch streng kontrolliert sein müsste. Um dies zu prüfen untersuchten wir Mäuse, die eine Defizienz an Delta-like 1 (Dll1), einem weiteren Notch-Liganden, aufwiesen.

Mäuse werden blind geboren und das Blutgefäßnetzwerk in der Netzhaut entsteht komplett neu. Dies eröffnet die Möglichkeit, das wachsende Netzwerk detailliert zu studieren. In diesem experimentellen Modell verglichen wir Dll1-defiziente Mäuse mit Wildtyp-Geschwistertieren und fanden, dass in Dll1-defizienten Tieren die Zahl der tip cells deutlich reduziert ist (Abb. 1a), jedoch interessanterweise die primäre Wachstumsgeschwindigkeit des Endothelzellverbunds durch Dll1-Defizienz nicht eingeschränkt war (Abb. 1b).

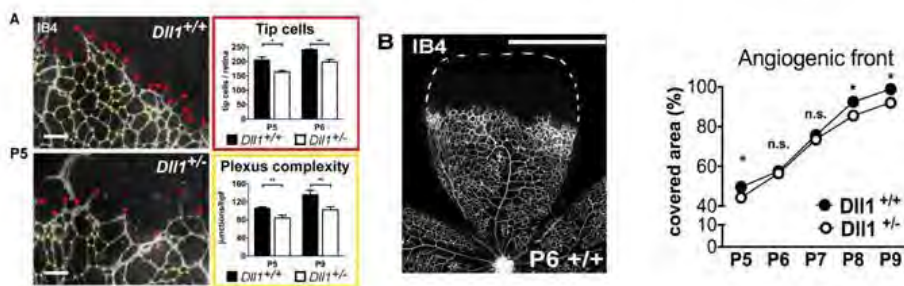


Abb. 1: Dll1-Defizienz reduziert die Anzahl von tip cells, aber nicht die Wachstumsgeschwindigkeit. Am Tag 5 nach der Geburt ist die Anzahl der tip cells (rot) und der Verzweigungspunkte (gelb) stark reduziert (A). Die Wachstumsgeschwindigkeit selbst (B) bleibt jedoch unbeeinflusst. Angiogenic front = von tip cells dominierter fortwachsender Rand des Endothelzellverbunds (rote Punkte in A).

Dies sprach dafür, dass Dll1 in die Entstehung von tip cells involviert ist. Während des initialen Wachstums auf der Netzhautoberfläche war Dll1 dort zu finden, wo noch keine Gefäße vorhanden waren, und zwar immer in der Nähe der tip cells, die mit langen Zellausläufern Kontakt mit Dll1-positiven Zellen im nicht vaskularisierten Teil der Netzhaut suchten.

Nachdem die Oberfläche der Netzhaut voll bewachsen war, kam es zu einem erneuten Aussprossen von Gefäßen in die Tiefe der Netzhaut; es bildete sich also eine dritte Dimension des Netzwerks aus. Interessanterweise fand sich kurz vor dem Beginn des Aussprossens in die Tiefe eine punktuelle Dll1-Induktion unterhalb des Gefäßes - dort wo die Sprossung in die Tiefe beginnt (Abb. 2a), nicht jedoch in den Blutgefäßen selbst. Dieses vertikale Aussprossen erforderte

eine erneute Bildung von tip cells, da es von stalk cells ausging, und war in Dll1-defizienten Tieren erheblich gestört: Das Wachstum in die Tiefe war im Vergleich zu Wildtypen stark reduziert und verkümmert (Abb. 2b).

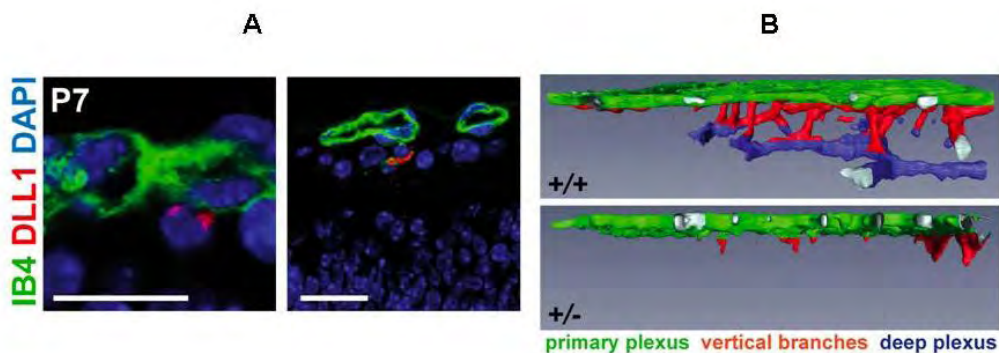


Abb. 2: Neubildung einer dritten Dimension im Gefäßnetz. Ab Tag 7 nach der Geburt beginnen sich tip cells im Gefäßnetz zu bilden, die vertikal in die Netzhaut hineinwachsen. Dll1-Expression findet sich interessanterweise kurz vor dem Aussprossen direkt unter den Gefäßen, von denen das Tiefwachstum ausgeht (A). Dieser Prozess ist in Dll1-defizienten Mäusen erheblich gestört (B).

Um zu untersuchen, welchen Einfluss der Kontakt von Dll1 mit Endothelzellen hat, kultivierten wir Endothelzellen auf Notch-Liganden, um den im Gewebe beobachteten Kontakt zwischen Ligand und Zelle zu simulieren. Dll1 bewirkte im Vergleich zu Kontrollen eine starke Induktion des prototypischen tip cell Markers Dll4 sowie von VEGF-Rezeptor 3 und Ephrin-B2, zwei Molekülen, die selbst eine essentielle Rolle in der Funktion von tip cells spielen. Dies weist darauf hin, dass Dll1 in der Lage ist, aktiv tip cells zu induzieren. Die endotheliale Netzwerkbildung in vitro wurde durch hinzugegebenes Dll1 im Vergleich zu Kontrollen deutlich verstärkt, wohingegen Dll4 die Netzwerkbildung hemmte, passend zu bisherigen Erkenntnissen, dass Dll4 durch Notch-Aktivierung in Endothelzellen tip cell Bildung unterdrückt.

Zusammenfassend konnten wir den Notch-Liganden Dll1 als einen kritischen Regulator in der Initiierung der Angiogenese und der Regulation von tip und stalk cells identifizieren. Wir hoffen, dass wir aus diesen Erkenntnissen eine neue und effektive Therapie für ischämische Erkrankungen entwickeln können.

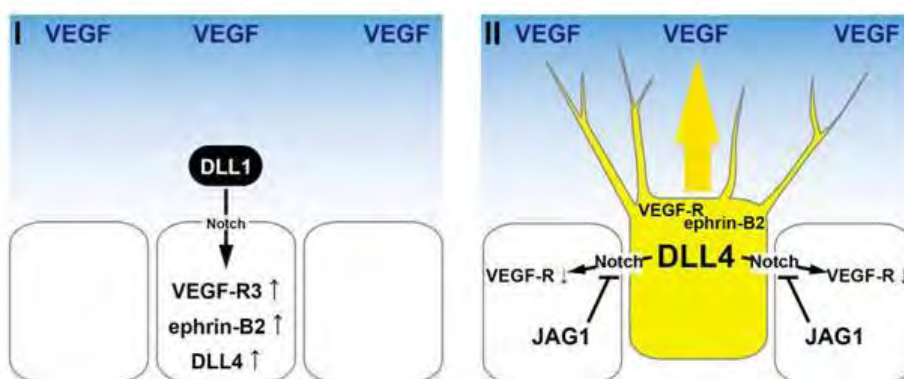


Abb. 3:

Napp LC, Augustynik M, Paesler F, Krishnasamy K, Woiterski J, Limbourg A, Bauersachs J, Drexler H, Le Noble F, Limbourg FP. Extrinsic Notch ligand Delta-like 1 regulates tip cell selection and vascular branching morphogenesis. Circ Res. 2012 Feb 17;110(4):530-5.

■ Projektleitung: Dr. med. L. Christian Napp (napp.christian@mh-hannover.de) & Prof. Dr. med. F. P. Limbourg.; Förderung: REBIRTH (JRG Regenerative Agents) & DFG KFO 136

Weitere Forschungsprojekte

Effects of Rho kinase inhibition on infarct healing and endothelial progenitor cells after coronary artery ligation

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Pentaerythrityl tetranitrate (PETN) after experimental myocardial infarction: Effect on left ventricular healing and remodeling, oxidative stress and molecular alterations including microRNA signature

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Platelet activation and vascular dysfunction in congestive heart failure. Therapeutic value of the novel oral factor X antagonist rivaroxaban

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Mechanisms of improved early healing after experimental myocardial infarction by immediate Eplerenone treatment - focus on mobilization and accumulation of monocyte subsets and microRNAs

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Vorbereitung eines neuen SFB/Transregio

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), HTTG-Chirurgie; Förderung: Nds. MWK, VW VORAB (ZN2683)

Randomisierte EVALuation der Effekte von Anacetrapib durch Lipidveränderung (REVEAL)

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Funktionelle Rolle der MAP-Kinase aktivierten Proteinkinase-2 (MK2) beim vaskulären Remodelling und der endothelialen Regeneration nach Gefäßverletzung

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchungen zur vasoprotektiven und vasoregenerativen Wirkung von Digitoxin in vivo

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung F/05/10

Rolle der MK2 in der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion und Kardiomyopathie bei Typ 2 Diabetes mellitus

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Funktionelle Rolle der MK2 bei der alterungsbedingten endothelialen und kardialen Dysfunktion

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Cardiogoniometry zur Ischämiediagnostik im Vergleich zum Kardio-MR

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Rolle von Toll-like Rezeptoren bei der postnatalen Arteriogenese

■ Projektleitung: Grote, Karsten (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (NMWK), ZN2644

Bedeutung des Kapillarendothels für die myokardiale Adaptation: Transkriptionelle Regulationsmechanismen und Identifizierung kardioprotektiver Faktoren

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Molкетин, Jeff (Prof. Dr.), Cincinnati Children's Hospital, USA; Potter, Steve (Prof. Dr.), Cincinnati Children's Hospital, USA; Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.), MHH; Förderung: DFG, KFO 136, He 3658/3-1

Die Bedeutung von GATA Faktoren für die myokardiale Regeneration

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Rebirth, Junior Research Group Cardiovascular Cell Therapy

Kardiale Kachexie - Bedeutung von Myostatin als Biomarker und Identifizierung neuer krankheitsspezifischer Mediatoren aus dem Skelettmuskel

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung; Projekt: F/40/10

Bedeutung des endothelialen Transkriptionsfaktor GATA2 für die parakrine Regulation der Herzfunktion und die Entstehung myokardialer Hypertrophie

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/5-1

Venia Legendi Molekulare Kardiologie, Heisenbergprofessur

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/6-1

REBIRTH active

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner Denise (PhD); Förderung: CORTISS

Analyse des Einflusses einer gestörten kardiomyozytären gp130 Signalkaskaden auf die Funktion myeloischer Zellen in Inflammationsprozessen bei ischämischen Kardiomyopathien

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG Hi 842/8-1

Myocardial Remodelling and Regeneration

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence REBIRTH II

Analyse von protektiven Mechanismen zum Schutz des Myokards bei cardiotoxischer Chemotherapie in der Krebstherapie

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Fondation Leduq

Untersuchungen zur Rolle des 16-kDa-Prolaktin in der myokardialen Pathophysiologie

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG Hi 842/4-1

Rolle von STAT3 für die kardiale Hypertrophie nach Druckbelastung oder neurohumoraler Stimulation mit Fokus auf der Funktion und Regulation des Sialoms in adaptativen, inflammatorischen und regenerativen Prozessen des Myokards

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), Zelluläre Chemie; Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG, KFO 136, Ge 801/9-1

Bedeutung STAT3-abhängiger posttranskriptioneller Regulationsmechanismen für Adaptations- und Regenerationsprozesse am Myokard

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG, KFO 136, Hi 842/5-1

Adaptive and Maladaptive Signaling in Cardiac Growth and Regeneration: Transcriptional circuits for cardiac adaptation

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Fondation Leducq

Rolle pro-angiogenetischer Faktoren für die myokardiale Regeneration nach Infarkt

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Fondation Leducq

Postpartum Kardiomyopathie: Internationales Register zur Erforschung von Ursachen und neue Therapieansätze

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Sliwa, Karen (Prof. Dr.), Chris-Hani-Baragwanath Hospital, University of the Witwatersrand, Johannesburg, Südafrika; Förderung: Fondation Leducq, Joint Research Grant NRF/DFG, DFG Hi 842/6-1

Peripartum Kardiomyopathie (Multizentrische klinische Studie zur Wirksamkeit von Bromocriptin auf die linksventrikuläre Herzfunktion bei Frauen mit Schwangerschaftsherzschwäche)

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.), Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/DFG Joint Programme "Clinical Trials" Full Application No. 16

Bedeutung von microRNAs als Biomarker und therapeutische Targets der PPCM

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Fondation Leducq

Bedeutung der atypischen Proteinkinasen C für postnatales Wachstum und Hypertrophie des Herzens

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG

Protektive und immunmodulatorische Funktion von GDF-15 bei viraler Myokarditis

■ Projektleitung: Kempf, Tibor (PD Dr. med.); Förderung: DFG; KE 1748/1-1

Iron homeostasis in ischemic heart disease

■ Projektleitung: Kempf, Tibor (Priv.-Doz. Dr. med.) und Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Chevion, Mordechai (Prof. Dr.), The Hebrew University of Jerusalem; Förderung: German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development

Koordination von hämodynamischen Signalen und Arteriogenese durch MK2

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Priv.-Doz. Dr. med.), Bavendiek, Udo (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Cluster of Excellence Rebirth

Regulation von Regeneration und Inflammation durch Makrophagen

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Priv.-Doz. Dr. med.); Kooperationspartner: Adams, Ralph H. (Prof. Dr.), Abt. Gewe-bebiologie und Morphogenese, Max-Planck-Institute für molekulare Biomedizin, Münster; Förderung: DFG, Cluster of Excellence Rebirth, Junior Research Group Regenerative Agents

Die Rolle von Notch im Gefäßsystem für die kardiale Homöostase

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: DFG, KFO 136

Identification of novel postnatal stem cell populations using genetic reporter technology

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Cluster of Excellence Rebirth, Junior Research Group Regenerative Agents

Inzidenz und klinische Relevanz langsamer Kammertachykardien bei Herzinsuffizienzpatienten mit primärprophylaktischer ICD-Implantation

■ Projektleitung: Lüsebrink, Ulrich (Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Rolle der MAP-Kinase aktivierten Proteinkinase-2 (MK2) für Angiogenese und arterielle Entwicklung

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Bavendiek, Udo (Priv.-Doz. Dr. med.)

Unterschiedliche Effekte von Makrophagen-Subsets auf vaskuläre Regenerationsprozesse: Die Rolle von Autotaxin in postnataler Arteriogenese

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.); Förderung: HiLF MHH

Evaluation der Autotaxin-Aktivität im Serum als Biomarker kardiovaskulärer Erkrankungen

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.)

Internationales Takotsubo-Register

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.), Studienleitung: C. Templin (PD Dr. med.)/T. Lüscher (Prof. Dr. med.), Universitätsspital Zürich

miRNAs als Biomarker der Takotsubo-Kardiomyopathie

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.), Studienleitung: C. Templin (PD Dr. med.), Universitätsspital Zürich

DISCOVERY: Diagnostic Data Influence on Disease Management and Relation of Genetic Polymorphisms to Ventricular Tachy-Arrhythmia in ICD Patients

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Monitoring of Fluid Status in Heart Failure Patients by Intrathoracic Impedance Measurement (HomeCare II)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Influence of Home Monitoring on the Clinical Status of Heart Failure Patients with an Impaired Left Ventricular Function (IN-TIME)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

LION Homemonitoring Register

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

OPTILINK-HF

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

SPIRIT-ICD: Survival of Patients with Primary Prophylactic ICD Indication Provided with Intensified Care after 1st Therapy

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Lumax 740 PME/Masterstudie

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Monitor-ICD: Homemonitoring bei ICD-Patienten

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Multicenter Automatic Defibrillator Implantation trial: Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Clinical Evaluation of the Sonr atrial lead in paradymRF Device ITS05

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Insight(XT): Indications for Diagnosis, Arrhythmia and Monitoring of RevealXT

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Perikarderguss und Perikarditis nach interventioneller Kryoballon-Pulmonalvenenisolation

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Barostim Neo System in the Treatment of Heart Failure

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Messung des Effekts der kardialen Resynchronisationstherapie auf psycho-kognitive Funktionen bei Patienten mit Herzinsuffizienz

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Evaluierung innovativer Biomarker zur Verbesserung der Risikostratifizierung und Patientenselektion in der ICD Therapie (BIOMARKER-ICD)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Prospektive Untersuchung zur Bedeutung von Biomarkern und Lebensqualität und Depression bei ICD Patienten im hohen Lebensalter

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

INcrease of VAgal TonE in Heart Failure (InnovateHF)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Selected Site Pacing to Avoid Phrenic Nerve Stimulation in Cardiac Resynchronisation Patients with Quadripolar Leads (EffaceQ)

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

LumaxDX Evaluation

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

BioDetect II Study

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Rivaroxaban bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. ATLAS-TIMI-51-Studie

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Langzeitvergleich der Effektivität der Kombination aus Ezetimib und Simvastatin vs. Simvastatin alleine bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. IMPROVE-IT-Studie

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Langzeitbeobachtung von Behandlung mit Gerinnungshemmern nach akutem Koronarsyndrom (EPICOR)

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Darapladib bei akutem Koronarsyndrom (Solid-TIMI-52).

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Vergleich zwischen der Anwendung von Prasugrel zum Zeitpunkt einer perkutanen Koronarintervention (PCI) und der Anwendung als Vorbehandlung zum Zeitpunkt der Diagnose bei Patienten mit Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (ACCOAST)

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Eine 30-tägige, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-IV Studie mit parallelen Gruppen zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer vor der Krankenhauseinweisung im Vergleich zu einer im Krankenhaus begonnenen Therapie mit Ticagrelor bei STEMI Patienten mit geplanter PCI (ATLANTIC)

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Evaluierung realer klinischer Anwendungsergebnisse des Koronarstentsystems PROMUSTMElementTM in der routinemäßigen klinischen Anwendung an einem unselektierten Patientenkollektiv (PE-Prove)

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

gp130-abhängige Akute Phase Reaktion: Innovative Therapieansätze zur Prävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 566/3, Teilprojekt B9

Adalimumab in atherosclerosis: Targeting myeloid cells as the intersection between RA-progression and atherosclerotic plaque development

■ Projektleitung: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Einsatz von bioaktiven, selbst-montierenden Nanofibers in der vaskulären Regeneration ischämischer Gewebe

■ Projektleitung: Tongers, Jörn (Dr. med.); Kooperationspartner: Losordo, Douglas W. (Prof. Dr.), Feinberg Cardiovascular Research Institute; Stupp, Samuel I. (Prof. Dr.), Institute for BioNanotechnology in Medicine, Northwestern University, Chicago; Förderung: Ernest-Solvay Stiftung; Förderung: Ernest-Solvay Stiftung

Therapeutische Bionanomaterialien für die Reparatur von ischämischem Gewebe

■ Projektleitung: Tongers, Jörn (Dr. med.); Förderung: KFO 136

Prospektive Untersuchung zur Versorgungspraxis, Eignung und Evaluation von Risikoprädiktoren bei Patienten mit Indikation für eine tragbare Defibrillatorweste (GoVest)

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

BioMonitor Master Study

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

ACCESS-EUROPA Anwendungsbeobachtung interventionelle Mitralklappenrekonstruktion (MitraClip-System)

■ Projektleitung: Widder, Julian (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

BRAVO 2/3 Effect of BivaliRudin on Aortic Valve Intervention Outcomes 2/3 (BRAVO 2/3)

■ Projektleitung: Widder, Julian (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Rolle des Multidrug Resistance Associated Protein 1 (MRP1) für die Endothelfunktion bei Diabetes

■ Projektleitung: Widder, Julian (Priv.-Doz. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Rolle von Fibroblast Growth Factor 9 und Dickkopf Homolog 1 für Anpassungsvorgänge nach Myokardinfarkt

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, KFO136, Wo 552/5-1

Funktion und therapeutisches Potenzial von drei neu identifizierten sezernierten Proteinen (expressed sequence tags) bei der Wundheilung nach Herzinfarkt

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Wo 552/9-1

SULF1, SULF2 und PODNL1 als multifunktionale Mediatoren der entzündlichen Wundheilung nach Herzinfarkt

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Wo552/10-1

Non-invasive strategies for myocardial regeneration

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Exzellenzcluster REBIRTH-2

GDF-15 als Biomarker bei kardiovaskulären Erkrankungen und Definition möglicher Indikationsgebiete

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, BioChancePlus

Entwicklung eines GDF-15 Assays

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Adaptive and Maladaptive Signaling in Cardiac Growth and Regeneration: Transcriptional circuits for cardiac adaptation

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Fondation Leducq

BOOST II Klinische Studie

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Dr 148/13-1

Biomarkers for Enhanced Risk Assessment in Acute Coronary Syndrome: a Prospective Registry

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Characterization of biomarkers in cardiovascular risk

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Evaluation of novel mechanisms of action in a mouse model of myocardial infarction

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Characterisation of the therapeutic potential of secretome peptides in the LAD mouse model

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

Einfluss von POL5551 auf die Infarktheilung in Mäusen

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Spende; Industriemittel

Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe (BiomarCaRE)

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: European Commission; EU FP7 Program

The effect of intracoronary reinfusion of bone marrow-derived mononuclear cells (BM-MNC) on all cause mortality in acute myocardial infarction (BAMI)

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: European Commission; EU FP7 Program

Originalpublikationen

Bauersachs J. miR-21: a central regulator of fibrosis not only in the broken heart. *Cardiovasc Res*; 2012;96(2):227-9; discussion 230-3

ity in Difficult-to-Control Hypertensive Patients: Prospective Case Series. *Hypertension*; 2012;60(6):1485-1490

Blauwet LA, Libhaber E, Forster O, Tibazarwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Predictors of outcome in 176 South African patients with peripartum cardiomyopathy. *Heart*; 2013;99(5):308-313

Duncker D, Oswald H, Gardiwal A, Lüsebrink U, König T, Schreyer H, Klein G. Stable Cystatin C Serum Levels Confirm Normal Renal Function in Patients With Dronedarone-Associated Increase in Serum Creatinine. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*; 2013;18(2):109-112

Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, Menne J, Klein G, Bauersachs J, Haller H, Sweep FC, Diedrich A, Jordan J, Tank J. Catheter-Based Renal Nerve Ablation and Centrally Generated Sympathetic Acti-

Eggers KM, Kempf T, Lind L, Sundström J, Wallentin L, Wollert KC, Siegbahn A. Relations of growth-differentiation factor-15 to biomarkers reflecting vascular pathologies in a population-based

- sample of elderly subjects. *Scand J Clin Lab Invest*; 2012;72(1):45-51
- Flierl U, Fraccarollo D, Lausenmeyer E, Rosenstock T, Schulz C, Massberg S, Bauersachs J, Schäfer A. Fractalkine activates a signal transduction pathway similar to P2Y12 and is associated with impaired clopidogrel responsiveness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 2012;32(8):1832-1840
- Grothusen C, Schuett H, Hillmer A, Lumpe S, Grote K, Ballmaier M, Bleich A, Glage S, Tietge UJ, Luchtefeld M, Schieffer B. Role of suppressor of cytokine signaling-1 in murine atherosclerosis. *PLoS One*; 2012;7(12):e51608
- Güder G, Rutten FH, Brenner S, Angermann CE, Berliner D, Ertl G, Jany B, Lammers JW, Hoes AW, Störk S. The impact of heart failure on the classification of COPD severity. *J Card Fail*; 2012;18(8):637-644
- Haghikia A, Haghikia A, Hellwig K, Baraniskin A, Holzmann A, Decard BF, Thum T, Gold R. Regulated microRNAs in the CSF of patients with multiple sclerosis: A case-control study. *Neurology*; 2012;79(22):2166-2170
- Heineke J. Wag the dog: how endothelial cells regulate cardiomyocyte growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 2012;32(3):545-547
- Hilfiker-Kleiner D, Struman I, Hoch M, Podewski E, Sliwa K. 16-kDa prolactin and bromocriptine in postpartum cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep*; 2012;9(3):174-182
- Ho JE, Mahajan A, Chen MH, Larson MG, McCabe EL, Ghorbani A, Cheng S, Johnson AD, Lindgren CM, Kempf T, Lind L, Ingelsson E, Vasan RS, Januzzi J, Wollert KC, Morris AP, Wang TJ. Clinical and genetic correlates of growth differentiation factor 15 in the community. *Clin Chem*; 2012;58(11):1582-1591
- Hofmann U, Beyersdorf N, Weirather J, Podolskaya A, Bauersachs J, Ertl G, Kerkau T, Frantz S. Activation of CD4+ T lymphocytes improves wound healing and survival after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation*; 2012;125(13):1652-1663
- Jagielska J, Kapopara PR, Salguero G, Scherr M, Schutt H, Grote K, Schieffer B, Bavendiek U. Interleukin-1 assembles a proangiogenic signaling module consisting of caveolin-1, tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, p38-mitogen-activated protein kinase (MAPK), and MAPK-activated protein kinase 2 in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 2012;32(5):1280-1288
- Jazbutyte V, Fiedler J, Kneitz S, Galuppo P, Just A, Holzmann A, Bauersachs J, Thum T. MicroRNA-22 increases senescence and activates cardiac fibroblasts in the aging heart. *Age (Dordr)*; 2012;DOI: 10.1007/s11357-012-9407-9
- Jujo K, Ii M, Sekiguchi H, Klyachko E, Misener S, Tanaka T, Tongers J, Roncalli J, Renault MA, Thorne T, Ito A, Clarke T, Kamide C, Tsurumi Y, Hagiwara N, Qin G, Asahi M, Losordo DW. CX-C-chemokine Receptor 4 Antagonist AMD3100 Promotes Cardiac Functional Recovery After Ischemia/Reperfusion Injury via Endothelial Nitric Oxide Synthase-Dependent Mechanism. *Circulation*; 2013;127(1):63-73
- Kempf T, Guba-Quint A, Torgerson J, Magnone MC, Haefliger C, Bobadilla M, Wollert KC. Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese non-diabetic individuals: results from the XENDOS trial. *Eur J Endocrinol*; 2012;167(5):671-678
- Lindner D, Hilbrandt M, Marggraf K, Becher PM, Hilfiker-Kleiner D, Klingel K, Pauschinger M, Schultheiss HP, Tschöpe C, Westermann D. Protective Function of STAT3 in CVB3-Induced Myocarditis. *Cardiol Res Pract*; 2012;2012:437623
- Lorenzen JM, Dietrich B, Fiedler J, Jazbutyte V, Fleissner F, Karpinski N, Weidemann F, Wanner C, Asan E, Caprio M, Ertl G, Bauersachs J, Thum T. Pathologic endothelial response and impaired function of circulating angiogenic cells in patients with Fabry disease. *Basic Res Cardiol*; 2013;108(1):311
- Luesebrink U, Fischer D, Gezgin F, Duncker D, Koenig T, Oswald H, Klein G, Gardiwal A. Ablation of typical right atrial flutter in patients with pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ*; 2012;21(11):695-699
- Moss AJ, Schuger C, Beck CA, Brown MW, Cannom DS, Daubert JP, Estes NA 3rd, Greenberg H, Hall WJ, Huang DT, Kautzner J, Klein H, McNitt S, Olshansky B, Shoda M, Wilber D, Zareba W, MADIT-RIT Trial Investigators. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*; 2012;367(24):2275-2283
- Müller M, Celik S, Biener M, Vafaie M, Schwoebel K, Wollert KC, Januzzi JL, Katus HA, Giannitsis E. Diagnostic and prognostic performance of a novel high-sensitivity cardiac troponin T assay compared to a contemporary sensitive cardiac troponin I assay in patients with acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol*; 2012;101(10):837-845
- Napp LC, Augustynik M, Paesler F, Krishnasamy K, Woiterski J, Limbourg A, Bauersachs J, Drexler H, Le Noble F, Limbourg FP. Extrinsic Notch ligand Delta-like 1 regulates tip cell selection and vascular branching morphogenesis. *Circ Res*; 2012;110(4):530-535
- Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoepfer MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*; 2012;DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024
- Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L, Hacker MR, Rhee JS, Mitchell J, Mahmood F, Hess P, Farrell C, Koulisis N, Khankin EV, Burke SD, Tudorache I, Bauersachs J, del Monte F, Hilfiker-Kleiner D, Karumanchi SA, Arany Z. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*; 2012;485(7398):333-338
- Schäfer A. Breaking resistance: is there still a reason for clopidogrel in acute STEMI?: editorial to: „prasugrel versus high dose clopidogrel to overcome early high on clopidogrel platelet reactivity in patients with ST elevation myocardial infarction“ by D. Alexopoulos et al. *Cardiovasc Drugs Ther*; 2012;26(5):365-366
- Stolla M, Pelisek J, von Brühl ML, Schäfer A, Barocke V, Heider P, Lorenz M, Tirniceriu A, Steinhart A, Bauersachs J, Bray PF, Massberg S, Schulz C. Fractalkine is expressed in early and advanced atherosclerotic lesions and supports monocyte recruitment via CX3CR1. *PLoS One*; 2012;7(8):e43572

Tutarel O, Denecke A, Bode-Boger SM, Martens-Lobenhoffer J, Lovric S, Bauersachs J, Schieffer B, Westhoff-Bleck M, Kielstein JT. Asymmetrical Dimethylarginine - More Sensitive than NT-proBNP to Diagnose Heart Failure in Adults with Congenital Heart Disease. *PLoS One*; 2012;7(3):e33795

Tutarel O, Golla P, Beutel G, Bauersachs J, David S, Schmidt BM, Lichtinghagen R, Kielstein JT. Therapeutic plasma exchange decreases levels of routinely used cardiac and inflammatory biomarkers. *PLoS One*; 2012;7(6):e38573

Ucar A, Gupta SK, Fiedler J, Eriki E, Kardasinski M, Batkai S, Dangwal S, Kumarwamy R, Bang C, Holzmann A, Remke J, Caprio M, Jentsch C, Engelhardt S, Geisendorf S, Glas C, Hofmann TG, Nessling M, Richter K, Schiffer M, Carrier L, Napp LC, Bauersachs J, Chowdhury K, Thum T. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy. *Nat Commun*; 2012;3:1078

Walenta K, Schwarz V, Schirmer SH, Kindermann I, Friedrich EB, Solomayer EF, Sliwa K, Labidi S, Hilfiker-Kleiner D, Bohm M. Circulating microparticles as indicators of peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J*; 2012;33(12):1469-1479

Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, Ho JE, Fradley MG, Ghorbani A, Xanthakis V, Kempf T, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS, Januzzi JL. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the framingham heart study. *Circulation*; 2012;126(13):1596-1604

Westhaus S, Bankwitz D, Ernst S, Rohrmann K, Wappler I, Agne C, Luchtefeld M, Schieffer B, Sarrazin C, Manns MP, Pietschmann T, Ciesek S, von Hahn T. Characterization of the inhibition of hepatitis C virus entry by in vitro generated and patient derived oxidized low density lipoprotein. *Hepatology*; 2012;DOI: 10.1002/hep.26190

Widera C, Giannitsis E, Kempf T, Korf-Klingebiel M, Fiedler B, Sharma S, Katus HA, Asaumi Y, Shimano M, Walsh K, Wollert KC. Identification of follistatin-like 1 by expression cloning as an activator of the growth differentiation factor 15 gene and a prognostic biomarker in acute coronary syndrome. *Clin Chem*; 2012;58(8):1233-1241

Widera C, Pencina MJ, Meisner A, Kempf T, Bethmann K, Marquardt I, Katus HA, Giannitsis E, Wollert KC. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J*; 2012;33(9):1095-1104

Wolf C, Lorenzen JM, Stein S, Tsikas D, Störk S, Weidemann F, Ertl G, Anker SD, Bauersachs J, Thum T. Urinary asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a predictor of mortality risk in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*; 2012;156(3):289-294

Yndestad A, Finsen AV, Ueland T, Husberg C, Dahl CP, Oie E, Vinge LE, Sjaastad I, Sandanger O, Ranheim T, Dickstein K, Kjekshus J, Damas JK, Fiane AE, Hilfiker-Kleiner D, Lipp M, Gullestad L, Christensen G, Aukrust P. The homeostatic chemokine CCL21 predicts mortality and may play a pathogenic role in heart failure. *PLoS One*; 2012;7(3):e33038

Zwadlo C, Borlak J. Dihydrotestosterone-a culprit in left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*; 2012;155(3):452-456

Übersichtsarbeiten

Berliner D, Bauersachs J. Herzinsuffizienz im Alter. *Geriatric-Report*; 2012;7(4):16-18

Flierl U, Schäfer A. Fractalkine-a local inflammatory marker aggravating platelet activation at the vulnerable plaque. *Thromb Haemost*; 2012;108(3):457-463

Fraccarollo D, Bauersachs J. Cardiomyocyte mineralocorticoid receptor function post myocardial infarction. *Trends Cardiovasc Med*; 2011;21(2):42-47

Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J. Novel therapeutic approaches to post-infarction remodelling. *Cardiovasc Res*; 2012;94(2):293-303

Galuppo P, Bauersachs J. Mineralocorticoid receptor activation in myocardial infarction and failure: recent advances. *Eur J Clin Invest*; 2012;42(10):1112-1120

Kempf T, Zarbock A, Vestweber D, Wollert KC. Anti-inflammatory mechanisms and therapeutic opportunities in myocardial infarct healing. *J Mol Med (Berl)*; 2012;90(4):361-369

Scharf G, Heineke J. Finding good biomarkers for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*; 2012;3(3):145-148

Schieffer B, Luchtefeld M. Emerging role of chemokine receptor 7 in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*; 2011;21(8):211-216

Veltmann C, Oswald H, Bauersachs J. Das Brugada-Syndrom. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*; 2012;23(3):225-230

Wollert KC, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: an update. *Curr Heart Fail Rep*; 2012;9(4):337-345

Wolpert C, Veltmann C, Schimpf R, Borggreffe M, Herrera-Siklody C, Parade U, Strotmann C, Rub N. Short-QT-Syndrom. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*; 2012;23(3):220-224

Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P, Bauersachs J, McMurray JJ, Swedberg K, Struthers AD, Voors AA, Ruilope LM, Bakris GL, O'Connor CM, Gheorghide M, Mentz RJ, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Beygui F, Filippatos GS, Masy ZA, Pathak A, Pina IL, Sabbah HN, Sica DA, Tavazzi L, Pitt B. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. *Eur Heart J*; 2012;33(22):2782-2795

Zarbock A, Kempf T, Wollert KC, Vestweber D. Leukocyte integrin activation and deactivation: novel mechanisms of balancing inflammation. *J Mol Med (Berl)*; 2012;90(4):353-359

Buchbeiträge, Monografien

Bauersachs J. Pharmakologie der Aldosteron-Inhibitoren. In: Willenbrock R, Bauersachs J, Philipp S [Hrsg.]: Aldosteron und Mineralokortikoid-Rezeptor-Blockade - Aktuelle Aspekte. 2., neubearb. Aufl. Bremen: UNI-MED, 2012. S. 28-37

Wollert KC. Cell therapy trials in patients with coronary heart disease. In: Engel FB [Hrsg.]: Heart regeneration: stem cells and beyond. Singapore: World Scientific Publishing Company, 2012. S. 345-367

Zwadlo C, Grothusen C, Schieffer B. Nocturia and Heart Disease. In: Oelke M [Hrsg.]: Current Diagnosis and Treatment of Nocturia. Bremen: UNI-Med, 2012. S. 35-44

Herausgeberschaften

Willenbrock R, Bauersachs J, Philipp S [Hrsg.]: Aldosteron und Mineralokortikoid-Rezeptor-Blockade - Aktuelle Aspekte. 2. neu bearb. Aufl. Bremen: UNI-Med, 2012. S. 88 S.

Abstracts

2012 wurden 33 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Gardiwal, Ajmal (PD Dr. med.): Inzidenz ventrikulärer Arrhythmien bei linksventrikulärer Dysfunktion und die Beeinflussung durch QRS-Breite und ventrikuläre Stimulation.

Luchtefeld, Maren (PD Dr. rer. nat.): Identifizierung pro-atherosklerotischer Faktoren und Zellen in der Atherogenese als potentielle Ziele therapeutischer Interventionen.

Promotionen

Allhoff, Tim (Dr. med.): Growth-Differentiation Factor-15 zur Risikotratifizierung und individuellen Therapieentscheidung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom.

Heinemann, Mariko Rika (Dr. med.): Effekt einer HDL-Cholesterin steigernden Therapie mit Nikotinsäure auf die Endothelfunktion und vaskulären oxidativen Stress bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und metabolischem Syndrom.

Hoch, Melanie (Dr. rer. nat.): Cardiac STAT3 controls paracrine mechanisms regulating myocardial vasculogenesis and inflammation with regard to healing and regeneration.

Höfner, Nele-Katelin (Dr. med.): Die Rolle der s PLA 2 Typ IIA in der Angiotensin II vermittelten LDL-Oxidation.

Krämer, Kirsten (Dr. med.): Signifikante Reduktion der Stromdichte des Kaliumkanals I Kslow in Muscle LIM Protein-defizienten Mäusen.

Saghafian, Maryam (PhD): Control of cardiac homeostasis and function by microvascular Notch signalling.

Schultz-Wildelau, Claudia (Dr. med.): Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und implantiertem nicht-pulsatilem linksventrikulärem Unterstützungssystem sowie implantiertem Defibrillator.

Tallone, Ezequiel Marcelo (Dr. med.): Einfluss der systolischen und diastolischen Funktion des Systemventrikels auf die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und das natriuretische Peptid (NT-proBNP) bei erwachsenen Patienten mit korrigierter Transposition der großen Arterien durch eine Mustard-Operation.

Tapken, Heike (Dr. med.): Growth-Differentiation Factor-15 als kardiovaskulärer Biomarker in der älteren Normalbevölkerung und bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Master

Gorst, Irina (M.Sc.): Einfluss gestörter kardiomyozytärer gp130-Signalkaskaden auf die kardiale Inflammation nach Infarkt.

Bachelor

Sorokin, Olga (B.Sc. Med. Dokumentation): Konzeption und Implementierung der Software secuTrial(R) für das peripartale Kardiomyopathie Register.

Stipendien

Marquardt, K.-T.: Klaus Muhrmann Studienförderwerk, Stiftung der Deutschen Wirtschaft.

Menon, A.: REBIRTH PhD-Program Regenerative Sciences.

Napp, L. C. (Dr. med.): HiLF-Stipendium "Divergent effects of macrophage subsets on vascular regeneration - role of autotoxin in postnatal arteriogenesis".

Wissenschaftspreise

Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.): Bernard and Joan Marshall Distinguished Investigator Award, British Society for Cardiovascular Research (BSCR), Belfast 2012.

Ricke-Hoch, M. (Dr. med.): 1. Platz Basic Science Posterpreis, DGK Herbsttagung 2012.

Ricke-Hoch, M. (Dr. med.): Promotionspreis der Medizinischen Hochschule Hannover.

Widera, C. (Dr. med.): Promotionspreis der Medizinischen Hochschule Hannover.

Auszeichnungen

Kapopara, R.P.: Basic Science Investigator Award, ESC München 2012.

Heineke, J. (Prof. Dr. med.): W2-Heisenberg Professur.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.): Mitglied im Fachkollegium Medizin, Kardiologie/Angiologie der DFG. Editorial Member bei Hypertension, Cardiovascular Research, Clinical Research in Cardiology, Basic Research in Cardiology und European Journal of Clinical Investigation. Chair der Working Group on Myocardial Function der European Society of Cardiology; Nucleus-Mitglied der AG Chronische Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung; Fachgutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft, FWF-Wissenschaftsfonds, Grimmke-Stiftung, Deutsche Herzstiftung, Circulation, Circulation Research, Proceedings of the National Academy of Science USA, Hypertension, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Journal of the American College of Cardiology, Cardiovascular Research, European Journal of Heart Failure, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, British Journal of Pharmacology, European

Journal of Clinical Investigation, Thrombosis Haemostasis, Endocrinology, American Journal of Physiology, Atherosclerosis, Diabetes, Drugs, Basic Research in Cardiology und andere

Bavendiek, Udo (Priv.-Doz. Dr. med.): Bavendiek, Udo (PD Dr. med.): Fachgutachter für European Heart Journal, Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO), Netherlands

Duncker, David (Dr. med.): Fachgutachter für Indian Pacing and Electrophysiology Journal, PLoS ONE

Grote, Karsten (PD Dr. rer. nat.): Editorial Board Member bei Hypertension. Fachgutachter für Circulation Research, Hypertension, Cardiovascular Research, Thrombosis and Haemostasis, Journal of Angiogenesis, Journal of Leukocyte Biology, Cytokine, British Journal of Cancer und andere

Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.): Fachgutachter für Journal of American College of Cardiology, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Basic Research in Cardiology, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Journal of Biological Chemistry, Molecular and Cellular Biology, Journal of Applied Physiology, European Heart Journal, European Journal of Heart Failure, Circulation, The Netherlands Organisation for Health Research and Development, Medical Research Council (UK), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Mitglied der Arbeitsgruppe „Genetik und Molekularbiologie kardiovaskulärer Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Mitglied der American Heart Association und des „Council on Basic Cardiovascular Sciences“. Mitglied der „Working group on myocardial function“ der European Society of Cardiology.

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.): Editorial Board Member bei: Cardiovascular Research, bei Basic Research of Cardiology, bei Frontiers Review, bei JAK-STAT. Fachgutachter für Nature Medicine, Journal of Clinical Investigation, Circulation. Past Chair der European Society of Cardiology Working Group on Myocardial Function. Mitglied des ESC Programme Committee, Mitglied des Heart Failure Association (HFA) Committee on Translational Research, Board member der HFA Study Group on PPCC, Secretary des Council der International Society for Heart Research (ISHR). Mitglied der Promotionskommission, der GWP und des Beirats des ZTL an der MHH. Co-Betreuerin von ca.10 PhD und rer nat Studenten an der MHH.

Kempf, Tibor (PD Dr. med.): Fachgutachter für International Journal of Cardiology, European Journal of Heart Failure, The American Journal of the Medical Sciences, The Journal of Biomedical Research

Limbourg, Florian P. (PD Dr. med.): Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vasculäre Biologie, Mitglied der Working Group Coronary Pathophysiology and Microcirculation, European Society of Cardiology, Mitglied der Working Group Cellular Biology of the Heart, European Society of Cardiology, Mitglied der Working Group Vascular Biology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, Mitglied der Working Group Stem Cells, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung, Mitglied der American Heart Association, Council on Basic Research. Fachgutachter für Circulation, Circulation Research, Journal of Molecular and Cellular Cardiology. Fachgutachter für Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und

Kreislaufforschung (DGK). Fachgutachter Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Luchtefeld, Maren (Dr. rer. nat.): Fachgutachter für Thomson Reuters' Drug Profiles

Napp, L. Christian (Dr. med.): Fachgutachter für Acute Cardiac Care, Angiogenesis, Heart. Mitglied der Arbeitsgruppen Vasculäre Biologie (AG 4), Genetik und Molekularbiologie kardiovaskulärer Erkrankungen (AG 8), Stammzellen (AG 31) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Oswald, Hanno (PD Dr. med.): Fachgutachter für Pacing and Clinical Electrophysiology (PACE), Journal for Interventional Cardiology, Indian Pacing and Electrophysiology Journal (IPEJ), Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery

Schäfer, Andreas (PD Dr. med.): Fachgutachter für Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Circulation, Cardiovascular Research, Catheterization & Cardiovascular Intervention, European Journal of Pharmacology, Journal of Thrombosis and Haemostasis, Journal of Thrombosis and Thrombolysis, Pharmacological Research, PLoS one, Thrombosis Research, Thrombosis & Haemostasis, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, American Heart Association, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Academic Editor von PLoS one. Mitglied der Working Group Thrombosis, European Society of Cardiology, Mitglied der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Hämostase und antithrombotische Therapie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung

Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.): Fachgutachter für Circulation, Circulation Research, Journal of Clinical Investigation, Journal of Cardiovascular Research, European Heart Journal, Basic Research Cardiology, Biochemical Journal, J Medical Chemistry, Diabetes and Clinical Nephrology, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, National Institute of Health, National Science Foundation, Wellcome Trust (UK). Editorial Board Mitglied von Cardiology und Basic Research in Cardiology

Tongers, Jörn (Dr. med.): Mitglied Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (AG3) Kardiovaskuläre Intensiv- und Notfallmedizin, Arbeitsgruppe (AG31) Stammzellen, American Heart Association/ Council on Basic Cardiovascular Sciences Fachgutachter: American Heart Association, Basic Research in Cardiology, Circulation Research, European Heart Journal, Journal of American College of Cardiology, Journal of Cardiovascular Medicine, Medical Science, Regenerative Medicine, Stem Cells and Cloning: Advances and Applications, Translational Research. Editorial Board: BioMed Research International, Open Atherosclerosis and Thrombosis Journal, Recent Patents in Cardiovascular Drug Discovery. Adjunct Assistant Professor, Feinberg Cardiovascular Research Institute, Northwestern University, Chicago

Veltmann, Christian (PD Dr. med.): Mitglied der AG National Society der EHRA. Fachgutachter: New England Journal of Medicine, Annals of Medicine, Journal of the American College of Cardiology, Heart Rhythm, Heart, Europace, Clinical Anaesthesia, PLoS one, PLoS genetics, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Clinical Research in Cardiology, International Journal of Cardiology.

Widder, Julian (PD Dr. med.): Fachgutachter für Cardiovascular Diabetologica, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.

Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.): Mitglied im Exzellenzcluster REBIRTH 2. Editorial Board Member bei European Heart Journal und Basic Research in Cardiology. Fachgutachter u.a. für Circulation, Circulation Research, JAMA, Journal of Clinical Investigation, Journal of the American College of Cardiology, Lancet, Nature Biotechnology, Science, Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Klinik für Immunologie und Rheumatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

Tel.: 0511/532-6656 • E-Mail: immunologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kir.html

Forschungsprofil

Die Klinik hat zwei Schwerpunkte, zum einen Immundefekte und Infektionskrankheiten, zum anderen die rheumatischen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, Spondyloarthritis und andere seltene rheumatische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen. Unsere Klinik ist auch entscheidend beteiligt am Kompetenznetz für Rheumatologie und an der Leitung des Kompetenznetzes HIV/AIDS. Sie leitet das Kompetenzzentrum Infektiologie an der MHH, dessen Zertifizierung durch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie erfolgte. Die Klinik ist auch mit drei Projekten im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) vertreten. Im Bereich der Weiterentwicklung der antiretroviralen Therapie führt die Klinik zahlreiche Studien durch. Die Klinik hat sich immer als ein Modell für klinische Forschung verstanden und ist daher sowohl im Grundlagenbereich der Immunologie, im translationalen Sektor als auch klinisch wissenschaftlich tätig. Sie hat das Forschungsprofil der MHH mitbestimmt und fügt sich ganz in die Schwerpunkte ein. Der erste Schwerpunkt liegt auf der Innate Immunity, in der wir die Rolle von natürlichen Killer-Zellen bei Virusinfektionen und der Regulation von autoreaktiven Immunantworten und auch bei der Knochenmarktransplantation untersuchen. Hier leistet die Klinik wesentliche Beiträge im SFB 587 und im SFB 738 sowie im neu hinzugekommenen SFB 900. Einen zweiten Schwerpunkt im Bereich „Innate Immunity“ stellt die Untersuchung der Fc gamma-Rezeptoren und C5a im Entzündungsprozess dar. Die Rolle von dendritischen Zellen und der Antigenpräsentation in der Immunantwort gegen Viren wird ebenfalls in der Klinik intensiv bearbeitet.

Die Klinik hat eine lange Tradition in der Erforschung der Pathogenese und von Risikogenen von Kollagenosen, insbesondere des systemischen Lupus erythematoses. An neuen Forschungsgebieten sind die Bearbeitung der Pathogenese und Genotypisierung von Patienten und Familien mit ankylosierender Spondylitis und die Erforschung von Risikogenen für rheumatoide Arthritis hinzugekommen. In der Arbeitsgruppe von Prof. Witte wurden von Herrn Baerlecken in den letzten Jahren einige neue Autoantikörper für die Diagnose von rheumatischen Erkrankungen entdeckt. Die Klinik warb im Jahr 2010 die Klinische Forschergruppe KFO 250 "Zelluläre und genetische Mechanismen von Autoimmunerkrankungen" ein, die unter der Leitung von Prof. Behrens steht. Des Weiteren werden zahlreiche Studien zur Weiterentwicklung insbesondere der Biologikatherapie bei der rheumatoiden Arthritis und Autoimmunopathien durchgeführt. Eine besondere Rolle spielen auch gesundheitsökonomische Untersuchungen bei der Behandlung der von uns betreuten Erkrankungen.

Primäre und sekundäre Immundefekte spielen an der MHH eine große Rolle. Bei uns werden hervorragende Leistungen in der Erforschung auch der HIV-Pathogenese, der Durchführung von klinischen Therapiestudien und schließlich in der Aufklärung von therapiebedingten Nebenwirkungen erbracht. Letztere Beiträge finden weltweite Beachtung. Darüber hinaus sind wir die einzige Institution, die in Deutschland wissenschaftlich fundierte Daten zur Kosten-Nutzen-Analyse im Bereich der HIV-Infektion vorgelegt hat.

Im Bereich anderer Immundefekte im Erwachsenenbereich sind wir in Deutschland ein führendes Jeffrey Modell-Zentrum für Diagnostik von Immundefekten und haben intensive Kooperationen mit der European Society für Immundefekte (ESID).

Die Klinik ist entscheidend beteiligt an der Einwerbung der Hannover Biomedical Research School (HBRS) im Rahmen der Exzellenzinitiative und ist beteiligt mit der Forschungsgruppe „Toleranz“ im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH.

Forschungsprojekte

Immunsuppression durch mesenchymale Stammzellen (MSC) in der Transplantation

Mesenchymale Stammzellen (MSC) können aus verschiedenen Geweben des Körpers (z.B. Blut, Knochenmark (BM), Fettgewebe (AT), geburtsassoziiertes Gewebe) isoliert werden, sind aber bisher nur unzureichend charakterisiert. Definitionsgemäß müssen MSC laut der International Society for Cellular Therapy MSC an Plastik adhären können, über chondrogenes, adipogenes und osteogenes Differenzierungspotenzial verfügen und dabei ein bestimmtes Oberflächenmarkerprofil aufweisen (CD73+, CD90+ und CD105+ bei gleichzeitiger Abwesenheit anderer zelltypischer Marker CD11b, CD14, CD19, CD31, CD34, CD45, CD79a, CD133 und HLA-DR). Ihre Differenzierbarkeit in Richtung Fettgewebe, Knochen und Knorpel wird bereits umfassend im Tissue Engineering genutzt. Daneben besitzen MSC aber auch starke immunregulatorischen Eigenschaften, die sie für Zelltherapien sehr attraktiv machen. Ihre als Immunprivileg bezeichnete Eigenschaft, wenig immunogen zu sein und damit auch in allogener Situation keine Immunantwort zu provozieren, steigert dabei ihren potenziellen Wert als zellbasiertes Therapeutikum noch. Allerdings haben einige Studien durchaus unterschiedliche und manchmal auch sich widersprechende Ergebnisse erbracht. Gründe dafür sind unter anderem die unzureichende Definition der MSC (s.o.) und die Variabilität der zellbiologischen Fähigkeiten der MSC aus unterschiedlichen Geweben bzw. Species. In unserer Studie verwenden wir MSC aus humanem Nabelschnurgewebe (UC), also neonatale UC-MSC, die quasi aus Abfallmaterial ohne zusätzlich Belastung für den Spender und ohne ethische Bedenken gewonnen werden. MSC aus neonatalen Geweben verfügen verglichen mit adulten MSC über zusätzliche Kapazitäten und ihre biologischen Eigenschaften wie beispielsweise Viabilität, Proliferations- und Differenzierungsvermögen sollen zudem überlegen sein. Bezüglich der Plastizität haben viele Studien neonatalen wie adulten MSC vergleichbare adipogene, chondrogene und osteogene Differenzierungskapazitäten in der Kultur attestiert. Beim Vergleich des Proliferationsvermögens in vitro zeigte sich eine deutlich erhöhte Verdopplungsrate der neonatalen UC-MSC gegenüber adulten BM-MSC. Dies ist ein wichtiger Faktor für die Expansionskapazität für MSC-basierte Therapiansätze. Die funktionelle Heterogenität von MSC macht sich auch bei ihren immunmodulatorischen Eigenschaften bemerkbar. Grundsätzlich wirken MSC aus den unterschiedlichen Quellen überwiegend immunsuppressiv auf Lymphozyten, lediglich bei B-Zellen wurde mehrfach ein stimulierender Effekt nachgewiesen. Die Mechanismen, über die MSC die immunsuppressiven Eigenschaften vermitteln, sind vielfältig und hauptsächlich über lösliche Faktoren wirksam (Abb. 1). MSC sezernieren konstitutiv bzw. nach Stimulation große Mengen löslicher Mediatoren wie Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-7, IL-8, IL-10, IL-11, IL-

12, IL-14, IL-15, leukemia inhibitory factor (LIF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), stem cell factor (SCF), macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), fms-like tyrosine kinase-3 ligand (flk-3L),

CCL2, tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) 2, transforming growth factor (TGF) β , CXCL1, CXCL2, CXCL6, vascular endothelial growth factor (VEGF) und Fibroblast Growth Factor-2 (FGF2). Von MSC freigesetzte Metabolite wie Indolamin 2,3 Dioxygenase (IDO), induzierbare Stickoxidsynthase (iNOS) und Prostaglandin (PG) E2 sind bzgl. der immunsupprimierenden Eigenschaften wohl die wichtigsten Vertreter. Allerdings bestehen diesbezüglich z.T. starke Unterschiede zwischen den Spezies. Beispielsweise zeigte sich nach entsprechender Stimulation, dass menschliche MSC große Mengen an IDO und wenig iNOS, murine MSC hingegen sehr wenig IDO und viel iNOS produzieren. Zusätzlich können sich die Wirkmechanismen von MSC aus unterschiedlichen Geweben innerhalb einer Spezies unterscheiden. So wirken beim Menschen adulte MSC aus den meisten Geweben über lösliche Faktoren, während für die Immunsuppression durch humane UC-MSC teilweise auch Zell-Zellkontakte nötig sind.

Ausgangspunkt unseres Projektes war die Tatsache, dass NK-Zellen bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSC-Tx) folgende Besonderheiten gegenüber anderen Zellen des Immunsystems aufweisen: NK-Zellen rekonstituieren viel schneller als alle anderen Lymphozyten und bilden daher in den ersten Monaten nach HSC-Tx die

größte Lymphozytenfraktion im Empfänger. NK-Zellen vermitteln einen Graft versus Leukemia (GvL) Effekt, indem sie residuelle Tumorzellen abtöten können. Durch die Beseitigung eventuell verbliebener Host-Hämatopoese können sie das Abstoßungsrisiko vermindern. Darüber hinaus eliminieren NK-Zellen im Empfänger vorhandene antigenpräsentierende Zellen (APC), die daher keine T-Zellen aktivieren können und somit eine GvH Reaktion unterbleibt. Durch eine während der Behandlung notwendige Immunsuppression würden diese durch NK-Zellen vermittelten Vorteile verloren gehen. Unser langfristiges Ziel ist es daher, die Zellen des Immunsystems gezielt und populationspezifisch in ihrer Funktion zu steuern. Wir untersuchen daher eingehend die Mechanismen, die MSC zur Immunsuppression verwenden, um geeignete Funktionsweisen entsprechend therapeutisch nutzen zu können. Bisher konnten wir zeigen, dass ruhende UC-MSc, obwohl sie in unseren Untersuchungen grundsätzlich allogenen Ursprungs sind, von NK-Zellen nicht lysiert werden (Immunprivileg). UC-MSc ihrerseits können NK-Zellfunktionen stark supprimieren. So wird die durch IL-15 induzierte Proliferation von NK-Zellen in der Gegenwart von UC-MSc stark eingeschränkt, während Überstände von UC-MSc-NK-Zell-Kokulturen (MSC-NK-konditioniertes Medium) diese supprimierende Eigenschaften nicht aufweisen. Ursache für die verminderte Proliferation ist dabei ein Zellteilungsarrest und nicht etwa eine erhöhte Apoptoserate. Die Ergebnisse der Proliferationstests lassen vermuten, dass die Regulierung in diesem Fall Zell-Zellkontakt-abhängig ist. Eine weitere Funktion von NK-Zellen ist die Produktion und Sekretion von Zytokinen wie $TNF\alpha$ und $IFN\gamma$. Die Produktion dieser Zytokine wird ebenfalls durch direkten Zell-Kontakt mit UC-MSc aber nicht durch Zugabe von MSC-NK-konditioniertem Medium vermindert. Im Gegensatz zu den Befunden bei der Proliferation und Zytokinproduktion von NK-Zellen genügt bei der NK-Zellvermittelten Zytotoxizität die Zugabe von MSC-NK-konditioniertem Medium, um die Lyse der Zielzellen maximal zu unterdrücken. Hier sind also lösliche Faktoren zur Suppression ausreichend. Allerdings zeigen Blockadeexperimente, dass die IDO und PGE2 als Vermittler-substanzen dabei nur eine untergeordnete Rolle spielen. Deshalb setzen wir gegenwärtig die Suche nach weiteren Effektormolekülen fort. Die Identifikation der Rezeptor-Ligandenpaare, die für die zellkontaktabhängige Immunsuppression, wie sie für die Proliferation und Zytokinproduktion nachweisbar ist, ist ebenfalls noch nicht abgeschlossen. Der Notch-Signalweg scheint hier eine Rolle zu spielen. NK-Zellen exprimieren zwei (Notch-1, -2) der vier beschriebenen Notch-Rezeptoren und UC-MSc mit Jagged-1, -2 sowie DLL1, -3, und -4 entsprechende Liganden. Die Blockade des Notch-Signalweges mittels DAPT kann dosisabhängig der UC-MSc-vermittelte NK-Zellsuppression entgegenwirken. Zusammengefasst zeigen unsere Untersuchungen, dass NK-Zellen durch UC-MSc stark in ihrer Funktion eingeschränkt werden können. Die Wirkung der UC-MSc wird dabei über lösliche Faktoren aber auch über direkte Zell-Zellkommunikation vermittelt, wobei unterschiedlich Funktionen über verschiedene Signalwege reguliert werden. Unsere Erkenntnisse machen uns zuversichtlich, dass wir die Wirkmechanismen einzelner Funktionen vollständig aufdecken und damit neue Ansatzpunkte für maßgeschneiderte Immunsuppressionstrategien entwickeln können.

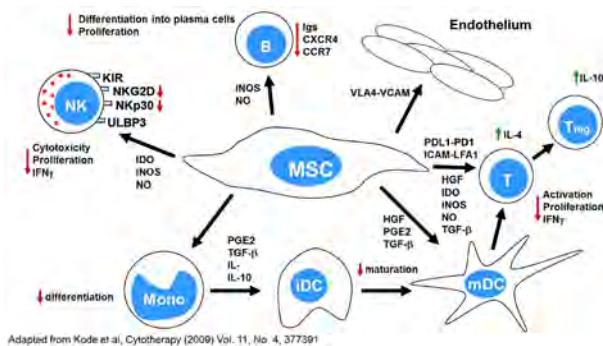


Abb. 1: MSC-vermittelte Immunsuppression. MSC können über eine Vielzahl löslicher Faktoren aber auch über Zell-Zellinteraktionen Einfluss auf unterschiedliche Zellen ausüben. Abhängig vom Zielzelltyp werden in vielen Fällen fundamentale Funktionen wie Proliferation, Reifung, Aktivierung, Zytotoxizität sowie die Produktion und Sekretion von Metaboliten stark vermindert.

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Hass, Ralf (Prof. Dr.), Biochemistry and Tumor Biology Lab, Clinic for Obstetrics and Gynecology, MHH Kasper, Cornelia (Prof. Dr.), University of Natural Resources and Life Science, Dept. of Biotechnology, Vienna, Austria; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft; REBIRTH; SFB738, Projekt A5

Weitere Forschungsprojekte

Modulating mucosal cellular immunity for protection against infectious antigens

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hovav, Avi-Hai (Dr. med.), Hebrew University, Jerusalem; Förderung: Niedersächsisch-Israelische Forschungsförderung aus dem "Niedersächsischen Vorab"

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": Funktion von Autophagie bei Antigenpräsentation und Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Sprecher: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": Daten- und Biomaterialiendatenbank zur klinischen Verlaufsdokumentation von Autoimmunpatienten

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Sprecher: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

SFB 900 "Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle": Aufbau und Erhalt der T-Zellimmunität während der Invasion und Latenz von HSV1

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

SFB 587 "Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie": Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Physiologische und pharmakologische Rolle von Alb-408, einem endogenen CXCR4 Peptid-Antagonisten, und abgeleiteten Peptiden bei der hämatopoietischen Stammzellmobilisation und der Leukämitherapie

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Böning Halvard - Abt. Zelltherapeutika GMP; DRK Blutspendedienst Frankfurt; Förderung: DFG, Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH)

Herstellung von monoklonalen Antikörpern gegen bioaktive Peptide mit Regulation der Nierenfunktion (Kaliurese) und Erstellung von ELISA-Tests zur quantitativen Plasma-Bestimmung dieser Peptide

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Heitland, Alexandra (Dr.); Förderung: Schweizerischer Nationalfonds; NCCR-Kidney.CH; Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH)

Kidney control of homeostasis; Kidney.Ch

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Loffing, Johannes (Prof. Dr.), Anatomisches Institut, Universität Zürich; Förderung: Schweizerischer Nationalfonds; NCCR-Kidney.CH

Strategies screening for new antiviral candidates using peptide libraries and other concepts

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Kirchhoff, Frank (Prof. Dr.) und Münch, Jan (Prof. Dr.), Institute of Molecular Virology, University Ulm; Förderung: Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH) and Institutional Fund Applications

Funktionelle Charakterisierung des Wechselspiels zwischen Komplement und Fc-Rezeptoren bei der immunbedingten Anämie

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

SFB 587: Die Bedeutung der C5aR Signalübertragung auf Alveolarmakrophagen für die Steuerung von Entzündungsprozessen der Lunge

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

SFB 587: Funktionelle Analyse des FcγRIIIb Rezeptors bei Entzündung und Autoimmunität

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG; Dr. rer. nat.-Programm der MHH

Molekulare Analyse von Kalziumsensorischen Signalmolekülen in der Aktivierung von Fc-Rezeptoren und der Entwicklung von autoimmunen Krankheitsprozessen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG; Int. PhD-Programm der HBRS

Die Bedeutung Gi-Protein-abhängiger Signalwege für das Migrationsverhalten myeloischer Entzündungszellen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

SFB 738: Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate: NK-Zellen als regulatorische Effektorzellen bei der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: DFG

Immunocan: Towards enhancing activities of European instructions in the FDUSCC-IM Cancer Research Joint Institute China

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: EU, FP7

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": TP "Rolle von ILTs bei Autoimmunerkrankungen"

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Identifikation neuer Marker für die Diagnostik von HIV assoziierten Erkrankungen

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Epidemiologische Studie zur Häufigkeit von rheumatischen Erkrankungen bei HIV

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

CD74/CLIP Autoantikörper als Marker bei Spondyloarthritis

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Ferritin Autoantikörper als Marker bei Großgefäßvaskulitiden und anderen Vaskulitiden

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Antikörper gegen DRP-4 und Macropain als Marker des AOSD

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Anti-SH2 Domäne als negativer Prädiktor für das Ansprechen von Rituximab

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Identifikation neuer Autoantikörper für die Diagnostik der Sarkoidose

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Identifikation neuer Autoantikörper für die Diagnostik des CRPS

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Krankheitskostenanalyse des systemischen Lupus erythematoses auf Basis von Patientendaten

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Düsseldorf; Förderung: Rheuma-Liga Deutschland e.V.

Modellierung der Kosteneffektivität biologischer Therapien der rheumatoiden Arthritis unter Berücksichtigung der Arbeitsfähigkeit

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Abbvie)

CORSAR Multizentrische prospektive Gesundheitsökonomie-Studie der HIV-Infektion

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Tibotec)

PROTEA - Monotherapiestudie mit Darunavir/Ritonavir der HIV-Infektion. Mit ZNS-Substudie

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Tibotec)

Zoster-Impfstudie bei HIV-Infizierten

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (GlaxoSmithKline)

IG-SCID-TwinPro02: Hepatitis C virus-human immunodeficiency virus coinfection: immune mechanisms, viral interactions and pathogenesis

■ Projektleitung: Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.); Reinhold E. Schmidt (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Wirkmechanismen von VIR-576 und der Resistenzentwicklung

■ Projektleitung: Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung Zukunfts- und Innovationsfonds Niedersachsen

Sub-Study NEAT-001: Viral and immunologic dynamics and inflammation study

■ Projektleitung: Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.); Förderung: NEAT (European AIDS Treatment Network) / EU

Originalpublikationen

Ahrenstorf G, Rihl M, Pichlmaier MA, Rosenthal H, Witte T, Schmidt RE. Unilateral hypertrophic osteoarthropathy in a patient with a vascular graft infection. *J Clin Rheumatol*; 2012;18(6):307-309

Alonso-Perez E, Suarez-Gestal M, Calaza M, Ordi-Ros J, Balada E, Bijl M, Papasteriades C, Carreira P, Skopouli FN, Witte T, Endreffy E, Marchini M, Migliaresi S, Sebastiani GD, Santos MJ, Suarez A, Blanco FJ, Barizzone N, Pullmann R, Ruzickova S, Lauwerys BR, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A, European Consortium of SLE DNA Collections. Further evidence of subphenotype association with systemic lupus erythematosus susceptibility loci: a European cases only study. *PLoS One*; 2012;7(9):e45356

Alonso-Perez E, Suarez-Gestal M, Calaza M, Sebastiani GD, Pullmann R, Papasteriades C, Kovacs A, Skopouli FN, Bijl M, Suarez A, Marchini M, Migliaresi S, Carreira P, Ordi-Ros J, Witte T, Ruzickova S, Santos MJ, Barizzone N, Blanco FJ, Lauwerys BR, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A, European Consortium of SLE DNA Collections. Bias in effect size of systemic lupus erythematosus susceptibility loci across Europe: a case-control study. *Arthritis Res Ther*; 2012;14(2):R94

Arendt E, Jaroszewicz J, Rockstroh J, Meyer-Olson D, Zacher BJ, Mederacke I, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M, Wursthorn K. Improved Immune Status Corresponds with Long-Term Decline of Quantitative Serum Hepatitis B Surface Antigen in HBV/HIV Co-infected Patients. *Viral Immunol*; 2012;25(6):442-447

Arnold F, Schnell J, Zirafi O, Stürzel C, Meier C, Weil T, Ständer L, Forssmann WG, Roan NR, Greene WC, Kirchhoff F, Münch J. Naturally occurring fragments from two distinct regions of the prostatic acid phosphatase form amyloidogenic enhancers of HIV infection. *J Virol*; 2012;86(2):1244-1249

Baerlecken NT, Linnemann A, Gross WL, Moosig F, Vazquez-Rodriguez TR, Gonzalez-Gay MA, Martin J, Kotter I, Henes JC, Melchers I, Vaith P, Schmidt RE, Witte T. Association of ferritin autoantibodies with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis*; 2012;71:943-947

Baerlecken NT, Schmidt RE. Adulter Morbus Still, Fieber, Diagnose und Therapie. *Z Rheumatol*; 2012;71(3):174-180

- Baru AM, Ganesh V, Krishnaswamy JK, Hesse C, Untucht C, Glage S, Behrens G, Mayer CT, Puttuf F, Sparwasser T. Absence of Foxp3(+) Regulatory T Cells during Allergen Provocation Does Not Exacerbate Murine Allergic Airway Inflammation. *PLoS One*; 2012;7(10):e47102
- Behrens G, Maserati R, Rieger A, Domingo P, Abel F, Wang H, Pearce G. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antivir Ther*; 2012;17(6):1011-1020
- Behrens GM. HIV 2012: Aktuelle Forschungsergebnisse. *Internist (Berl)*; 2012;53(10):1187-1194
- Bossini-Castillo L, Simeon CP, Beretta L, Broen JC, Vonk MC, Rios-Fernandez R, Espinosa G, Carreira P, Camps MT, Castillo MJ, Gonzalez-Gay MA, Beltran E, Carmen Freire Md, Narvaez J, Tolosa C, Witte T, Kreuter A, Schuerwegh AJ, Hoffmann-Vold AM, Hesselstrand R, Lunardi C, van Laar JM, Chee MM, Herrick A, Koeleman BP, Denton CP, Fonseca C, Radstake TR, Martin J, Spanish Scleroderma Group. A multicenter study confirms CD226 gene association with systemic sclerosis-related pulmonary fibrosis. *Arthritis Res Ther*; 2012;14(2):R85
- Cenit MC, Simeon CP, Vonk MC, Callejas-Rubio JL, Espinosa G, Carreira P, Blanco FJ, Narvaez J, Tolosa C, Roman-Ivorra JA, Gomez-Garcia I, Garcia-Hernandez FJ, Gallego M, Garcia-Portales R, Egurbide MV, Fonollosa V, Garcia de la Pena P, Lopez-Longo FJ, Gonzalez-Gay MA, The Spanish Scleroderma Group, Hesselstrand R, Riemekasten G, Witte T, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Madhok R, Fonseca C, Denton C, Nordin A, Palm O, van Laar JM, Hunzelmann N, Distler JH, Kreuter A, Herrick A, Worthington J, Koeleman BP, Radstake TR, Martin J. Influence of the IL6 Gene in Susceptibility to Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*; 2012;39(12):2294-2302
- Delgado-Vega AM, Dozmorov MG, Quiros MB, Wu YY, Martinez-Garcia B, Kozyrev SV, Frostegard J, Truedsson L, de Ramon E, Gonzalez-Escribano MF, Ortego-Centeno N, Pons-Estel BA, D'Alfonso S, Sebastiani GD, Witte T, Lauwerys BR, Endreffy E, Kovacs L, Vasconcelos C, da Silva BM, Wren JD, Martin J, Castillejo-Lopez C, Alarcon-Riquelme ME. Fine mapping and conditional analysis identify a new mutation in the autoimmunity susceptibility gene BLK that leads to reduced half-life of the BLK protein. *Ann Rheum Dis*; 2012;71(7):1219-1226
- Diaz-Gallo LM, Simeon CP, Broen JC, Ortego-Centeno N, Beretta L, Vonk MC, Carreira PE, Vargas S, Roman-Ivorra JA, Gonzalez-Gay MA, Tolosa C, Lopez-Longo FJ, Espinosa G, Vicente EF, Hesselstrand R, Riemekasten G, Witte T, Distler JH, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Shiels PG, Nordin A, Padyukov L, Hoffmann-Vold AM, Scorza R, Lunardi C, Airo P, van Laar JM, Hunzelmann N, Gathof BS, Kreuter A, Herrick A, Worthington J, Denton CP, Zhou X, Arnett FC, Fonseca C, Koeleman BP, Assasi S, Radstake TR, Mayes MD, Martin J, The Spanish Scleroderma Group. Implication of IL-2/IL-21 region in systemic sclerosis genetic susceptibility. *Ann Rheum Dis*; 2012;DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202357
- Dijkstra D, Hennig C, Witte T, Hansen G. Basophils from humans with systemic lupus erythematosus do not express MHC-II. *Nat Med*; 2012;18(4):488-9; author reply 489-90
- Dobrivojevic M, Sindic A, Edemir B, Kalweit S, Forssmann WG, Hirsch JR. Interaction between bradykinin and natriuretic peptides via RGS protein activation in HEK-293 cells. *Am J Physiol Cell Physiol*; 2012;303(12):C1260-C1268
- Ernst D, Greer M, Stoll M, Meyer-Olson D, Schmidt RE, Witte T. Remission achieved in refractory advanced takayasu arteritis using rituximab. *Case Report Rheumatol*; 2012;2012:406963
- Förster F, Singla A, Arora SK, Schmidt RE, Jacobs R. CD20(+) T cell numbers are decreased in untreated HIV-1 patients and recover after HAART. *Immunol Lett*; 2012;146(1-2):74-78
- Hong HS, Ahmad F, Eberhard JM, Bhatnagar N, Bollmann BA, Keudel P, Ballmaier M, Zielinska-Skowronek M, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Loss of CCR7 expression on CD56(bright) NK cells is associated with a CD56(dim)CD16(+) NK cell-like phenotype and correlates with HIV viral load. *PLoS One*; 2012;7(9):e44820
- Jablonka A, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Differentialdiagnose der entzündlichen Arthritis des Hüftgelenks. *Unfallchirurg*; 2012;115(11):959-966
- Jaroszewicz J, Reiberger T, Meyer-Olson D, Mauss S, Vogel M, Ingiliz P, Payer BA, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE, Flisiak R, Wedemeyer H, Peck-Radosavljevic M, Rockstroh J, Cornberg M. Hepatitis B surface antigen concentrations in patients with HIV/HBV co-infection. *PLoS One*; 2012;7(8):e43143
- Kirchhoff TD, Mittendorf T, Schmidt RE, Jablonka A, Merkesdal S. Cost-effectiveness of TNF-alpha inhibition in active ankylosing spondylitis: a systematic appraisal of the literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*; 2012;12(3):307-317
- Lesinski DA, Heinz N, Pilat-Carotta S, Rudolph C, Jacobs R, Schlegelberger B, Klump H, Schiedlmeier B. Serum- and stromal cell-free hypoxic generation of embryonic stem cell-derived hematopoietic cells in vitro, capable of multilineage repopulation of immunocompetent mice. *Stem Cells Transl Med*; 2012;1(8):581-591
- Löfgren SE, Frostegard J, Truedsson L, Pons-Estel BA, D'Alfonso S, Witte T, Lauwerys BR, Endreffy E, Kovacs L, Vasconcelos C, Martins da Silva B, Kozyrev SV, Alarcon-Riquelme ME. Genetic association of miRNA-146a with systemic lupus erythematosus in Europeans through decreased expression of the gene. *Genes Immun*; 2012;13(3):268-274
- Loock J, Henes J, Kötter I, Witte T, Lamprecht P, Schirmer M, Gross WL. Treatment of refractory giant cell arteritis with cyclophosphamide: a retrospective analysis of 35 patients from three centres. *Clin Exp Rheumatol*; 2012;30(1 Suppl 70):S70-6
- Martin JE, Broen JC, Carmona FD, Teruel M, Simeon CP, Vonk MC, van 't Slot R, Rodriguez-Rodriguez L, Vicente E, Fonollosa V, Ortego-Centeno N, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Hernandez FJ, de la Pena PG, Carreira P, Spanish Scleroderma Group, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, van Riel PL, Kreuter A, Witte T, Riemekasten G, Airo P, Scorza R, Lunardi C, Hunzelmann N, Distler JH, Beretta L, van Laar J, Chee MM, Worthington J, Herrick A, Denton C, Tan FK, Arnett FC, Assasi S, Fonseca C, Mayes MD, Radstake TR, Koeleman

BP, Martin J. Identification of CSK as a systemic sclerosis genetic risk factor through Genome Wide Association Study follow-up. *Hum Mol Genet*; 2012;21(12):2825-2835

Meyer-Olson D, Ernst D, Stoll M. Immunkonstitutionssyndrome. *Z Rheumatol*; 2012;71(3):187-198

Peigneur S, Beress L, Möller C, Mari F, Forssmann WG, Tytgat J. A natural point mutation changes both target selectivity and mechanism of action of sea anemone toxins. *FASEB J*; 2012;26(12):5141-5151

Rahman SH, Bobis-Wozowicz S, Chatterjee D, Gellhaus K, Pars K, Heilbronn R, Jacobs R, Cathomen T. The non-toxic cell cycle modulator indirubin augments transduction of adeno-associated viral vectors and zinc-finger nuclease mediated gene targeting. *Hum Gene Ther*; 2013;24(1):67-77

Rodriguez AA, Ständer L, Zaharenko AJ, Garateix AG, Forssmann WG, Beress L, Valdes O, Hernandez Y, Laguna A. Combining multidimensional liquid chromatography and MALDI-TOF-MS for the fingerprint analysis of secreted peptides from the unexplored sea anemone species *Phymanthus crucifer*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*; 2012;903:30-39

Sanchez E, Garcia-Bermudez M, Jimenez-Alonso J, de Ramon E, Sanchez-Roman J, Ortego-Centeno N, Witte T, D'Alfonso S, Pons-Estel B, Anders HJ, Alarcon-Riquelme ME, Martin J. Association study of IRAK-M and SIGIRR genes with SLE in a large European-descent population. *Lupus*; 2012;21(11):1166-1171

Singla A, Arora SK, Schmidt RE, Wanchu A. Increased Activity of NK Cells and Plasmacytoid Dendritic Cells in HIV-Exposed Seronegative (ESN) Individuals. *World Journal of AIDS*; 2012;2(1):6-16

Ständer L, Harvey AL, Fürst S, Mathes I, Forssmann WG, Escalona de Motta G, Beress L. Improved method for the isolation, characterization and examination of neuromuscular and toxic properties of selected polypeptide fractions from the crude venom of the Taiwan cobra *Naja naja atra*. *Toxicol*; 2012;60(4):623-631

Stankov MV, Panayotova-Dimitrova D, Leverkus M, Schmidt RE, Behrens GM. Thymidine analogues suppress autophagy and adipogenesis in cultured adipocytes. *Antimicrob Agents Chemother*; 2013;57(1):543-551

Stankov MV, Panayotova-Dimitrova D, Leverkus M, Vondran FW, Bauerfeind R, Binz A, Behrens GM. Autophagy inhibition due to thymidine analogues as novel mechanism leading to hepatocyte dysfunction and lipid accumulation. *AIDS*; 2012;26(16):1995-2006

Steiner J, Westphal S, Schroeter ML, Schiltz K, Jordan W, Müller UJ, Bernstein HG, Bogerts B, Schmidt RE, Jacobs R. Increased S100B+ NK cell counts in acutely ill schizophrenia patients are correlated with the free cortisol index, but not with S100B serum levels. *Brain Behav Immun*; 2012;26(4):564-567

Sühs KW, Stoll M, Diem R, Schmidt RE, Heiken H. Impaired CD4+ cell recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV resistance mutations. *Arch Virol*; 2012;157(3):433-440

Tuerel M, Simeon CP, Broen J, Vonk MC, Carreira P, Camps MT, Garcia-Portales R, Delgado-Frias E, Gallego M, Espinosa G, Spanish Scleroderma Group, Beretta L, Airo P, Lunardi C, Riemekasten G, Witte T, Krieg T, Kreuter A, Distler JH, Hunzelmann N, Koeleman BP, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Gonzalez-Gay MA, Radstake TR, Martin J. Analysis of the association between CD40 and CD40 ligand polymorphisms and systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2012;14(3):R154

Wagener J, Schneider JJ, Baxmann S, Kalbacher H, Borelli C, Nuding S, Küchler R, Wehkamp J, Kaeser MD, Mailänder-Sanchez D, Braunsdorf C, Hube B, Schild L, Forssmann WG, Korting HC, Liepke C, Schaller M. A Peptide Derived from the Highly Conserved Protein GAPDH Is Involved in Tissue Protection by Different Antifungal Strategies and Epithelial Immunomodulation. *J Invest Dermatol*; 2013;133(1):144-153

Wahn V, Aberer W, Eberl W, Fasshauer M, Kühne T, Kurnik K, Magerl M, Meyer-Olson D, Martinez-Saguer I, Späth P, Staubach-Renz P, Kreuz W. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents-a consensus on therapeutic strategies. *Eur J Pediatr*; 2012;171(9):1339-1348

Wiege K, Le DD, Syed SN, Ali SR, Novakovic A, Beer-Hammer S, Piekorz RP, Schmidt RE, Nurnberg B, Gessner JE. Defective macrophage migration in Galphai2- but not Galphai3-deficient mice. *J Immunol*; 2012;189(2):980-987

Witte T. Für Sie gelesen: Neue Kriterien des Sjögren-Syndroms. *Z Rheumatol*; 2012;DOI: 10.1007/s00393-012-1073-x

Abstracts

2012 wurden 49 Abstracts publiziert.

Promotionen

Barthel, Christian (Dr. med.): Expression von Neurotrophinen und ihren Rezeptoren bei Rheumatoider Arthritis und Spondylarthritis.

Eberhard, Johanna Maria (Dr. rer. nat.): Pathogenesis of human immunodeficiency virus-1 mono-infection and HIV-1/hepatitis C virus co-infection: immune senescence versus survival of CD8 + T cells.

Förster, Friederike (Dr. med.): Die Charakterisierung CD20 [positiv] T-Lymphozyten bei HIV-Patienten.

Low, Hui Zhi (PhD M.Sc. Biology): Functional characterization of LILRA3.

Scheer, Heide (Dr. med.): Einfluss der Nod1-Aktivierung auf die allergische Atemwegsentzündung in der Maus.

Töpferwien, Michael (Dr. med.): ILT6-Defizienz als Risikofaktor für B-Non-Hodgkin-Lymphome: genetische und funktionelle Analysen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.): Fachgutachter der DFG, SFB-Begutachter, Gutachtergremium des BMBF, VW-Stiftung, von internationalen Wissenschaftsorganisationen (Schweizer Nationalfonds, Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung

Österreich, G.I.F. German-Israelian Foundation, NWO, Finnland, Norwegen etc.), der EU. Sprecher des PhD-Programms "Molecular Medicine", Dean der Hannover Biomedical Research School (HBRS), Mitglied verschiedener wissenschaftlicher Beiräte, u.a. Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates des Paul-Ehrlich-Institutes, Vorsitzender des Gemeinsamen Wissenschaftlichen Beirates der Bundesgesundheitsforschungsinstitute (GWB) des BMG, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) der Universität Münster, Beiratsmitglied im Zentrum für Pharmakologie und Immunologie der Medizinischen Universität Wien, Mitglied der Nationalen Akademie der Naturforscher Leopoldina. Editorial Board: Immunobiology, Immunology Letters. Fachgutachter u.a. für Journal Immunology, European Journal of Immunology, Lancet, Immunogenetics, Blood, Infection and Immunity, Arthritis & Rheumatism, Annals of Rheumatology etc.

Behrens, Georg (Prof. Dr. med.): Leiter der Klinischen Forschergruppe 250; Präsident der Deutschen AIDS Gesellschaft; Ad hoc Gutachter für die DFG und Deutsche Krebshilfe; Ad hoc Gutachter für Lancet, J Infect Dis, Eur J Immunol, Diabetes, AIDS, HIV Medicine, Clin Infect Dis, Antivir Ther und andere; Editorial Board von AIDS, Antiviral Therapy, Experimental Biology and Medicine, The Open AIDS Journals, The Open Virology Journals; Panel Member, European AIDS Clinical Society for Treatment Guidelines in HIV.

Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.): Medical Director bei Pharis GmbH, Hannover; Mitglied im Editorial Board bei Cell and Tissue Research sowie Regulatory Peptides.

Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.): Externer Fachgutachter der NWO (The Netherlands Organisation for Health Research and Development); Ad hoc-Gutachter der DFG; Gutachter für American Journal of Pathology, Biochem and Biophys Acta, Blood, Journal of Clinical Investigation, Journal of Immunology, European Journal of Immunology, Journal of Leukocyte Biology, Kidney International, Nature, Nature Drug Discovery.

Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo); Mitglied des Editorial Boards von PLOOS one und des Review Editorial Boards von Frontiers in NK Cell Biology; Gutachter der Stiftung für Polnische Wissenschaft (FNP); Reviewer für PLOS one, Stem cells, Journal of Immunology, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Molecular & Cellular Proteomics.

Merkesdal, Sonja (Dr. med.): Mitglied Editorial Board of Datasets Papers in Medicine; Investigator für die europäische Studie "Towards a patient global measure to assess at-work limitations/productivity loss in patients with inflammatory arthritis and osteoarthritis".

Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.): DAIG: Sprecher der Arbeitsgruppe DRG; CLINSURV am Robert Koch Institut; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates; KompNet HIV/AIDS: Sprecher des «Social Sciences Scientific Board», bis Oktober 2011; Mitglied der Ständigen Fachkommission DRG an der Bundesärztekammer Berlin; Editorial Board: European Journal of Medical Research (bis Dezember 2011); Fachgutachter für diverse wissenschaftl. Zeitschriften, u.a.: AIDS, HIV Clinical Trials, HIV-Medicine, DMW; Wissenschaftlicher Beirat und Organisationskomitee Deutsch-Österreichischer

AIDS-Kongress, Juni 2011; Abstrakt-Reviewer für Internationale AIDS-Konferenz, Rom, 2011, Europ. AIDS-Kongress, Belgrad, 2011; Stellvertretender Sprecher der Sektion II des Senats der MHH seit 2009; Stellvertretendes Mitglied des Senats der MHH seit 2009.

Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.): Gutachtertätigkeiten für wissenschaftliche Zeitschriften (Journal of Leukocyte Biology, Journal of Visualized Experiments).

Patente

Witte, Torsten (Prof. Dr. med.) / Baerlecken, Niklas (Dr. med.): EP 12 194 134.8 Analysis for adult onset Stills disease

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

■ Direktor: Prof. Dr. Hermann Haller

Tel.: 0511/532-6319 • E-Mail: nephrologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/nephrologie.html

Forschungsprofil

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten liegen auf verschiedenen Gebieten des Faches: in der Nephrologie sind es die Krankheiten diabetische Nephropathie, die Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung sowie die Probleme der transplantierten Niere. Therapeutisch werden neue Verfahren in der Dialyse sowie der Immunadsorption untersucht. Auf dem Gebiet des Bluthochdrucks sind es die renovaskuläre Hypertonie und die therapie-resistenten Hypertonieformen. Hier werden neue Verfahren der Bildgebung sowie therapeutisch invasive Strategien wie Sympathikusablation und Karotisstimulation erforscht. Die Abt. ist erfolgreich in der Planung und Durchführung prospektiver Studien auf dem Gebiet der Nierentransplantation, der diabetischen Nephropathie und der Hypertonie.

Pathophysiologisch stehen die Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen der Proteinurie sowie die Mechanismen der akuten und chronischen Gefäßschädigung im Vordergrund. Die Funktion der Podozyten einerseits sowie der Endothelzellen andererseits werden in verschiedenen Tiermodellen (Maus, Zebrafisch) analysiert. Das Endothel und seine Interaktionen mit Leukozyten spielt auch bei Untersuchungen zum Ischämie/Reperfusionsschaden, zur Sepsis und bei der chronischen Transplantatdysfunktion eine wichtige Rolle. Weitere Schwerpunkte der experimentellen Forschung in der Abt. sind die Mechanismen der interstitiellen Fibrose, der Wirkung von Proteasen sowie der Entstehung chronischer Gefäßschäden.

Für die erfolgreiche Forschung in unserer Klinik sind die Kooperationen innerhalb der MHH von großer Bedeutung. Hervorzuheben sind die Zusammenarbeit innerhalb des IFB-Tx mit den Core Facilities (Falk, Koehl, Thum) und dem Clinical Research Center. Es bestehen weiterhin enge Kooperationen mit den Abteilungen Klinische Pharmakologie, der Radiologie, der Klinik für Kinderheilkunde, der Klinik für Kardiologie und dem Inst. für Pathologie.

Forschungsprojekte

Forschungsprojekt „Mechanismen der thrombotische Mikroangiopathie“ Therapie des typischen hämolytisch urämisches Syndroms - Erkenntnisse aus dem E.coli O104:H4 Ausbruch 2011

Das Shigatoxin assoziierte oder typische HUS (STEC-HUS) ist gekennzeichnet durch eine hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und eine akute Nierenschädigung. Häufig treten aber auch neurologische Schäden mit einer breiten Palette von Störungen auf. (1-3) Die Erkrankung kommt sehr selten bei Erwachsenen vor, tritt aber häufiger bei Kindern sporadisch auf. Das typische HUS entsteht durch Enteritiden mit Shigatoxin produzierenden *Escherichia coli*. Häufigster Erreger ist der *E. Coli* des Serotyps O157:H7.

Die thrombotische-thrombozytopenische Purpura und die hämolytisch urämisches Syndrome sind Krankheitsbilder, die unter dem Überbegriff der Thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) zusammengefasst werden. Diesen Erkrankungen ist gemeinsam, dass es durch eine Endothelschädigung zur Entstehung von Mikrothromben in kleinen Gefäßen kommt. Klinische Merkmale sind die Thrombozytopenie, die hämolytische Anämie, neurologische Symptome und eine akute Nierenschädigung. Die Erstbeschreibung einer TTP erfolgte durch Moschkowitz im Jahr 1924. Diese

Erkrankung ist zu trennen vom Durchfall assoziierten oder typischen HUS, welches von dem Schweizer Kinderarzt Gasser 1955 beschrieben wurde. Den meisten TTP Fällen liegt ein Mangel an ADAMTS13 Aktivität zugrunde, der genetisch erworben oder durch Autoantikörper bedingt ist. ADAMTS13 ist eine Metalloprotease, welche in der Zirkulation von Willebrand Faktor (vWF) spaltet. Ist die Aktivität vermindert, kommt es zur Ausbildung von ultragroßen von Willebrand Faktor Multimeren, die in der Zirkulation zur Thrombozytenaggregation führen. Für die ADAMTS13 assoziierte TTP ist ein Plasmaaustausch (im Falle des Nachweises von Antikörpern) gegen Frisch-Plasma oder die Gabe von Frischplasma (bei genetischen Defekten) Therapiestandard. Mit diesem Verfahren werden zum einen Autoantikörper entfernt, zum anderen ADAMTS13 durch die Gabe der FFPs substituiert.

Nachfolgend konzentrieren wir uns jedoch auf das typische HUS und die Zwischenanalyse des Ausbruchereignisses von 2011.

Typisches (Durchfall assoziiertes) HUS (D+ HUS) und Shigatoxin produzierende E. coli (STEC)

Shigatoxin (oder Verotoxin) produzierende E. coli verursachen hämorrhagische Darmentzündungen. Während es bei sporadischen Fällen in ca. 5-10% zum HUS kommt, steigt der Prozentsatz bei epidemischen Ausbrüchen auf über 20%. Über die letzten 2 Jahrzehnte ist es weltweit zu multiplen Ausbrüchen gekommen. Der häufigste Verursacher von Ausbrüchen ist der E.coli Serotyp O157:H7. Das natürliche Reservoir der STEC ist der Darm von Rindern. Die meisten Ausbrüche beruhen auf ungenügend gekochtem Fleisch oder der Kontamination von Obst, Gemüse oder Milch. Nach der oralen Aufnahme besiedelt der STEC den Darm und verursacht Durchfall und intestinale Entzündung.

Shigatoxin

Die an das Darmepithel anhaftenden E. coli produzieren Shigatoxin, das über noch nicht endgültig geklärte Wege ins Blut kommt. Shigatoxine binden im Blut an Erythrozyten, Thrombozyten, Monozyten und Granulozyten. Es bilden sich Thrombozyten/Granulozyten- oder Thrombozyten-Aggregate, die Komplementfaktoren binden. Das Komplementsystem spielt bei der Entstehung des D+ HUS wahrscheinlich eine entscheidende Rolle. Shigatoxin aktiviert das Komplementsystem über den alternativen Weg. Es wurde auch gezeigt, dass Shigatoxin die Bindung von C3 und C9 an diese Zellaggregate vermittelt und die Aktivierung von C3 induziert. (4)Des Weiteren kann Shigatoxin zur Bildung der terminalen Komplementkomponenten beitragen, da es die Regulatorproteine wie Faktor H, der die Bildung der terminalen Komplementkomponenten reguliert, hemmt. Die Bildung von C3a, C5a und C5b-9, die im Rahmen der Aktivierung des Komplementsystems auftreten, führen zu einer Entzündungsreaktion, die in Verbindung mit Schäden an den Endothelien zu Gefäßverschlüssen führen. Wie lang diese Aktivierung des Komplementsystems anhält, ist bisher nicht geklärt. (4)Ein wichtiger Schädigungsmechanismus von Shigatoxin ist die direkte Bindung an den Glykosphingolipid Gb3 Rezeptor. Nach Endozytose und Passage durch das Endosom und den Golgiapparat kommt es zu einer ribosomalen Hemmung der Proteinsynthese.

Epidemiologie

Von Mai bis Juli 2011 kam es vor allem in Norddeutschland zu einem großen Ausbruch von Erkrankungsfällen des EHEC assoziierten hämolytischen Syndroms. (5) Insgesamt wurden 855 Erkrankungen mit D+ HUS und 3842 Fälle von akuter Gastroenteritis beim Robert-Koch-Institut (RKI) gemeldet. (6)Der Anteil der Frauen überzog sowohl bei den HUS Fällen (68%) als auch bei den EHEC Fällen (58%). Erkrankt waren hauptsächlich Erwachsene. Es handelte sich um den bisher größten Krankheitsausbruch durch EHEC-Infektionen in Deutschland und bezogen auf die Zahl der HUS Fälle um den größten, weltweit beschriebenen Ausbruch. Als Erreger wurde der E. coli O104:H4 ST 678 (HUSEC 041; (7)) Stamm identifiziert. (8,9) Die Aggressivität der E.coli und die Dramatik des klinischen Verlaufs erklärt sich über das Vorhandensein von Shigatoxin 2 und zusätzlichen Virulenz- und Antibiotikaresistenzfaktoren. (8,9) Dies erklärt auch

den hohen Anteil von HUS (ca. 25%) bei den mit enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) (O104:H4) infizierten Patienten. Aufgrund der vom Robert Koch Inst. durchgeführten epidemiologischen Studien wird der Verzehr von rohen Sprossen als Auslöser angesehen. In der späten Ausbruchphase kam es noch zu sporadischen Sekundärübertragungen durch infizierte Haushaltskontaktpersonen sowie zu einzelnen lokalen Ausbrüchen, die auf eine sekundäre Kontamination von Lebensmitteln durch Beschäftigte (EHEC Ausscheider) in Lebensmittelbetrieben zurückzuführen sind.(6,10)

Unterstützende („supportive“) Therapie

Das Standardvorgehen der Pädiater bei STEC-HUS ist eine gute „supportive“ Therapie mit Flüssigkeitsmanagement, (11) Dialyse und im Notfall auch Beatmung. Diese Maßnahmen, welche auch alle zur Anwendung in der internistischen Therapie kamen, waren sicherlich ein wesentlicher Grund für das insgesamt doch recht gute Ergebnis. Im Kontrast zu den pädiatrischen Kollegen sind nur 57 von 491 Patienten im EHEC-HUS Register ausschließlich „supportiv“ behandelt worden.(12) Diese Patienten waren nach den laborchemischen Parametern auch weniger schwer erkrankt. Viele der im Schnitt 10 Jahre älteren Patienten lehnten ein intensivere Therapie (u.a. Dialyse oder Beatmung) ab, was die höhere Sterblichkeit (10,2 %) in dieser Gruppe zum Teil erklärt. (12)

Therapeutischer Plasmaaustausch (TPE)

Aufgrund der Vielzahl schwerstkranker Patienten binnen kurzer Zeit und insbesondere wegen der dramatischen neurologischen und psychiatrischen Auffälligkeiten der Patienten wurde frühzeitig nach intensivieren (besseren) Therapien verlangt. So wurde zu Beginn der Epidemie von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) ein TPE bei renaler und/oder neurologischer Komplikation bei Patienten mit Hämolyse empfohlen. (13) In ihren Empfehlungen, stellte die DGfN aber auch klar, dass diese Empfehlung, die sich als Therapieempfehlung zum Beispiel im „Apheresestandard der Deutsche Arbeitsgemeinschaft Klinische Nephrologie“ und in den Guidelines der Amerikanischen Apheresese-gesellschaft von 2010 findet, nicht durch kontrollierte Studien gestützt wird. (14) Zugrundeliegende Arbeitshypothese ist die Entfernung des zirkulierenden Shiga-Toxins, welches das HUS initiiert und unterhält. Diese Arbeitshypothese ist allerdings nicht unumstritten, da das Toxin überwiegend Leukozyten-gebunden vorliegt und im Plasma die nachweisbare Konzentration an Shigatoxin niedrig ist. (15) Der größte jemals bei Erwachsenen beschriebene EHEC-HUS Ausbruch war 1996 in Schottland. Während dieses Ausbruchs erkrankten insgesamt 22 Erwachsene (Durchschnittsalter 71 Jahre) an HUS. Sechzehn Patienten erhielten einen TPE. 6 Patienten waren bereits vor Therapiebeginn verstorben. (16) Von den TPE behandelten Patienten starben 5 Patienten. Wegen der geringen Anzahl der Patienten war eine statistische Analyse nicht möglich. Ansonsten gibt es für Erwachsene nur einzelne Fallberichte über den Nutzen eines TPE.(17) Bei Kindern gibt es mehr Erfahrung mit TPE und Plasma Infusion bei D+HUS und es liegen sogar zwei kontrolliert randomisierte Studien vor. In beiden Studien wurden die erkrankten Kleinkinder mit Plasma Infusion behandelt, ohne dass ein langfristiger Nutzen nachweisbar war.(18,19) Daher wurden die pädiatrische Patienten mit D+ HUS in der Regel nur „supportiv“ behandelt. Von 90 betroffenen Kindern wurden nur 17 Kinder (19%) mit TPE behandelt; davon 16 wegen schwerer neurologischer Komplikationen (Krampfanfall, Bewusstseinsintrübung und/oder Doppelbildern). (20)

Im Gegensatz dazu wurde entsprechend der Empfehlung der DGfN von den deutschen Internisten/Nephrologen zwischen 85 und 90% der Patienten mit Plasmaaustausch behandelt. (12,21) Die vom EHEC-HUS Konsortium veröffentlichten Daten konnten keinen eindeutigen Nutzen des TPE nachweisen. Vergleicht man nur die Ergebnisse der Pädiater mit denen der Internisten, ist ebenfalls kein Vorteil des TPE zu erkennen. Ferner war auffallend, dass in Zentren, bei denen der TPE so lange durchgeführt wurde bis die Thrombozytenzahl auf mindestens 100/nl bzw. 150/nl angestiegen war, eine künstliche Beatmung und Dialyse häufiger benötigt wurde. Daher muss der Nutzen eines TPE als fraglich angesehen werden. (22) Auch bestand ein Zentrumsunterschied beim Einsatz von Steroiden. Eine detailliertere Analyse der Epidemie sollte zu einer Klärung dieser therapeutisch sehr wichtigen Frage führen. Zusätzlich

zeigte eine erste Analyse, dass der Einsatz von Steroiden an der Plasmapherese die Prognose nicht verbesserte und eher eine nachteilige Wirkung hatte. (21)

Eculizumab

Eculizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der entwickelt wurde, um die Aktivierung der terminalen Komplementkomponenten zu blockieren. Das Komplementsystem wird durch den klassischen, den Lektin- und den alternativen Weg aktiviert. Shigatoxin aktiviert das Komplementsystem zum einen durch direkte Aktivierung des alternativen Wegs zum anderen durch Blockade von Komplement regulierenden Faktoren. Die Dauer dieser Aktivierung bei Patienten mit STEC-HUS ist gegenwärtig noch unklar. (4) Eculizumab bindet C5 und verhindert seine Spaltung in C5a und C5b. Dadurch wird die Entstehung des pro-entzündlichen C5a und die Bildung des C5b-9 Komplexes verhindert. Die Blockade von C5 lässt die frühen Komponenten des Komplementsystems unberührt, die in der Abwehr von Mikroorganismen und bei der Clearance von Immunkomplexen wichtig sind.

Eculizumab ist zur Therapie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) zugelassen. Beim atypischen HUS liegt in der Regel eine genetisch bedingte Störung der Regulation des Komplementsystems vor. Kommt es durch äußere Faktoren (u.a. Medikamente, Infekte) zu einer Aktivierung des Komplementsystems, kann es zum Auftreten einer HUS Episode kommen. 2009 wurde erstmals über den erfolgreichen Einsatz von Eculizumab bei einer Patientin berichtet, die aufgrund eines atypischen HUS terminal niereninsuffizient geworden war. Nachdem Sie das erste Nierentransplantat wegen eines Rezidivs des HUS verloren hatte, kam es auch im zweiten Nierentransplantat zu einem HUS Rezidiv und die Patientin erhielt 4 Plasmaaustausche und einmalig Eculizumab, worauf es zu einer Verbesserung der Nierenfunktion und einem Anstieg der Thrombozyten kam. (33) Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab beim aHUS konnten aufgrund der Seltenheit nicht in großen randomisierten Studien untersucht werden. Zwei einarmige Studien (ohne Kontrollgruppe), in denen 37 Erwachsene und Heranwachsende behandelt wurden, sowie eine retrospektive Analyse von 30 weiteren Patienten führten in 2011 in den USA und Europa zur Zulassung von Eculizumab bei atypischem HUS.

Am 26.5.2011 veröffentlichte das New England Journal of Medicine einen Leserbrief, der über den erfolgreichen Einsatz mit Eculizumab bei drei Kindern, die an STEC-HUS erkrankt waren und auf Plasmaaustausch keine Besserung zeigten. Nach Gabe von Eculizumab verbesserte sich der neurologische Status der Patienten innerhalb von 24 Stunden. (34) Aufgrund dieser Berichte, und der Bereitschaft des Herstellers, Eculizumab für einen Heilversuch zur Verfügung zu stellen, entschieden sich viele Ärzte zu einem „off label“ Einsatz von Eculizumab bei ihren Patienten. Die von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie am 4.6.2011 veröffentlichten Hinweise zur Therapie mit Eculizumab schlug 4 Gaben à 900 mg im wöchentlichen Abstand vor. Voraussetzung hierfür waren der Nachweis von Shigatoxin oder EHEC oder blutiger Diarrhöe in der Anamnese und mindestens ein laborchemisches Zeichen einer Hämolyse wie LDH Erhöhung, Fragmentozytennachweis oder Verminderung des Haptoglobins. Darüber hinaus musste mindestens ein neurologisches oder renales Symptom vorliegen. Zur Verhinderung einer möglichen Meningokokkeninfektion wurde eine Impfung und während der Therapie eine Antibiotikaprophylaxe mit Azithromycin erforderlich. Dieses Antibiotikum führt zu einer Eradikation von E.coli O104:H4.(31) Insgesamt wurden mehr als 300 Patienten mit Eculizumab behandelt. Um eine detailliertere Analyse unter besser kontrollierten Bedingungen über den Einsatz von Eculizumab zu erhalten, wurde eine einarmige Studie initiiert, da zum Zeitpunkt des Ausbruchs eine Randomisierung der Patienten aus einer Reihe von Gründen nicht möglich war. In diesem Studienprotokoll erhielten die Patienten zusätzlich zu der von der DGfN empfohlenen Behandlung zwei weitere Dosen Eculizumab à 1200 mg alle 2 Wochen. Eine weitere Option beinhaltete eine verlängerte Therapie für weitere 8 Wochen. Es wurde eine Interimsanalyse nach 8 und eine endgültige Analyse nach 28 Wochen durchgeführt. In dieses Protokoll wurden 198 Patienten aus 25 Kliniken eingeschlossen. Die Datenanalyse ist fast beendet.

Erste Ergebnisse, die in Patienten außerhalb des Studienprotokolls erhoben wurden, konnten keinen eindeutigen

Nutzen der Eculizumabgabe nachweisen. Allerdings sind diese Untersuchungen beeinträchtigt durch die Tatsache, dass die Gesamtdosen der Patienten, die Eculizumab erhielten, deutlich niedriger waren als im Studienprotokoll und vorwiegend die kränksten Patienten Eculizumab erhielten. Das EHEC-HUS Konsortium konnte 65 Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf identifizieren, welche kein Eculizumab während der HUS-Epidemie erhalten haben. Diese Patienten wurden mit 67 Patienten verglichen, die sich bezüglich ihres Schweregrades der Erkrankung nicht unterschieden. Auch wenn sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Beatmung, Krampfanfälle, Dialyse und Tod zwischen den Gruppen fand, war das Serumkreatinin nach etwa 4 Wochen bei den Patienten ohne Eculizumab signifikant höher (206 ± 156 vs. $153,7 \pm 101,8$ $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,05$). Die vergleichende Analyse der ähnlich kranken Patienten ohne Eculizumab mit den Patienten im Eculizumab Studienprotokoll könnte eine bessere Erkenntnis zum Effekt des Antikörpers liefern. Die Auswertung des Deutschen EHEC-HUS Registers konnte unter Verwendung einer Propensity Score Analyse, die wegen des unterschiedlichen Schweregrades der Erkrankung notwendig wurde, keinen kurzfristigen Vorteil einer Kombination von TPE und Eculizumab Therapie (193 Patienten) in Bezug auf Mortalität, Nierenfunktion und neurologische Symptome gegenüber den nur mittels TPE behandelten Patienten ($n=241$) zeigen.⁽¹²⁾ Die Auswertung der Mortalität wird dadurch erschwert, dass knapp die Hälfte der Todesfälle auf eine (vom Patienten gewünschte) Therapiebegrenzung sowie iatrogene Komplikationen zurückzuführen war. Die Analyse des Registers berücksichtigt bisher jedoch nur den Verlauf bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Die noch ausstehenden Analysen sollten zur Klärung der Therapieeffizienz von Eculizumab beitragen. Da die Medikation sehr teuer ist, ist auch wichtig zu wissen, wie lange die Therapie durchgeführt werden muss und ob es Subgruppen von Patienten gibt, die besonders oder gar nicht profitieren.

Während der Epidemie gab es verschiedene Anstrengungen die Daten der Erwachsenen und pädiatrischen Patienten möglichst umfangreich zu erfassen. Alle Analysen sind durch ihren retrospektiven, nicht randomisierten Ansatz mit entsprechenden Limitationen versehen, ein Umstand der der Krisensituation geschuldet war. Derzeit bestehen Bemühungen alle Daten zusammenzufügen. Durch eine gemeinsame Analyse der gewonnenen Daten sollte die Beantwortung der in den vorherigen Kapiteln genannten offenen Fragen möglich sein und eine abschließende Bewertung der einzelnen Behandlungsverfahren gelingen. Auch wird es vielleicht möglich sein, klinische oder laborchemische Parameter zu identifizieren, die eine bessere Risikoabschätzung bzw. Stratifizierung in einen bestimmten Therapiearm in Zukunft erlauben werden.

Literatur

1. Magnus T, Rother J, Simova O, Meier-Cillien M, Repenthin J, Moller F, et al. The neurological syndrome in adults during the 2011 northern German E. coli serotype O104:H4 outbreak. *Brain*. 2012.
2. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RAK. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012; advance online publication 18 September 2012; a doi:10.1038/nrneph.2012.196
3. Weissenborn K, Donnerstag F, Kielstein JT, Heeren M, Worthmann H, Hecker H, et al. Neurologic manifestations of E coli infection-induced hemolytic-uremic syndrome in adults. *Neurology*. 2012; 79: 1466-73.
4. tahl AL, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic Escherichia coli-induced hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2011; 117: 5503-13.
5. Harendza S. "HUS diary" of a German nephrologist during the current EHEC outbreak in Europe. *Kidney Int*. 2011; 80: 687-9.
6. http://www.rki.de/CLN_117/nn_205760/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC-Abschlussbericht,templateId=raw,property=publicationFilepdf/EHEC-Abschlussbericht.pdf. 2011.
7. Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Kock R, Fruth A, Bauwens A, et al. Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect Dis*. 2011.
8. Rohde H, Qin J, Cui Y, Li D, Loman NJ, Hentschke M, et al. Open-Source Genomic Analysis of Shiga-Toxin-Producing E. coli O104:H4. *N Engl J Med*. 2011.
9. Rasko DA, Webster DR, Sahl JW, Bashir A, Boisen N, Scheut F, et al. Origins of the E. coli Strain Causing an Outbreak of Hemolytic-Uremic Syndrome in Germany. *N Engl J Med*. 2011.
10. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, Heiden MA, et al. Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing Escherichia coli O104:H4 Outbreak in Germany - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2011.

11. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, Strife CF, Frem JC, et al. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011; 165: 884-9.
12. Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 3807-15.
13. DGfN. Therapeutische Apheresebehandlung bei EHEC assoziiertem HUS. http://www.dgfn.eu/index.php?eID=tx_nawsecuredl&u=0&file=uploads/media/Apheresebehandlung_bei_EHEC_assoziertem_HUS.pdf&t=1319206713&hash=f151eac68f20e001487b481800ceacfb40991f70. 2011.
14. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher.* 2010; 25: 83-177.
15. Te Loo DM, van Hinsbergh VW, van den Heuvel LP, Monnens LA. Detection of verocytotoxin bound to circulating polymorphonuclear leukocytes of patients with hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12: 800-6.
16. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, Jones GA, Hutchinson SJ, Todd WT. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet.* 1999; 354: 1327-30.
17. Bambauer R, Latza R, Schiel R. Therapeutic apheresis in the treatment of hemolytic uremic syndrome in view of pathophysiological aspects. *Ther Apher Dial.* 2011; 15: 10-9.
18. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P, Fermanian J. Treatment of the childhood haemolytic uremic syndrome with plasma. A multicentre randomized controlled trial. *The French Society of Paediatric Nephrology. Pediatr Nephrol.* 1988; 2: 279-85.
19. Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A, Facchin P, Franchini F, Gusmano R, et al. Plasma infusion for hemolytic-uremic syndrome in children: results of a multicenter controlled trial. *J Pediatr.* 1988; 112: 284-90.
20. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Hartel C, et al. An Outbreak of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Hemolytic Uremic Syndrome in Germany: Presentation and Short-term Outcome in Children. *Clin Infect Dis.* 2012; 55: 753-9.
21. Menne J, Nitschke M, Stinglele R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uremic syndrome: case-control study. *Bmj.* 2012; 345: e4565.
22. Ruggenenti P, Remuzzi G. A German outbreak of haemolytic uremic syndrome. *Lancet.* 2011; 378: 1057-8.
23. Greinacher A, Friesecke S, Abel P, Dressel A, Stracke S, Fiene M, et al. Treatment of severe neurological deficits with IgG depletion through immunoadsorption in patients with *Escherichia coli* O104:H4-associated haemolytic uremic syndrome: a prospective trial. *Lancet.* 2011; 378: 1166-73.
24. Combe C, Bui H, de Precigout V, Hilbert G, Delmas Y. Immunoadsorption in patients with haemolytic uremic syndrome. *Lancet.* 2011; 379: 517-8; author reply 18-9.
25. Pietremont C, Bednarek N, Baudouin V, Fila M, Deschênes G. Immunoadsorption for paediatric post-diarrhoea haemolytic-uremic syndrome with severe neurological involvement. *Clin Kidney J* 2012; 5: 484-85.
26. Ashkenazi S, Cleary TG, Lopez E, Pickering LK. Anticytotoxic-neutralizing antibodies in immune globulin preparations: potential use in hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr.* 1988; 113: 1008-14.
27. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1930-6.
28. Panos GZ, Betsi GI, Falagas ME. Systematic review: are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with *Escherichia coli* O157:H7 infection? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 731-42.
29. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uremic syndrome. *Lancet.* 2005; 365: 1073-86.
30. Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *Jama.* 2002; 288: 996-1001.
31. Nitschke M, Sayk F, Hartel C, Roseland RT, Hauswaldt S, Steinhoff J, et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4. *Jama.* 2012; 307: 1046-52.
32. Bielaszewska M, Idelevich EA, Zhang W, Bauwens A, Schaumburg F, Mellmann A, et al. Effects of antibiotics on Shiga toxin 2 production and bacteriophage induction by epidemic *Escherichia coli* O104:H4 strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 3277-82.
33. Nurnberger J, Philipp T, Witzke O, Opazo Saez A, Vester U, Baba HA, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 360: 542-4.
34. Lapeyraque AL, Malina M, Fremaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2561-3.

35. Tschumi S, Gugger M, Bucher BS, Riedl M, Simonetti GD. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: long-term clinical course and histological findings. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26: 2085-8.
36. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1676-87.

■ Projektleitung: Jan Menne, Jan T Kielstein, Hermann Haller; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle des Endothels bei akuten und chronischen Nieren- und Gefäßerkrankungen

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, BMBF

A) Grundlagenwissenschaftlich: Mechanismen der Proteinurieentstehung B) Klinisch: Renale Co-Morbidität nach Transplantation solider Organe und des Knochenmarks

■ Projektleitung: Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Diverse MHH-interne, nationale und internationale Kooperationen; Förderung: DFG, SFB, IFB-Tx

Molekulare Schäden der Altersniere

■ Projektleitung: Schmitt, Roland (Dr. med.); Förderung: DFG, SFB, Werner-Jackstädt-Stiftung, Deutsche Nierenstiftung

Regulation von Entzündungsprozessen bei Niereninsuffizienz

■ Projektleitung: von Vietinghoff, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Intern, HiLF, DFG

Vaskuläre Biologie

■ Projektleitung: Dumler, Inna (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: BMBF, DFG, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Nephrologische Intensivtherapie/Pharmakokinetik

■ Projektleitung: Kielstein, Jan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Diverse MHH-interne Kooperationen und nationale Kooperationen Magdeburg; Förderung: Caridian BCT Europe, Fresenius Medical Care

Nicht-invasive Diagnose der akuten Rejektion bei Nierentransplantatempfängern mittels Massenspektrometrie in Urinproben - Studie

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, IFB-Tx

Mechanismen des Ischämie-Reperfusionsschadens

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Mechanismen der therapieresistenten Hypertonie

■ Projektleitung: Menne, Jan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF, EU, Wirtschaft

Inflammation und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Transplantationen

■ Projektleitung: Schmidt, Bernhard (PD Dr. med.); Förderung: ESAC, Wirtschaft

Vaskulitis und Nierenerkrankungen

■ Projektleitung: Wagner, Annette (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Stiftungszentrum, IFB-Tx, Wirtschaft

Mechanismen der akuten und chronischen Transplantatrejektion

■ Projektleitung: Einecke, Gunilla (Dr. med.); Förderung: SFB, IFB-TX

Targeted delivery of Notch ligands for therapeutic arteriogenesis

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: München, Heidelberg; Förderung: BMBF, DFG

Das Angiopoietin / Tie2 System im Kontext endothelialer Dysfunktion

■ Projektleitung: David, Sascha (Dr. med.); Förderung: DFG

Originalpublikationen

- Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Schafer JE, Bisognano JD. Baroreflex activation therapy provides durable benefit in patients with resistant hypertension: results of long-term follow-up in the Rheos Pivotal Trial. *J Am Soc Hypertens*; 2012;6(2):152-158
- Bertram A, Zhang H, von Vietinghoff S, de Pablo C, Haller H, Shushakova N, Ley K. Protein kinase C-theta is required for murine neutrophil recruitment and adhesion strengthening under flow. *J Immunol*; 2012;188(8):4043-4051
- Beutel G, Perthel R, Suntharalingam M, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Kielstein JT, Kielstein H. Effect of chronic elevated asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels on granulopoiesis. *Ann Hematol*; 2013;92(4):505-508
- Blume C, Felix A, Shushakova N, Gueler F, Falk CS, Haller H, Schrader J. Autoimmunity in CD73/Ecto-5'-nucleotidase deficient mice induces renal injury. *PLoS One*; 2012;7(5):e37100
- Blume C, Sensoy A, Gross MM, Guenter HH, Haller H, Manns MP, Schwarz A, Lehner F, Klempnauer J, Pischke S, Strassburg CP. A Comparison of the Outcome of Pregnancies After Liver and Kidney Transplantation. *Transplantation*; 2013;95(1):222-227
- Boenisch O, Lopez M, Elyaman W, Magee CN, Ahmad U, Najafian N. Ex vivo expansion of human Tregs by rabbit ATG is dependent on intact STAT3-signaling in CD4(+) T cells and requires the presence of monocytes. *Am J Transplant*; 2012;12(4):856-866
- Braun H, Schmidt BM, Raiss M, Baisantry A, Mircea-Constantin D, Wang S, Gross ML, Serrano M, Schmitt R, Melk A. Cellular senescence limits regenerative capacity and allograft survival. *J Am Soc Nephrol*; 2012;23(9):1467-1473
- Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, Menne J, Klein G, Bauersachs J, Haller H, Sweep FC, Diedrich A, Jordan J, Tank J. Catheter-Based Renal Nerve Ablation and Centrally Generated Sympathetic Activity in Difficult-to-Control Hypertensive Patients: Prospective Case Series. *Hypertension*; 2012;60(6):1485-1490
- Bröcker V, Schubert V, Scheffner I, Schwarz A, Hiss M, Becker JU, Scherer R, Haller H, Kreipe HH, Mengel M, Gwinner W. Arteriolar lesions in renal transplant biopsies: prevalence, progression, and clinical significance. *Am J Pathol*; 2012;180(5):1852-1862
- Chabtni L, Mfarrej B, Mounayar M, Zhu B, Batal I, Dakle PJ, Smith BD, Boenisch O, Najafian N, Akiba H, Yagita H, Guleria I. TIM-3 Regulates Innate Immune Cells To Induce Fetomaternal Tolerance. *J Immunol*; 2013;190(1):88-96
- Chatzikyrkou C, Haller H, Menne J. Albuminurie: Prognostischer Marker oder therapeutisches Ziel? *Internist (Berl)*; 2012;53(1):38-44
- Chen S, Martens-Lobenhoffer J, Weissenborn K, Kielstein JT, Lichtinghagen R, Deb M, Li N, Tryc AB, Goldbecker A, Dong Q, Bode-Boger SM, Worthmann H. Association of dimethylarginines and mediators of inflammation after acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*; 2012;9(1):251
- Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismüller TJ, Strassburg CP, Bröcker V, Bara C, Lehner F, Drube J, Kielstein JT, Schwarz A, Gueler F, Haller H, Schiffer M. Renal Comorbidity After Solid Organ and Stem Cell Transplantation. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1691-1699
- Clajus C, Lukasz A, David S, Hertel B, Lichtinghagen R, Parikh SM, Simon A, Ismail I, Haller H, Kümpers P. Angiopoietin-2 is a potential mediator of endothelial barrier dysfunction following cardiopulmonary bypass. *Cytokine*; 2012;60(2):352-359
- Dahlke S, Schwarz A, Bruns F, Bremer M, Miemietz M, Christiansen H, Meyer A. Pelvic radiotherapy after renal transplantation. *Anti-cancer Res*; 2012;32(11):5083-5086
- David S, Mukherjee A, Ghosh CC, Yano M, Khankin EV, Wenger JB, Karumanchi SA, Shapiro NI, Parikh SM. Angiopoietin-2 may contribute to multiple organ dysfunction and death in sepsis*. *Crit Care Med*; 2012;40(11):3034-3041
- David S, von Jan U, Kümpers P, Haller H, Park JK. Quantification of experimental acute kidney injury by computer-assisted imaging of lectin phytohemagglutinin E. *J Nephrol*; 2013;26(2):385-388
- Denecke C, Reutzel-Selke A, Sawitzki B, Boenisch O, Khalpey Z, Seifert M, Pratschke J, Volk HD, Tullius SG. Low-dose cyclosporine mediates donor hyporesponsiveness in a fully mismatched rat kidney transplant model. *Transpl Immunol*; 2012;26(4):176-185
- Denecke C, Yuan X, Ge X, Kim IK, Bedi D, Boenisch O, Weiland A, Jurisch A, Kotsch K, Pratschke J, Reutzel-Selke A, Tullius SG. Synergistic effects of prolonged warm ischemia and donor age on the immune response following donation after cardiac death kidney transplantation. *Surgery*; 2013;153(2):249-261
- Erdbruegger U, Scheffner I, Mengel M, Schwarz A, Verhagen W, Haller H, Gwinner W. Impact of CMV infection on acute rejection and long-term renal allograft function: a systematic analysis in patients with protocol biopsies and indicated biopsies. *Nephrol Dial Transplant*; 2012;27(1):435-443
- Fet NG, Fiebeler A, Klinge U, Park JK, Barth S, Thepen T, Tolba RH. Reduction of activated macrophages after ischaemia-reperfusion injury diminishes oxidative stress and ameliorates renal damage. *Nephrol Dial Transplant*; 2012;27(8):3149-3155
- Ge S, Hertel B, Emden SH, Beneke J, Menne J, Haller H, von Vietinghoff S. Microparticle generation and leucocyte death in Shiga toxin-mediated HUS. *Nephrol Dial Transplant*; 2012;27(7):2768-2775
- Ghannoum M, Nolin TD, Goldfarb DS, Roberts DM, Mactier R, Mowry JB, Dargan PI, Macdaren R, Hoegberg LC, Laliberte M, Cello D, Kielstein JT, Anseeuw K, Winchester JF, Burdman EA, Bunchman

- TE, Li Y, Juurlink DN, Lavergne V, Megarbane B, Gosselin S, Liu KD, Hoffman RS. Extracorporeal Treatment for Thallium Poisoning: Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2012;7(10):1682-1690
- Ghosh CC, Mukherjee A, David S, Knaus UG, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S, Parikh SM. Impaired function of the Tie-2 receptor contributes to vascular leakage and lethality in anthrax. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2012;109(25):10024-10029
- Hadem J, Bockmeyer CL, Lukas A, Pischke S, Schneider AS, Wedemeyer H, Jonigk D, Manns MP, Kumpers P. Angiotensin-2 in acute liver failure. *Crit Care Med*; 2012;40(5):1499-1505
- Hadem J, Tacke F, Bruns T, Langgartner J, Strnad P, Denk GU, Fikatas P, Manns MP, Hofmann WP, Gerken G, Grunhage F, Umgelter A, Trautwein C, Canbay A, Acute Liver Failure Study Group Germany. Etiologies and outcomes of acute liver failure in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2012;10(6):664-9.e2
- Herse F, Lamarca B, Hubel CA, Kaartokallio T, Lokki AI, Ekholm E, Laivuori H, Gauster M, Huppertz B, Sugulle M, Ryan MJ, Novotny S, Brewer J, Park JK, Kacik M, Hoyer J, Verlohren S, Wallukat G, Rothe M, Luft FC, Muller DN, Schunck WH, Staff AC, Dechend R. Cytochrome P450 Subfamily 2J Polypeptide 2 Expression and Circulating Epoxyeicosatrienoic Metabolites in Preeclampsia. *Circulation*; 2012;126(25):2990-2999
- Hodjat M, Haller H, Dumler I, Kiyan Y. Urokinase Receptor Mediates Doxorubicin-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Senescence via Proteasomal Degradation of TRF2. *J Vasc Res*; 2012;50(2):109-123
- Hoppe UC, Brandt MC, Wachter R, Beige J, Rump LC, Kroon AA, Cates AW, Lovett EG, Haller H. Minimally invasive system for baroreflex activation therapy chronically lowers blood pressure with pacemaker-like safety profile: results from the Barostim neo trial. *J Am Soc Hypertens*; 2012;6(4):270-276
- Huang Y, Yan L, Rong S, Haller H, Kirch T. TNF-alpha induces endothelial dysfunction via PKC-zeta-dependent NADPH oxidase activation. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*; 2012;32(5):642-647
- Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, Gueler F, Sann H, Husen B, Wacker F, Reiche D. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for evaluation of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy. *Invest Radiol*; 2012;47(7):430-437
- Kaufeld Jessica K, Gwinner Wilfried, Scheffner Irina, Haller Hermann G, Schiffer Mario. Urinary NGAL Ratio Is Not a Sensitive Biomarker for Monitoring Acute Tubular Injury in Kidney Transplant Patients: NGAL and ATI in Renal Transplant Patients. *J Transplant*; 2012;2012:8
- Kessler M, Gangemi C, Gutierrez Martones A, Lacombe JL, Krier-Coudert MJ, Galland R, Kielstein J, Moureau F, Loughraieb N. Heparin-grafted dialysis membrane allows minimal systemic anticoagulation in regular hemodialysis patients: A prospective proof-of-concept study. *Hemodial Int*; 2012;DOI: 10.1111/j.1542-4758.2012.00733.x
- Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, Steinhoff J, Meyer TN, Hafer C, Kuhlmann U, Bramstedt J, Panzer U, Visedyck M, Busch V, Ries W, Mitzner S, Mees S, Stracke S, Nürnberger J, Gerke P, Wiesner M, Sucke B, Abu-Tair M, Kribben A, Klause N, Schindler R, Merkel F, Schnatter S, Dorresteijn EM, Samuelsson O, Brunkhorst R, on behalf of the collaborators of the DGfN STEC-HUS registry. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German STEC-HUS registry. *Nephrol Dial Transplant*; 2012;27(10):3807-3815
- Kielstein JT, David S. Magnesium: the 'earth cure' of AKI? *Nephrol Dial Transplant*; 2012;DOI: 10.1093/ndt/gfs347
- Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, Hadem J, Reising A, Haverich A, Kühn C, Fischer S. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrol Dial Transplant*; 2013;28(1):86-90
- Kirsch T, Beese M, Wyss K, Klinge U, Haller H, Haubitz M, Fiebeler A. Aldosterone Modulates Endothelial Permeability and Endothelial Nitric Oxide Synthase Activity by Rearrangement of the Actin Cytoskeleton. *Hypertension*; 2013;61(2):501-508
- Kirsch T, Krech S, Krech T, Becker JU, Beese M, Gwinner W, Haller H, Meier M. PRKC-isoform mRNA expression in human kidney transplant protocol biopsies: is there a high-glucose-induced regulation in the diabetic state? *Acta Diabetol*; 2012;DOI: 10.1007/s00592-012-0408-z
- Kiyan Y, Kurselis K, Kiyan R, Haller H, Chichkov BN, Dumler I. Urokinase Receptor Counteracts Vascular Smooth Muscle Cell Functional Changes Induced by Surface Topography. *Theranostics*; 2012;DOI: 10.7150/thno.4119
- Kneser J, Wehmeier P, Lichtinghagen R, Hoepfer M, Kielstein T. Successful treatment of life threatening theophylline intoxication in a pregnant patient by hemodialysis. *Clin Nephrol*; 2012;DOI: 10.5414/CN107286
- Koltsova EK, Garcia Z, Chodaczek G, Landau M, McArdle S, Scott SR, von Vietinghoff S, Galkina E, Miller YI, Acton ST, Ley K. Dynamic T cell-APC interactions sustain chronic inflammation in atherosclerosis. *J Clin Invest*; 2012;122(9):3114-3126
- Koltsova EK, Kim G, Lloyd KM, Saris CJ, von Vietinghoff S, Kronenberg M, Ley K. Interleukin-27 receptor limits atherosclerosis in *ldlr*^{-/-} mice. *Circ Res*; 2012;111(10):1274-1285
- Kötter I, Henes JC, Wagner AD, Look J, Gross WL. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*; 2012;30(1 Suppl 70):S114-29
- Kumpers P, David S. Angiotensin-2 in sepsis: lost in translation? *Nephrol Dial Transplant*; 2013;28(3):487-489
- Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Roberts D, Gosselin S, Goldfarb DS, Kielstein JT, Mactier R, Maclaren R, Mowry JB, Bunchman TE, Juurlink D, Megarbane B, Anseeuw K, Winchester JF, Dargan PI, Liu

- KD, Hoegberg LC, Li Y, Calello DP, Burdman EA, Yates C, Laliberte M, Decker BS, Mello-Da-Silva CA, Lavonas E, Ghannoum M. The EXTRIP (Extracorporeal Treatments In Poisoning) workgroup: Guideline methodology. *Clin Toxicol (Phila)*; 2012;50(5):403-413
- Linnenweber-Held S, Haller H, Menne J. Innovative Therapieoptionen bei therapieresistenter arterieller Hypertonie. *J Hypertonie Aust J Hypertension*; 2012;16(1):20-25
- Lorenzen JM, Broll M, Kaefer V, Burhenne H, Hafer C, Clajus C, Knitsch W, Burkhardt O, Kielstein JT. Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2012;7(3):385-390
- Lorenzen JM, Martino F, Scheffner I, Bröcker V, Leitolf H, Haller H, Gwinner W. Fetuin, matrix-gla protein and osteopontin in calcification of renal allografts. *PLoS One*; 2012;7(12):e52039
- Lorenzen JM, Menne J, Schmidt BM, Schmidt M, Martino F, Dietrich R, Samiri S, Worthmann H, Heeren M, Weissenborn K, Haller H, Schiffer M, Kielstein JT, Thum T. Circulating microRNAs in Patients with Shiga-Toxin-Producing *E. coli* O104:H4 Induced Hemolytic Uremic Syndrome. *PLoS One*; 2012;7(10):e47215
- Marko L, Kvakan H, Park JK, Qadri F, Spallek B, Binger KJ, Bowman EP, Kleinewietfeld M, Fokuhl V, Dechend R, Müller DN. Interferon-gamma signaling inhibition ameliorates angiotensin II-induced cardiac damage. *Hypertension*; 2012;60(6):1430-1436
- Martino F, Lorenzen J, Schmidt J, Schmidt M, Broll M, Gorzig Y, Kielstein JT, Thum T. Circulating MicroRNAs Are Not Eliminated by Hemodialysis. *PLoS One*; 2012;7(6):e38269
- Mederacker I, Yurdaydin C, Grosshennig A, Erhardt A, Cakaloglu Y, Yalcin K, Gurel S, Zeuzem S, Zachou K, Chatzykirkou C, Bozkaya H, Dalekos GN, Manns MP, Wedemeyer H, Hep-Net/International Delta Hepatitis Study Group. Renal function during treatment with adefovir plus peginterferon alfa-2a vs either drug alone in hepatitis B/D co-infection. *J Viral Hepat*; 2012;19(6):387-395
- Meier M, Schwarz A. Rothmund-Thomson syndrome-a single case report with systemic muscular atrophy, multiple organ fibrosis and pulmonary cachexia. *Rheumatology (Oxford)*; 2012;51(11):2109-2111
- Menne J, Izzo JL Jr, Ito S, Januszewicz A, Katayama S, Chatzykirkou C, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G, Haller H, ROADMAP investigators. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens*; 2012;30(4):811-8; discussion 818
- Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbachner M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schocklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Visedyk M, Weissenborn K, Wellhoner P, Wiesner M, Zeissig S, Buning J, Schiffer M, Kuehbachner T, EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*; 2012;345:e4565
- Mueller-Deile J, Kumpers P, Achenbach J, Park JK, Mengel M, Haller H, Schiffer M. Podocalyxin-positive glomerular epithelial cells in urine correlate with a positive outcome in FSGS. *J Nephrol*; 2012;25(5):802-809
- Napp LC, Augustynik M, Paesler F, Krishnasamy K, Woiterski J, Limbourg A, Bauersachs J, Drexler H, Le Noble F, Limbourg FP. Extrinsic Notch ligand Delta-like 1 regulates tip cell selection and vascular branching morphogenesis. *Circ Res*; 2012;110(4):530-535
- Padberg JS, Meurs M, Kielstein JT, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM, Zijlstra JG, Kovcsdy CP, Kümpers P. Indoleamine-2,3-dioxygenase activity in experimental human endotoxemia. *Exp Transl Stroke Med*; 2012;4(1):24
- Raff U, Harazny JM, Titze SI, Schmidt BM, Michelson G, Schmieder RE. Salt intake determines retinal arteriolar structure in treatment resistant hypertension independent of blood pressure. *Atherosclerosis*; 2012;222(1):235-240
- Rong S, Lewis AG, Kunter U, Haller H, Gueler F. A knotless technique for kidney transplantation in the mouse. *J Transplant*; 2012;2012:DOI: 10.1155/2012/127215
- Schiffer L, Henke Gendo C, Wilsdorf N, Hussein K, Pape L, Schmitt C, Haller H, Schiffer M, Klein C, Kreipe H, Maecker Kolhoff B. CXCL13 as a Novel Marker for Diagnosis and Disease Monitoring in Pediatric PTLD. *Am J Transplant*; 2012;12(6):1610-1617
- Schiffer L, Schiffer M, Merkel S, Schwarz A, Mengel M, Jürgens C, Schroeder C, Zoerner AA, Püllmann K, Bröcker V, Becker JU, Dämmrich ME, Träger J, Grosshennig A, Biertz F, Haller H, Koch A, Gwinner W. Rationale and design of the RIACT-study: a multi-center placebo controlled double blind study to test the efficacy of Rituximab in Acute Cellular tubulointerstitial rejection with B-cell infiltrates in renal Transplant patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*; 2012;13(1):199
- Schmidt JJ, Hafer C, Clajus C, Hadem J, Beutel G, Schmidt BM, Kielstein JT. New High-Cutoff Dialyzer Allows Improved Middle Molecule Clearance without an Increase in Albumin Loss: A Clinical Crossover Comparison in Extended Dialysis. *Blood Purif*; 2012;34(3-4):246-252
- Schwarz A. Infektion nach Nierentransplantation. *Nephrologie*; 2012;7(4):307-313
- Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Bröcker V, Rieck D, Framke T, Raggub L, Haller H. Factors influencing viral clearing and renal function during polyomavirus BK-associated nephropathy after renal transplantation. *Transplantation*; 2012;94(4):396-402
- Six I, Maizel J, Barreto FC, Rangrez AY, Dupont S, Slama M, Tribouilloy C, Choukroun G, Maziere JC, Bode-Boeger S, Kielstein JT, Druke

- TB, Massy ZA. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uremic state. *Cardiovasc Res*; 2012;96(1):130-139
- Stieger N, Worthmann K, Teng B, Engeli S, Das AM, Haller H, Schiffer M. Impact of high glucose and transforming growth factor-beta on bioenergetic profiles in podocytes. *Metabolism*; 2012;61(8):1073-1086
- Tossidou I, Schiffer M. TGF-beta/BMP pathways and the podocyte. *Semin Nephrol*; 2012;32(4):368-376
- Tutarel O, Denecke A, Bode-Boger SM, Martens-Lobenhoffer J, Lovric S, Bauersachs J, Schieffer B, Westhoff-Bleck M, Kielstein JT. Asymmetrical Dimethylarginine - More Sensitive than NT-proBNP to Diagnose Heart Failure in Adults with Congenital Heart Disease. *PLoS One*; 2012;7(3):e33795
- Tutarel O, Golla P, Beutel G, Bauersachs J, David S, Schmidt BM, Lichtinghagen R, Kielstein JT. Therapeutic plasma exchange decreases levels of routinely used cardiac and inflammatory biomarkers. *PLoS One*; 2012;7(6):e38573
- Ucar A, Gupta SK, Fiedler J, Eriki E, Kardasinski M, Batkai S, Dangwal S, Kumarswamy R, Bang C, Holzmann A, Remke J, Caprio M, Jentzsch C, Engelhardt S, Geisendorf S, Glas C, Hofmann TG, Nessling M, Richter K, Schiffer M, Carrier L, Napp LC, Bauersachs J, Chowdhury K, Thum T. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy. *Nat Commun*; 2012;3:1078
- Vallabhaneni KC, Haller H, Dumler I. Vascular Smooth Muscle Cells Initiate Proliferation of Mesenchymal Stem Cells by Mitochondrial Transfer via Tunneling Nanotubes. *Stem Cells Dev*; 2012;21(17):3104-3113
- Wagner AD. Nierenbeteiligung im Rahmen von Großgefäßvaskulitiden. *Nephrologie*; 2012;7(3):200-208
- Weinhold B, Sellmeier M, Schaper W, Blume L, Philippens B, Kats E, Bernard U, Galuska SP, Geyer H, Geyer R, Worthmann K, Schiffer M, Groos S, Gerardy-Schahn R, Münster-Kühnel AK. Deficits in Sialylation Impair Podocyte Maturation. *J Am Soc Nephrol*; 2012;23(8):1319-1328
- Weissenborn K, Donnerstag F, Kielstein JT, Heeren M, Worthmann H, Hecker H, Schmitt R, Schiffer M, Pasedag T, Schuppner R, Tryc AB, Raab P, Hartmann H, Ding XQ, Hafer C, Menne J, Schmidt BM, Bültmann E, Haller H, Dengler R, Lanfermann H, Gieseemann AM. Neurologic manifestations of E coli infection-induced hemolytic-uremic syndrome in adults. *Neurology*; 2012;79(14):1466-1473
- Wingender G, Hiss M, Engel I, Peukert K, Ley K, Haller H, Kronenberg M, von Vietinghoff S. Neutrophilic granulocytes modulate invariant NKT cell function in mice and humans. *J Immunol*; 2012;188(7):3000-3008
- Yamada Y, Boskovic S, Aoyama A, Murakami T, Putheti P, Smith RN, Ochiai T, Nadazdin O, Koyama I, Boenisch O, Najafian N, Bhasin MK, Colvin RB, Madsen JC, Strom TB, Sachs DH, Benichou G, Cosimi AB, Kawai T. Overcoming memory T-cell responses for induction of delayed tolerance in nonhuman primates. *Am J Transplant*; 2012;12(2):330-340
- Zhao X, Boenisch O, Yeung M, Mfarrej B, Yang S, Turka LA, Sayegh MH, Iacomini J, Yuan X. Critical role of proinflammatory cytokine IL-6 in allograft rejection and tolerance. *Am J Transplant*; 2012;12(1):90-101

Übersichtsarbeiten

Chatzikyrkou C, Haller H, Menne J. Behandlungsziele bei Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Kann medikamentöse Prävention übertrieben werden? *Internist (Berl)*; 2012;53(7):882-892

Chatzikyrkou C, Menne J. Update on the ROADMAP clinical trial report: olmesartan for the prevention or delay of microalbuminuria development in Type 2 diabetes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*; 2012;10(9):1087-1092

Kaufeld J, Schiffer M, Chatzikyrkou C. Pathogenesis and Management of Hypertension after Kidney Transplantation. *Current Hypertension Reviews*; 2012;8(4):296-301

Kielstein JT, Keller F. Pharmakotherapie bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit. *Internist (Berl)*; 2012;53(7):802-809

Magee CN, Boenisch O, Najafian N. The role of costimulatory molecules in directing the functional differentiation of alloreactive T helper cells. *Am J Transplant*; 2012;12(10):2588-2600

Menne J, Jordan J, Linnenweber-Held S, Haller H. Resistant hypertension: baroreflex stimulation as a new tool. *Nephrol Dial Transplant*; 2013;28(2):288-295

Menne J, Kielstein JT, Wenzel U, Stahl RA. Therapie des typischen hamolytisch-uramischen Syndroms: Erkenntnisse aus dem E.-coli-Ausbruch 2011. *Internist (Berl)*; 2012;53(12):1420-1430

Ritz E, Menne J, Haller H. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes: lessons learned from the ROADMAP study. *Nephrol Dial Transplant*; 2012;27 Suppl 4:iv28-iv30

Schiffer M. Renale Ko-Morbidität nach Transplantation solider Organe. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(45):2332-2335

Schmidt BM. Therapeutische Strategien gegen die Progression der Niereninsuffizienz. *Internist (Berl)*; 2012;53(7):810-816

Schmitt R. Die Rolle von Stammzellen im akuten Nierenversagen: Mythos und Potenzial. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(7):322-325

Schmitt R, Melk A. New Insights on Molecular Mechanisms of Renal Aging. *Am J Transplant*; 2012;12(11):2892-2900

Buchbeiträge, Monografien

Kielstein JT. Nierenersatzverfahren bei akuter Nierenschädigung. In: Akademie Niere VII. Intensivkurs Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Akademie Niere. 1. Aufl. Lengerich: Pabst Science Publishers, 2012. S. 539-548

Abstracts

2012 wurden keine Abstracts publiziert.

Promotionen

Broll, Michael (Dr. med.): Pharmakokinetik von Ampicillin.

Gerdes, Stefan (Dr. med.): Zirkulierende Endothelzellen bei Patienten mit cerebralem ischämischen Insult.

Krech, Sophia Susann Eileen (Dr. med.): Renale mRNA- und Proteinexpression von Proteinkinase C - Isoformen bei Diabetes mellitus am Beispiel humaner Nierentransplantatbiopsien.

Müller-Deile, Janina (Dr. med.): Die Rolle der autokrinen VEGF-Signaltransduktion für Funktionen des Podozyten in vitro und in vivo.

Pancratz, Thorsten Friedrich (Dr. med.): Nachweis von Chlamydia pneumoniae in der Temporalarterie von Patienten mit Riesenzellarteriitis: Optimierung der PCR-Methode und Bestätigung der Ergebnisse mittels Immunhistochemie.

Richter, Kathrin (Dr. med.): Diagnostische Bedeutung von Mikropartikeln bei Abstoßungsreaktionen und Cytomegalievirus-Infektionen nach Nierentransplantation.

Starker, Gabriele (Dr. med.): Einfluss von PKC α auf die TGF- β induzierte Signalantwort und das Überleben des Podozyten.

Tolk, Sören (Dr. med.): Einfluss der „Extended dialysis“ im Rahmen einer akuten Nierenschädigung (AKIN III) auf die 28-Tages- und 1-Jahres-Letalität bei Intensivpatienten unter „Interventional lung assist“-Behandlung.

Vallabhaneni, Krishna Chaitanya (PhD M.Sc. Biotechnology): Mesenchymal stem cells in vascular regeneration.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Haller, Hermann (Prof. Dr. med.): DFG-Fachkollegium, Gutachter Medizinausschuss des Wissenschaftsrats WR

Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.): Heisenberg Professur für Transplantationsnephrologie

Kielstein, Jan (Prof. Dr. med.): Teilherausgeber NDT (Nephrology, Dialysis, Transplantation)

Klinik für Pneumologie

■ Direktor: Prof. Dr. Tobias Welte

Tel.: 0511/532-3531 • E-Mail: welte.tobias@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/pneumo.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Pneumologie deckt klinisch alle Teilbereiche der Pneumologie einschließlich der pneumologischen Infektiologie und Onkologie ab und ist wesentlich im Bereich der internistischen Intensivmedizin tätig.

Wissenschaftlich ist die Abt. vor allem in folgenden Teilbereichen tätig:

- Akute und chronische bronchopulmonale Infektionen
- Pharmakokinetik und -dynamik von Antibiotika und Zytostatika
- Kardiopulmonale Interaktion, vor allem pulmonale Hypertonie
- Pathophysiologie obstruktiver Atemwegserkrankungen, schweres Asthma
- Antikörperbasierte Therapie des Bronchialcarcinoms
- Lungentransplantation und extrakorporale Lungenersatzverfahren
- Interstitielle Lungenerkrankungen, vor allem die idiopathischen Lungenfibrose

Schwerpunkt der infektiologischen Forschung unter Leitung von U. Maus sind Pathomechanismen der akuten bronchopulmonalen Infektion. Hierzu besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem Helmholz Zentrum für Infektiologie (HZI). Im Rahmen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZL) untersucht U. Maus präventive Ansätze (Vakzine) und Konzepte zur Verbesserung der Lungenheilung bei Pneumonie (siehe Forschungsprojekt). Ein weiterführendes Projekt zur Beeinflussung der Tuberkuloseprogression durch Wachstumsfaktoren ist im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) verankert. Im Rahmen des SFB 587 ist die Infektabwehr bei chronischen Lungenerkrankungen am Beispiel der Pneumokokkeninfektion im Mausmodell der TNF-Beta induzierten Lungenfibrose Thema.

Pathomechanismen obstruktiver Atemwegserkrankungen stehen im Mittelpunkt der molekularen Pneumonie unter Leitung von S. Janciauskiene. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Erforschung von Alpha-1-Antitrypsin und seiner Rolle bei verschiedenen Lungenerkrankungen und bei der Entwicklung der Leberzirrhose, aber auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen wie dem Morbus Crohn und Multipler Sklerose. Im Rahmen eines im SFB 587 geförderten Projekts wird hierbei der Zusammenhang zwischen Alpha-1-Antitrypsin, Entzündungen und der Entwicklung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung erforscht.

M. Hoepfer leitet den Forschungsbereich pulmonale Hypertonie eigenverantwortlich und ist federführend an einer Reihe grosser Therapiestudien beteiligt. Ein besonderer Schwerpunkt ist die Entwicklung neuer Biomarker für die Verlaufsbeobachtung und Therapiesteuerung dieser Patienten. N. Nickel, der sich im Rahmen seiner Promotion intensiv mit diesen Themen befasst hat, arbeitet seit 01.10.2012 im Rahmen eines zweijährigen DFG Forschungsstipendiums zur Erforschung der Erforschung der genetischen Grundlagen der Endothelzellpathophysiologie bei pulmonaler Hypertonie in Stanford tätig.

H. Golpon ist in Zusammenarbeit mit der Abt. Hämatologie/Onkologie federführend an der Entwicklung neuer Chemotherapeutika für das Bronchialkarzinom beteiligt. Zunehmend ist die Klinik für Pneumologie hier in die Arzneimittelentwicklung involviert und an Phase I und II Studien beteiligt.

Das Lungentransplantationprogramm (J. Gottlieb, in Zusammenarbeit mit der Klinik für Herz-/Thorax- und Gefäßchirurgie, HTTG) beschäftigt sich mit Fragen der chronischen Transplantatabstoßung. Die Pneumologie ist wesentlich im integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation beteiligt. Als Bridging-to-transplant Verfahren wird klinisch und experimentell am Konzept eines Lungenersatzverfahrens gearbeitet.

Die Klinik für Pneumologie kooperiert eng mit der HTTG und der Klinik für pädiatrische Pneumologie sowie mit dem Fraunhofer Inst. für Experimentelle Medizin und Toxikologie (ITEM). Unter Leitung von T. Welte hat sich Hannover mit der Initiative "Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH) als Teil des Deutsche Zentrums für Lungenforschung (DZL) etabliert. T. Welte ist stellvertretender Vorsitzender des DZL und gleichzeitig im Beirat des DZLF. T. Welte ist Stiftungsratsvorsitzender der Stiftung des Kompetenznetzwerks ambulante Pneumonie (CAPNETZ). Er ist Sprecher des Fachkollegs 1 (Entzündung) der DFG. Von 2013-2015 ist T. Welte Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie.

Forschungsprojekte

Präklinische Untersuchungen zur Modulation der Makrophagen Apoptose als Therapiekonzept in der Pneumonie

Ein herausragendes Merkmal der Pneumokokken-Pneumonie ist die massive Apoptose von Alveolarmakrophagen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Infektion mit *S. pneumoniae*. Es wird vermutet, dass durch Apoptose der Lungenmakrophagen eine überschießende Entzündungsantwort des Wirts auf die Pneumokokken-Infektion verhindert wird. Allerdings war bislang unklar, über welche Signaltransduktionswege die Apoptose in Lungenmakrophagen nach Infektion mit *S. pneumoniae* vermittelt wird. Ein möglicher Kandidat ist in diesem Zusammenhang TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), welches durch Bindung an seinen Rezeptor Death Receptor 5 (DR5) den apoptotischen Zelltod der Zielzelle induziert. Vor diesem Hintergrund haben wir die Bedeutung der TRAIL-abhängigen Makrophagen-Apoptose in der Pneumokokken-Pneumonie der Maus untersucht. Unsere Untersuchungen konnten erstmals zeigen, dass TRAIL-defiziente Mäuse im Vergleich zu Wildtyp Mäusen ein signifikant verschlechtertes Überleben einhergehend mit signifikant erhöhten bakteriellen Erregerlasten in der Lunge nach Infektion mit *S. pneumoniae* aufweisen. Zusätzlich kommt es in *S. pneumoniae* infizierten TRAIL defizienten Mäusen im Vergleich zu Wildtyp Mäusen zur verringerten Apoptose von Lungenmakrophagen und stattdessen zur signifikant gesteigerten Makrophagen-Nekrose, gefolgt von einer überschießenden proinflammatorischen Entzündungsantwort. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass insbesondere neutrophile Granulozyten für die Freisetzung von löslichem TRAIL in der Lunge verantwortlich sind. Passend hierzu führte die Depletion neutrophiler Granulozyten in *S. pneumoniae* infizierten Mäusen zu verringerten TRAIL-Spiegeln in der bronchoalveolären Lavage und gleichzeitig zur Reduktion der Makrophagen-Apoptose hin zu

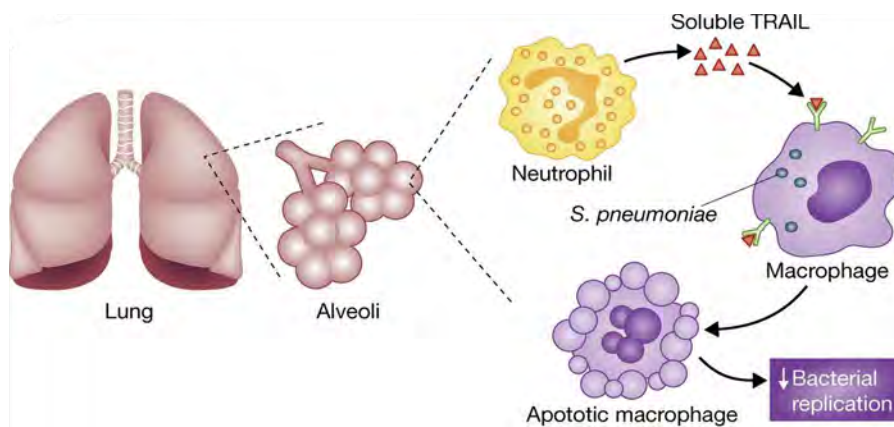


Abb. 1: Nach Infektion mit *S. pneumoniae* setzen neutrophile Granulozyten TRAIL frei, welches die Apoptose von Makrophagen induziert und dadurch die Infektabwehr der Lunge gegenüber Infektion mit Pneumokokken verbessert.

einer gesteigerten Makrophagen-Nekrose. Demgegenüber verbesserte die therapeutische Gabe von rekombinantem TRAIL oder agonistischem anti-DR-5-Antikörper das Überleben von immunkompetenten Wildtyp Mäusen und auch von neutropenen Wildtyp Mäusen nach Infektion mit *S. pneumoniae*. Die inhalative TRAIL-Therapie könnte somit gerade in neutropenen Patienten eine interessante neue, antibiotikaunabhängige Therapieoption darstellen.

■ Projektleitung: U. Maus; Förderung: BMBF - Deutsches Zentrum für Lungenforschung

Weitere Forschungsprojekte

Die Interaktion zwischen allergischer Entzündung und pulmonalem Surfactant-System beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: J. Hohlfeld; Förderung: DFG (SFB 587)

Diagnose und Verlaufskontrolle von Lungenerkrankungen anhand exhalierter Aerosole

■ Projektleitung: J. Hohlfeld; Förderung: DFG

Charakterisierung pulmonaler Infektabwehrmechanismen bei chronischen Lungenerkrankungen

■ Projektleitung: U. Maus; Förderung: DFG (SFB 587)

Funktionelle Signifikanz einer gesteigerten Cholesterolsynthese in der Pneumokokken-Pneumonie bzw. pneumogenen Sepsis

■ Projektleitung: U. Maus; Förderung: BMBF Verbundprojekt PROGRESS

Evaluierung der therapeutischen Effizienz neutraler Serinproteasen zur pulmonalen Infektabwehr mykobakterieller Infektionen in der Maus

■ Projektleitung: U. Maus; Kooperationspartner: S. Ehlers, Forschungszentrum Borstel; Förderung: DFG

Acute Lung Injury - Pneumonia Endstage Lung Disease - Macrophage Turnover after LTx

■ Projektleitung: U. Maus, T. Welte; Förderung: BMBF - Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

Bedeutung der neutralen Serinproteasen Cathepsin G und Neutrophilen Elastase für die Infektabwehr der Lunge gegenüber mykobakteriellen Erregern

■ Projektleitung: U. Maus; Förderung: Nds. Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose

Endstage Lung Disease - Lung Transplantation

■ Projektleitung: J. Gottlieb; Förderung: BMBF - Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

Endstage Lung Disease - Extracorporeal Lung Assist - Clinical Studies

■ Projektleitung: M. Hoepfer; Förderung: BMBF - Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

Clinical Trial Registry

■ Projektleitung: T. Welte; Förderung: BMBF - Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

Neuartige Anti-Protease unabhängige Effekte von alpha-1-Antitrypsin bei chronisch inflammatorischen Erkrankungen wie COPD und Lungenemphysem

■ Projektleitung: S. Janciauskiene; Förderung: DFG (SFB 587)

Introducing standards of the best practice for the patients with inherited Alpha1-Antitrypsin Deficiency in Central Eastern Europe

■ Projektleitung: S. Janciauskiene; Förderung: EU (Leonardo Project)

Ex vivo investigation of anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Alpha1-Antitrypsin (AAT)

■ Projektleitung: S. Janciauskiene; Förderung: Baxter Foundation

Kompetenznetzwerk CAPNETZ Studienzentrum

■ Projektleitung: T. Welte; Förderung: BMBF/CAPNETZ Stiftung

Kompetenznetzwerk Asthma/COPD (ASCONET)

■ Projektleitung: T. Welte; Förderung: BMBF

Clinical performance of a multiplex PCR-based detection system for a comprehensive panel of respiratory pathogens SYMPARI

■ Projektleitung: T. Welte; Förderung: BMBF

A Phase III international, randomized, doubleblind, double-dummy study to evaluate the efficacy and safety of 300 mg or 600 mg of intravenous zanamivir twice daily compared to 150 mg of oral oseltamivir twice daily in the treatment of hospitalized adults and adolescents with influenza

■ Projektleitung: T. Welte; Förderung: Industrie

A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallelgroup, adaptive group-sequential phase II study, to determine the efficacy and safety of BT086 as an adjunctive treatment in severe community acquired pneumonia

■ Projektleitung: T. Welte; Förderung: Industrie

An assessment of the potential clinical utility of a new multiplex-PCR assay (VY00®) in the management of ICU patients with sepsis

■ Projektleitung: T. Welte; Förderung: Industrie

Randomized, open-label, active-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability of Arikace™ in Cystic Fibrosis patients with chronic infection due to Pseudomonas aeruginosa (TR02-108)

■ Projektleitung: T. Welte; Förderung: Industrie

A Phase 3, Double-Blind, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating Repeated Courses of Aztreonam for Inhalation Solution/Aztreonam 75 mg Powder and Solvent for Nebuliser Solution in Subjects with non-CF Bronchiectasis and Gram-Negative Endobronchial Infection (AIR-BX2)

■ Projektleitung: J. Rademacher; Förderung: Industrie

Multi-center, observational study for the quantification of neutrophil elastase activity in induced sputum and to investigate other biomarker candidates in biological matrices (induced sputum, blood, urine) of bronchiectasis patients

■ Projektleitung: J. Rademacher; Förderung: Industrie

A randomized, double-blind, placebo controlled, multiple dose study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous administration of secukinumab (AIN457) in patients with asthma not adequately controlled with inhaled corticosteroids and long acting beta-agonists

■ Projektleitung: T. Welte; Förderung: Industrie

A randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study to determine the effect of QVA149 on mean 24-hours heart rate in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

■ Projektleitung: T. Welte; Förderung: Industrie

Impact of Aggressive Empiric Antibiotic Therapy and Duration of Therapy on the Emergence of Antimicrobial Resistance during the Treatment of Hospitalized Subjects with Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation

■ Projektleitung: T. Welte; Förderung: National Institute of Health, USA (NIH)

A Phase 3, randomized, double-blind, placebo- controlled study of ARQ 197 plus Erlotinib versus Placebo plus Erlotinib in previously treated subjects with locally advanced or metastatic, non squamous NSCLC

■ Projektleitung: H. Golpon; Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Ambition Amb112565

■ Projektleitung: M. Hoepfer; Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie BAY 63-2521/ 12166)

■ Projektleitung: M. Hoepfer; Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Ergonex/Terpah

■ Projektleitung: M. Hoepfer; Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie Freedom - TDE-PH-304

■ Projektleitung: M. Hoepfer; Förderung: Industrie

Pulmonale Hypertonie, Therapiestudie CQT1571A2102E1

■ Projektleitung: M. Hoepfer; Förderung: Industrie

Anlylam in RSV infectioun in lung transplant recipients

■ Projektleitung: J. Gottlieb; Förderung: Industrie

4ever lung - new immunosuppressive strategies in LTx

■ Projektleitung: J. Gottlieb; Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Originalpublikationen

Alam S, Wang J, Janciauskiene S, Mahadeva R. Preventing and reversing the cellular consequences of Z alpha-1 antitrypsin accumulation by targeting s4A. *J Hepatol*; 2012;57(1):116-124

Amra B, Golshan M, Fietze I, Penzel T, Welte T. Correlation between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome in a general population in Iran. *J Res Med Sci*; 2011;16(7):885-889

Badorrek P, Dick M, Emmert L, Schaumann F, Koch W, Hecker H, Murdoch R, Hohfeld JM, Krug N. Pollen starch granules in bronchial inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2012;109(3):208-214.e6

Behler F, Steinwede K, Balboa L, Ueberberg B, Maus R, Kirchhof G, Yamasaki S, Welte T, Maus UA. Role of Mincle in Alveolar Macrophage-Dependent Innate Immunity against Mycobacterial Infections in Mice. *J Immunol*; 2012;189(6):3121-3129

Behr J, Hoepfer MM, Kreuter M, Klotsche J, Wirtz H, Pittrow D. Charakteristika und Versorgung der idiopathischen Lungenfibrose. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(49):2586-2588

Beste KY, Burkhardt O, Kaever V. Rapid HPLC-MS/MS method for simultaneous quantitation of four routinely administered triazole antifungals in human plasma. *Clin Chim Acta*; 2012;413(1-2):240-245

Bockmeyer CL, Maegel L, Janciauskiene S, Rische J, Lehmann U, Maus UA, Nickel N, Haverich A, Hoepfer MM, Golpon HA, Kreipe H, Länger F, Jonigk D. Plexiform vasculopathy of severe pulmonary arterial hypertension and microRNA expression. *J Heart Lung Transplant*; 2012;31(7):764-772

Brumshagen C, Maus R, Bischof A, Ueberberg B, Bohling J, Osterholzer JJ, Ogunniyi AD, Paton JC, Welte T, Maus UA. FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Ligand Treatment of Mice Aggravates Acute Lung Injury in Response to *Streptococcus pneumoniae*: Role of Pneumolysin. *Infect Immun*; 2012;80(12):4281-4290

Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludwig K, Putensen C, Nierhaus A, Jaschinski U, Meier-Hellmann A, Weyland A, Gründling M, Moerer O, Riessen R, Seibel A, Ragaller M, Buchler MW, John S, Bach F, Spies C, Reill L, Fritz H, Kiehntopf M, Kuhnt E, Bogatsch H, Engel C, Loeffler M, Kollef MH, Reinhart K, Welte T, German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet). Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on

- sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA*; 2012;307(22):2390-2399
- Buhl R, Welte T, Vogelmeier C, Gillissen A, Voshaar T, Kögler H, Liu D, Glaab T. Evidenz für eine frühzeitige Therapie der COPD mit Tiotropium. *Pneumologie*; 2012;66(10):589-595
- Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismüller TJ, Strassburg CP, Bröcker V, Bara C, Lehner F, Drube J, Kielstein JT, Schwarz A, Guler F, Haller H, Schiffer M. Renal Comorbidity After Solid Organ and Stem Cell Transplantation. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1691-1699
- de Jesus Perez VA, Yuan K, Orcholski ME, Sawada H, Zhao M, Li CG, Tojais NF, Nickel N, Rajagopalan V, Spiekerkoetter E, Wang L, Dutta R, Bernstein D, Rabinovitch M. Loss of Adenomatous Poliposis Coli-alpha3 Integrin Interaction Promotes Endothelial Apoptosis in Mice and Humans. *Circ Res*; 2012;111(12):1551-1564
- Dettmer S, Entrup J, Schmidt M, de Wall C, Wacker F, Shin H. Bronchial wall thickness measurement in computed tomography: Effect of intravenous contrast agent and reconstruction kernel. *Eur J Radiol*; 2012;81(11):3606-3613
- Ding N, Dahlke K, Janze AK, Mailer PC, Maus R, Bohling J, Welte T, Bauer M, Riedemann NC, Maus UA. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in posttraumatic immunosuppression in mice. *J Trauma Acute Care Surg*; 2012;73(4):861-868
- Dinh-Xuan AT, Brusasco V, Wedzicha JA, Reeves E, Humbert M, Welte T, Bjermer L. ERS publications: the flagship and the fleet. *Eur Respir J*; 2012;40(3):535-537
- Ernst D, Greer M, Stoll M, Meyer-Olson D, Schmidt RE, Witte T. Remission achieved in refractory advanced takayasu arteritis using rituximab. *Case Report Rheumatol*; 2012;2012:406963
- Ewig S, Bauer T, Richter K, Szencsényi J, Heller G, Strauss R, Welte T. Prediction of in-hospital death from community-acquired pneumonia by varying CRB-age groups. *Eur Respir J*; 2012;DOI: 10.1183/09031936.00065212
- Ewig S, Welte T. Adding fuel to the flames? It is time to leave HCAP. *Respir Med*; 2012;106(9):1309-1310
- Frenzel E, Korenbaum E, Hegermann J, Ochs M, Koepke J, Koczulla AR, Welte T, Köhnlein T, Janciauskiene S. Does augmentation with alpha1-antitrypsin affect neutrophil extracellular traps formation? *Int J Biol Sci*; 2012;8(7):1023-1025
- Fuehner T, Greer M, Welte T, Gottlieb J. The lung transplant patient in the ICU. *Curr Opin Crit Care*; 2012;18(5):472-478
- Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*; 2012;185(7):763-768
- Fuehner T, Welte T, Gottlieb J. Lungentransplantation. *Internist (Berl)*; 2012;53(5):567-574
- Gottlieb J, Warnecke G, Hadem J, Dierich M, Wiesner O, Fühner T, Strüber M, Haverich A, Welte T. Outcome of critically ill lung transplant candidates on invasive respiratory support. *Intensive Care Med*; 2012;38(6):968-975
- Hoepfer MM, Halank M, Wilkens H, Günther A, Weimann G, Gebert I, Leuchte H, Behr J. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J*; 2012;DOI: 10.1183/09031936.00213911
- Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Grohe C, Lange TJ, Behr J, Klose H, Wilkens H, Filusch A, Germann M, Ewert R, Seyfarth HJ, Olsson KM, Opitz CF, Gaine SP, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Pittrow D. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*; 2012;DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026
- Ius F, Kuehn C, Tudorache I, Sommer W, Avsar M, Boethig D, Fuehner T, Gottlieb J, Hoepfer M, Haverich A, Warnecke G. Lung transplantation on cardiopulmonary support: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 2012;144(6):1510-1516
- Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hoepfer MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*; 2012;40(4):881-885
- Janssen S, Dickgreber NJ, Koenig C, Bremer M, Werner M, Karstens JH, Welte T, Meyer A. Image-guided hypofractionated small volume radiotherapy of non-small cell lung cancer - feasibility and clinical outcome. *Onkologie*; 2012;35(7-8):408-412
- Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, Hadem J, Reising A, Haverich A, Kühn C, Fischer S. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrol Dial Transplant*; 2013;28(1):86-90
- Klapdor B, Ewig S, Schaberg T, Rohde G, Pletz MW, Schütte H, Welte T, CAPNETZ study group. Presentation, etiology and outcome of pneumonia in younger nursing home residents. *J Infect*; 2012;65(1):32-38
- Kneser J, Wehmeier P, Lichtinghagen R, Hoepfer M, Kielstein T. Successful treatment of life threatening theophylline intoxication in a pregnant patient by hemodialysis. *Clin Nephrol*; 2012;DOI: 10.5414/CN107286
- Koczulla R, Jonigk D, Wolf T, Herr C, Noeske S, Klepetko W, Vogelmeier C, von Neuhoff N, Rische J, Wrenger S, Golpon H, Voswinckel R, Luisetti M, Ferrarotti I, Welte T, Janciauskiene S. Krüppel-like zinc finger proteins in end-stage COPD lungs with and without severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Orphanet J Rare Dis*; 2012;7(1):29
- Krudewig J, Baumann U, Bernuth von H, Borte M, Burkhard-Meier U, Dueckers G, Foerster-Wald E, Franke K, Habermehl P, Hönig M, Kern W, Kösters K, Kugel K, Lehrnbecher T, Liese J, Marks R, Müller GA, Müller R, Nadal D, Peter HH, Pfeiffer-Kascha D, Schneider M, Sitter H, Späth P, Wahn V, Welte T, Niehues T. Interdisziplinäre

- AWMF-Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelerkrankungen. *Klin Padiatr*; 2012;224(6):404-415
- Lepper PM, Ott S, Nüesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, Mealing NM, Welte T, Bauer TT, Suttorp N, Jüni P, Bals R, Rohde G, German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ*; 2012;344:e3397
- Lorenzen JM, Broll M, Kaever V, Burhenne H, Hafer C, Clajus C, Knitsch W, Burkhardt O, Kielstein JT. Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2012;7(3):385-390
- Mattner F, Hesse N, Fegbeutel C, Strüber M, Gottlieb J, Sohr D, Welte T, Schulz TF, Simon AR, Engelmann I. Viremia after lung transplant: a cohort study on risk factors and symptoms associated with detection of Epstein-Barr virus. *Prog Transplant*; 2012;22(2):155-160
- Meyer A, Warszawski-Baumann A, Baumann R, Karstens JH, Christiansen H, Gottlieb J, Welte T. HDR brachytherapy: an option for preventing nonmalignant obstruction in patients after lung transplantation. *Strahlenther Onkol*; 2012;188(12):1085-1090
- Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Barbera JA, Hassoun PM, Halank M, Jais X, Nickel N, Hoeper MM, Humbert M. Outcome of non-cardiac, non-obstetric surgery in patients with pulmonary arterial hypertension: results from an international prospective survey. *Eur Respir J*; 2012;DOI: 10.1183/09031936.00089212
- Morenz K, Biller H, Wolfram F, Leonhardt S, Rüter D, Glaab T, Uhlig S, Hohlfeld JM. Detection of air trapping in chronic obstructive pulmonary disease by low frequency ultrasound. *BMC Pulm Med*; 2012;12:8
- Müller M, Kögler H, Glaab T, Welte T. COPD-Screening in der hausärztlichen Praxis mit einem Lungenfunktions-Schnellmessgerät. *Pneumologie*; 2012;66(11):645-649
- Nicholson SC, Welte T, File TM Jr, Strauss RS, Michiels B, Kaul P, Balis D, Arbit D, Amsler K, Noel GJ. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocartil with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents*; 2012;39(3):240-246
- Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, Seijo L, Zulueta JJ, Munavvar M, Rosell A, Lopez M, Jones PW, Coxson HO, Springmeyer SC, Gonzalez X. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J*; 2012;39(6):1319-1325
- Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*; 2012;DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024
- Pilzner C, Bühling F, Reinheckel T, Chwieralski C, Rathinasamy A, Lauenstein HD, Wex T, Welte T, Braun A, Groneberg DA. Allergic Airway Inflammation in Mice Deficient for the Antigen-Processing Protease Cathepsin E. *Int Arch Allergy Immunol*; 2012;159(4):367-383
- Pletz MW, Ewig S, Lange C, Welte T, Höffken G. Update Pneumonie 2012. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(44):2265-2284
- Pletz MW, von Baum H, van der Linden M, Rohde G, Schutte H, Suttorp N, Welte T. The burden of pneumococcal pneumonia - experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie*; 2012;66(8):470-475
- Ringshausen FC, Schablon A, Nienhaus A. Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review. *J Occup Med Toxicol*; 2012;7(1):6
- Ringshausen FC, Thiene M, Heyer CM, Rohde G. Broncho-ösophageale Fistel nach Notfallbestrahlung eines Patienten mit Vena-cava-superior-Syndrom. *Pneumologie*; 2012;66(1):12-13
- Röpcke S, Holz O, Lauer G, Müller M, Rittinghausen S, Ernst P, Lahu G, Emlinger M, Krug N, Hohlfeld JM. Repeatability of and relationship between potential COPD biomarkers in bronchoalveolar lavage, bronchial biopsies, serum, and induced sputum. *PLoS One*; 2012;7(10):e46207
- Saxena V, Welte T, Bao X, Xie G, Wang J, Higgs S, Tesh RB, Wang T. A hamster-derived West Nile virus strain is highly attenuated and induces a differential proinflammatory cytokine response in two murine cell lines. *Virus Res*; 2012;167(2):179-187
- Schleh C, Rothen-Rutishauser BM, Blank F, Lauenstein HD, Nassimi M, Krug N, Braun A, Erpenbeck VJ, Gehr P, Hohlfeld JM. Surfactant Protein D modulates allergen particle uptake and inflammatory response in a human epithelial airway model. *Respir Res*; 2012;13:8
- Schlischewsky E, Fuehner T, Warnecke G, Welte T, Haverich A, Ganzenmueller T, Heim A, Gottlieb J. Clinical significance of quantitative cytomegalovirus detection in bronchoalveolar lavage fluid in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*; 2012;
- Schmid ST, Koepke J, Dresel M, Hattesoehl A, Frenzel E, Perez J, Lomas DA, Miranda E, Greulich T, Noeske S, Wencker M, Teschler H, Vogelmeier C, Janciauskiene S, Koczulla AR. The effects of weekly augmentation therapy in patients with PIZZ alpha1-antitrypsin deficiency. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*; 2012;7:687-696
- Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, Luyt CE, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Wei L, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Tamm M, Bhatnagar N, Bucher HC, Mueller B. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*; 2012;55(5):651-662
- Seeger W, Welte T, Eickelberg O, Mall M, Rabe KF, Keller B, Winkler S, Koller U. Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung - Translationale Forschung für Prävention, Diagnose und Therapie von Atemwegserkrankungen. *Pneumologie*; 2012;66(8):464-469
- Seehase S, Lauenstein HD, Schlumbohm C, Switalla S, Neuhaus V, Förster C, Fieguth HG, Pfennig O, Fuchs E, Kaup FJ, Bleyer M, Hohlfeld JM, Braun A, Sewald K, Knauf S. LPS-induced lung inflammation

- in marmoset monkeys - an acute model for anti-inflammatory drug testing. *PLoS One*; 2012;7(8):e43709
- Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karlocai K, Galie N, Degano B, Bonderman D, Kurzyrna M, Efficace M, Giordano R, Lang IM. Selexipag, an oral, selective IP receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*; 2012;40(4):874-880
- Steinwede K, Henken S, Bohling J, Maus R, Ueberberg B, Brumshagen C, Brincks EL, Griffith TS, Welte T, Maus UA. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) exerts therapeutic efficacy for the treatment of pneumococcal pneumonia in mice. *J Exp Med*; 2012;209(11):1937-1952
- Steinwede K, Maus R, Bohling J, Voedisch S, Braun A, Ochs M, Schmiedl A, Länger F, Gauthier F, Roes J, Welte T, Bange FC, Niederweis M, Bühling F, Maus UA. Cathepsin G and Neutrophil Elastase Contribute to Lung-Protective Immunity against Mycobacterial Infections in Mice. *J Immunol*; 2012;188(9):4476-4487
- Vafadar-Isfahani B, Ball G, Coveney C, Lemetre C, Boocock D, Minthorn L, Hansson O, Miles AK, Janciauskiene SM, Warden D, Smith AD, Wilcock G, Kalsheker N, Rees R, Matharoo-Ball B, Morgan K. Identification of SPARC-like 1 protein as part of a biomarker panel for Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid. *J Alzheimers Dis*; 2012;28(3):625-636
- Voswinkel R, Hoeper MM, Kramm T, Ghofrani HA. Rechtsherzversagen bei chronischer pulmonaler Hypertonie und akuter Lungenembolie. *Internist (Berl)*; 2012;53(5):545-556
- Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Wiegmann B, Sommer W, Ius F, Kunze C, Gottlieb J, Varela A, Haverich A. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet*; 2012;380(9856):1851-1858
- Weber M, Lambeck S, Ding N, Henken S, Kohl M, Deigner HP, Enot DP, Igwe EI, Frappart L, Kiehnopf M, Claus RA, Kamradt T, Weih D, Vodovotz Y, Briles DE, Ogunniyi AD, Paton JC, Maus UA, Bauer M. Hepatic induction of cholesterol biosynthesis reflects a remote adaptive response to pneumococcal pneumonia. *FASEB J*; 2012;26(6):2424-2436
- Welte T. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. Ein wachsendes Problem für die Intensivmedizin. *Med Klin Intensivmed Notfmed*; 2012;107(3):170-171
- Welte T. How can we reduce the mortality of invasive pneumococcal disease? *Eur Respir Rev*; 2012;21(123):6-7
- Welte T. Die Sterblichkeit invasiver Pneumokokkenerkrankungen ist hoch-Tun wir alles, um die Letalität zu senken? *Pneumologie*; 2012;66(9):523-525
- Welte T, Lehnert H, Schölmerich J, Buerke M, für die Task Force Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). Survey Internistische Intensivmedizin. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(49):2596-2601
- Westin K, Buchhave P, Nielsen H, Minthorn L, Janciauskiene S, Hansson O. CCL2 is associated with a faster rate of cognitive decline during early stages of Alzheimer's disease. *PLoS One*; 2012;7(1):e30525
- Wiesner O, Hadem J, Sommer W, Kühn C, Welte T, Hoeper MM. Extracorporeal membrane oxygenation in a nonintubated patient with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*; 2012;40(5):1296-1298
- Wilson R, Welte T, Polverino E, De Soyza A, Greville H, O'Donnell A, Alder J, Reimnitz P, Hampel B. Ciprofloxacin DPI in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study. *Eur Respir J*; 2012;DOI: 10.1183/09031936.00071312
- Zhang R, Mietchen C, Krüger M, Wiegmann B, Golpon H, Dettmer S, Haverich A, Zardo P. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non small cell lung cancer: a prospective comparison study. *J Cardiothorac Surg*; 2012;7:51
- Zhou H, Zhang K, Janciauskiene S, Li X. Endoplasmic Reticulum Stress and Lipid Metabolism. *Biochem Res Int*; 2012;2012:257528
- Ziegler-Heitbrock L, Frankenberger M, Heimbeck I, Burggraf D, Wjst M, Häussinger K, Brightling C, Gupta S, Parr D, Subramanian D, Singh D, Kolsum U, Boschetto P, Potena A, Gorecka D, Nowinski A, Barta I, Döme B, Strausz J, Greulich T, Vogelmeier C, Bals R, Hohlfeld J, Welte T, Venge P, Gut I, Boland A, Olosa R, Hager J, Hiemstra P, Rabe KF, Unmüßig M, Müller-Quernheim J, Prasse A. The EvA study: aims and strategy. *Eur Respir J*; 2012;40(4):823-829
- Zobel K, Martus P, Pletz MW, Ewig S, Prediger M, Welte T, Bühling F, CAPNETZ study group. Interleukin 6, lipopolysaccharide-binding protein and interleukin 10 in the prediction of risk and etiologic patterns in patients with community-acquired pneumonia: results from the German competence network CAPNETZ. *BMC Pulm Med*; 2012;12:6

Übersichtsarbeiten

Ewig S, Welte T, Torres A. Is healthcare-associated pneumonia a distinct entity needing specific therapy? *Curr Opin Infect Dis*; 2012;25(2):166-175

Jonigk D, Hoeper MM, Kreipe H, Länger F. Histopathologische Aspekte der pulmonalen Hypertonie. *Pathologe*; 2012;33(3):183-191

Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*; 2012;6(2):203-214

Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bhatnagar N, Bucher HC, Briel M. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*; 2012;9:CD007498

Buchbeiträge, Monografien

Gotlieb J. Allokation zur Lungentransplantation. In: Hirche TO, Wagner TOF [Hrsg.]: Update Mukoviszidose. Bd. 5 Lungentransplantation. Stuttgart: Thieme, 2012. S. 21-24

Gottlieb J. Rare indications for lung transplantation. In: European Respiratory Society [Hrsg.]: Orphan Lung Diseases.: European Respiratory Society Journals Ltd, 2011. S. 332-340 (European Respiratory Society Monograph 2011; 54)

Gottlieb J, Corris P. Lung transplantation for pulmonary hypertension. In: European Respiratory Society [Hrsg.]: Pulmonary Hypertension.: European Respiratory Society Journals Ltd, 2012. S. 247-255 (European Respiratory Society Monograph 2012; 57)

Janciauskiene S, Wrenger S, Welte T. Conformational and Functional Polymorphism of Alpha1-Antitrypsin: Role in Health and Diseases. In: Chiba I, Kamio T [Hrsg.]: Serine proteases: mechanism, structure and evolution. New York: Nova Science Publ. u.a., 2012. S. 33-54 (Cell biology research progress)

Abstracts

2012 wurden 81 Abstracts publiziert.

Promotionen

Brumshagen Christina (Dr. rer. nat. Dipl. Biol.): Role of FMS-like tyrosine kinase-3 ligand-elicited lung dendritic cell subsets in acute lung inflammation induced by *S. pneumoniae*.

Hilbert Sabrina (Dr. med.): Der Einfluss der Sinusrhythmusrestaurati-on bei Patienten mit Vorhofflimmern-flattern auf ein vorbestehendes obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom.

Rudolf Daniel (Dr. med.): Biologische Fitness multiresistenter Pneumokokkenklone.

Wissenschaftspreise

Dipl.-Ing. Katharina Schwarz: »Best Oral Presentation Award«, International Society of Aerosols in Medicine Annual Meeting 2012.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

T. Welte: Editorial Board European Respiratory Journal Editorial Board Respiratory Medicine Chief Editor European Respiratory Monograph; Sprecher Fachkolleg 1 der DFG; Vorstand Deutsches Zentrum für Lungenforschung; Internal Advisory Board Deutsches Zentrum für Infektionsforschung.

M. Hoepfer: Editorial Board Am J Respir Crit Care Med Editorial Board European Respiratory Journal.

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Christian Kratz

Tel.: 0511/532-6711 • E-Mail: kratz.christian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/245.html

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Pädiatrische Hämatologie & Onkologie wird maßgeblich durch die klinische und translationale Forschung, Epidemiologie und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der akuten Leukämien und der angeborenen Erkrankungen mit erhöhtem Krebsrisiko bestimmt. Darüber hinaus kommt der Erforschung neuer Ansätze der hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine hohe Bedeutung zu. Mitglieder der Klinik haben auf diesen Gebieten international beachtete Pionierarbeit geleistet.

Die Klinik beherbergt die AML-BFM Studienzentrale, die die Behandlung von Kindern und jugendlichen Patienten mit akuter myeloischer Leukämie in Deutschland und Europa koordiniert. Auch im Bereich der AML Grundlagenforschung beherbergt die Klinik international renommierte Arbeitsgruppen. Darüber hinaus sind eine Studie für Patienten mit Fanconi Anämie sowie für lymphoproliferative Erkrankungen nach Organtransplantation (PTLD) hier angesiedelt. Die Mitglieder der Klinik sind in vielfältigen Forschungsnetzwerken zum Teil federführend beteiligt.

Forschungsprojekte

Forschungsprojekt: „Identifizierung von Onkogenen auf Chromosom 21 durch RNA interference anhand der myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom“

Forschungsbericht 2012 der Kooperativen AML-BFM Studie

Bisher waren die Gene auf Chromosom 21, die für das 500-fach gesteigerte Risiko von Kindern mit Down Syndrom, eine myeloische Leukämie (ML-DS) zu entwickeln, verantwortlich sind, unbekannt. Eine Reihe von klassischen Protein-kodierenden Genen sind mit den onkogenen Eigenschaften von Chromosom 21 in Zusammenhang gebracht worden. Diese sind aber entweder in Leukämiezellen nicht überexprimiert oder weisen in funktionellen Untersuchungen unspezifische Effekte auf (ERG, ETS2, RUNX1). Um neue Einblicke in die onkogenen Eigenschaften von Trisomie 21 zu gewinnen, haben wir einen hypothesengesteuerten und hypothesenfreien Ansatz (RNAi Screening, s.u.) verfolgt.

Im dem hypothesengesteuerten Ansatz gingen wir der Rolle von miR-125b-2 bei der Leukämogenese und normalen Hämatopoese nach (DFG, RE-2580/2-1). So konnten wir in unseren Untersuchungen nicht nur beobachten, dass miR-125b deutlich in den leukämischen Blasten von Patienten mit ML-DS überexprimiert ist, sondern auch, dass die retrovirale Überexpression von miR-125b-2 zur erhöhten Proliferation und gesteigerten Selbsterneuerungskapazität von humanen und murinen megakaryozytären Progenitorzellen (MPs) und megakaryozytären/ erythroiden Progenitorzellen (MEPs) führt. Man geht davon aus, dass MEPs den Ursprung der ML-DS und DS-TL bilden. Interessanterweise beeinträchtigte die ektope Expression von miR-125b-2 nicht die terminale megakaryozytäre und erythroide Differenzierung, während die myeloische Differenzierung blockiert wurde. Also verdeutlicht unsere Arbeit die Rolle von miR-125b-2 als positiver Regulator der Megakaryopoese und als Onkogen bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Trisomie 21. Somit ist uns erstmals der Nachweis eines auf Chromosom 21 kodierten Onkogens gelungen, dass tatsächlich bei ML-DS/ DS-TL überexprimiert ist und mit den pathognomonischen GATA1s-Mutationen kooperiert.

Im dem laufenden Projekt (Deutsche Krebshilfe #109251) wollten wir mit Hilfe eines lentiviralen RNAi Screenings hypothesenfrei genauere Einblicke in die mit Trisomie 21 assoziierte Leukämogenese gewinnen und speziell mit GATA1s

kooperierende Gene identifizieren und charakterisieren. Für das lentivirale RNAi Screening standen 512 unterschiedliche shRNAs gegen 250 Gene (known und predicted) auf Chromosom 21 im lentiviralen GIPZ Vektor zur Verfügung. Durch negative Selektion konnten wir 26 Onkogene identifizieren, die speziell für Proliferation und Überleben der ML-DS Zelllinie CMK essentiell waren (Abbildung 1). Dafür wurde jede shRNA einzeln in CMK (ML-DS), K562 (CML, Erythro-leukämie) und M-07 (non-DS-AMKL) Zellen getestet (in Quadruplikaten) und über 10 Tage mit und ohne Zugabe von Puromycin kultiviert. Kandidatengene wurden anhand des B-Scores ermittelt (Abbildung 1A).

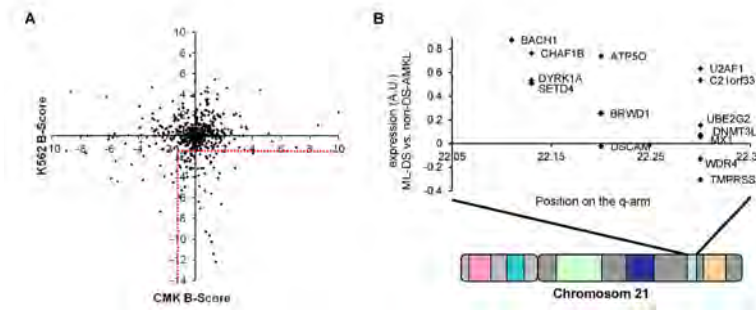


Abb. 1: Ergebnisse des RNAi-Screenings. (A) B-Score der einzelnen Gene für den Knockdown in CMK- und K562-Zellen berechnet mit Hilfe des HTS correctors. Leukämische Zelllinien (CMK, CMY, M-07, K562) wurden mit 512 shRNAmirs gegen 250 Gene auf Chromosom 21 transduziert. Kandidaten mit einem B-Score $\leq -1,5$ für CMK und $\geq -1,5$ für M-07 (nicht gezeigt) und K562 (rote gestrichelte Linie) wurden weitergehend analysiert. (B) Lokalisation und Expression potentieller Onkogene auf Chromosom 21. 20 der insgesamt 26 Trisomie 21-spezifischen Onkogene befinden sich in der kleinen chromosomalen Region, 21q22,1-21q22,3. 11 der 14 hier gezeigten potentiellen Onkogene weisen zudem eine erhöhte Expression in ML-DS vs. Non-DS-AMKL auf.

Interessanterweise liegen 20 der 26 Trisomie 21-spezifischen Onkogene in der chromosomalen Region 21q22,1-21q22,3. Für 14 der 20 Gene waren Genexpressionsdaten verfügbar. 11 der 14 der Trisomie 21-spezifischen Onkogene wiesen eine erhöhte Expression in ML-DS-Blasten gegenüber non-DS-AMKL-Blasten auf (Abbildung 2B). In der bioinformatischen Analyse bilden sie ein Netzwerk. Dies impliziert eine gemeinsame koordinierte Funktion in der Hämatopoese und Leukämogenese.

In einem zweiten Schritt haben wir die Zahl der im RNAi Screening identifizierten Onkogene mit Hilfe von GFP-Kompetitionsassay, Erstellung von Wachstumskurven, Bestätigung der Herabregulierung der entsprechenden Gene mittels qRT-PCR, Colony-Forming Assays sowie Differenzierungs- und Apoptoseassays weiter eingegrenzt und die Zahl der falsch positiven Gene minimiert.

Interessanterweise haben wir kein GATA1s/Trisomie 21-spezifisches Onkogen (essentiell nur für ML-DS Zelllinie) gefunden, bei dessen Knockdown Effekte in allen untersuchten Bereichen zu beobachten waren. Vielmehr haben die für ML-DS Zelllinien essentiellen Gene entweder Einfluss auf die Differenzierung, die Proliferation oder die Zellviabilität. Dies und die Tatsache, dass die Mehrzahl der Gene in der Region 21q22,1-21q22,3 auf Chromosom 21 zu finden sind, deuten darauf hin, dass das Zusammenspiel mehrerer Gene in Zusammenhang mit der GATA1s-Mutation für die Entstehung einer Leukämie von entscheidender Bedeutung sein könnte.

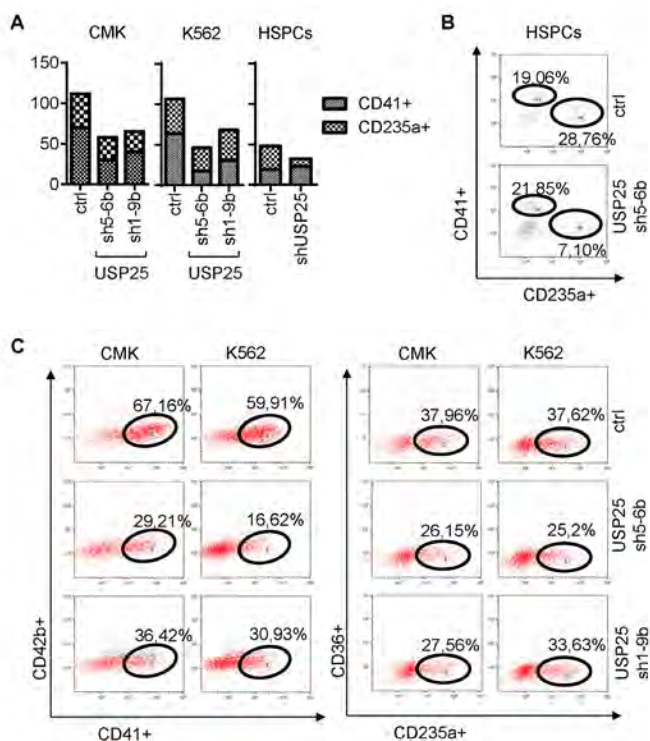


Abb. 2: USP25 reguliert die erythroide und megakaryozytäre Differenzierung von Zelllinien und CD34+-HSPCs. (A-C) Durchflusszytometrische Analyse von CMK- und K562 Zellen sowie CD34+-HSPCs nach Transduktion mit sh-sc (scrambled shRNA, ctrl) oder sh-USP25 (zwei unterschiedliche shRNAs). Die megakaryozytäre Differenzierung der Zelllinien wurde mit PMA induziert. CD34+-HSPCs wurden in einem megakaryo-/erythrozytären Differenzierungsmedium gehalten.

Im Anschluss an die Validierung des Highthroughput-Screenings haben wir potentielle Onkogene während der normalen Hämatopoese untersucht. USP25 (ubiquitin specific peptidase 25) reguliert über den Prozess der Deubiquitinierung die intrazelluläre Proteindegradation, den Zellzyklus und die zelluläre Antwort auf Stress. In unserer Analysen konnte USP25 der Gruppe der Onkogene zugeordnet werden, welche global mit Leukämie assoziiert sind (essentiell für alle 3 Zelllinien). Im Differenzierungsassay konnten wir nun nachweisen, dass USP25 auch die Differenzierung steuert. Der Knockdown von USP25 in leukämischen Zelllinien mittels zwei verschiedener shRNA-Konstrukte führte zu einer Blockade der induzierten erythroiden und megakaryozytären Differenzierung (Abbildung 2A, C). Auch in CD34+-hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen (HSPCs) resultierte der knockdown von USP25 in einem deutlichen Rückgang der erythroiden Differenzierung (Abbildung 2B).

In besonderem Maße zog das benachbarte Gen von USP25, die nicht-kodierende RNA LINC00478, unsere Aufmerksamkeit auf sich. Nachdem LINC00478 hypothesenfrei in allen oben beschriebenen Schritten als potentielles Onkogen auf Chromosom 21 ausgemacht wurde, begannen wir den genomischen Kontext genauer zu studieren. Dabei stellten wir fest, dass LINC00478 das Wirtsgen von miR-125b-2 ist, welches wir in dem oben beschriebenen Projekt separat als Onkogen in der megakaryoblastären Leukämie beschrieben haben. In funktionellen Tests gingen wir daher dem Einfluss des nicht-kodierenden Gens LINC00478 auf die normale Hämatopoese sowie auf primäre leukämische Blasten nach (Abbildung 3A-B). Wie erwartet hat der knockdown von LINC00478 sowohl in CD34+-HSPCs als auch in TMD-Blasten zu einem Rückgang des Koloniewachstums geführt. Bei den CD34+-HSPCs war der Rückgang vor allem durch weniger

erythroide Kolonien bedingt. Durch die lentivirale Expression von LINC00478 (Isoform 6 und 9) konnte die erythroide Differenzierung gesteigert werden (Abbildung 3D). Sowohl im Colony-forming Assay als auch in der kombinierten erythroiden/megakaryozytären *in vitro* Differenzierung war ein deutlich höherer Anteil erythroider Zellen nachweisbar.

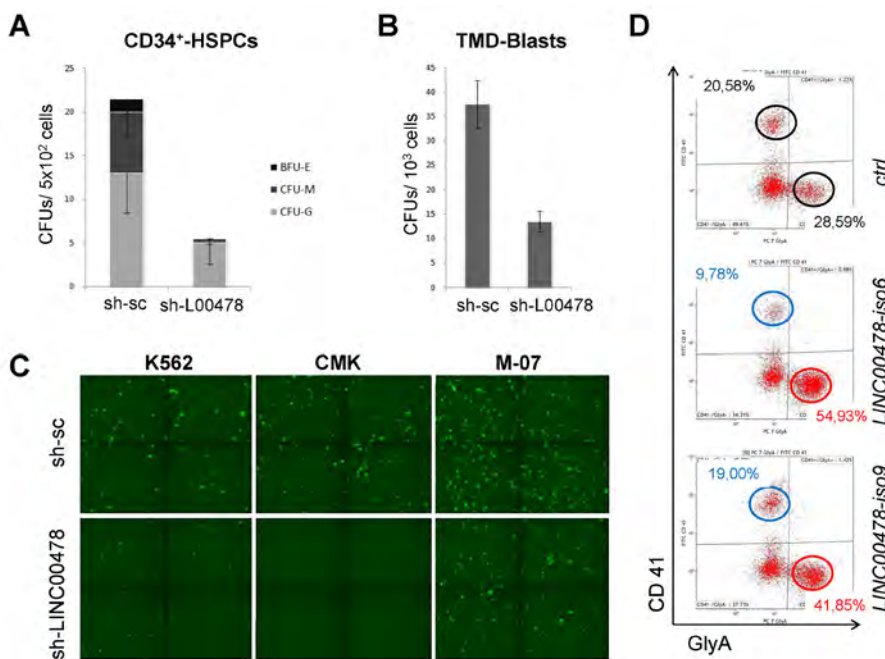


Abb. 3: Gain- and loss of function studies in CD34⁺-HSPCs und leukämischen Blasten. (A-B) Diagramm und Statistik der Anzahl von CFUs von (A) CD34⁺-HSPCs und (B) TMD-Blasten transduziert mit sh-sc (scrambled shRNA) oder sh-C21orf34. (C) Automatisierte, fluoreszenzmikroskopische Aufnahme zeigt Wachstumsnachteil von shC21orf34 transduzierten CMK Zellen im Vergleich zur sh-sc Kontrolle und den Kontrollzelllinien M-07 und K562 ohne Trisomie 21. (D) Überexpression von lincRNA C21orf34 steigert erythroide Differenzierung von CD34⁺-HSPCs. Durchflusszytometrische Bestimmung der CD235a (GlyA) und CD41 positiven Zellen nach Differenzierung der CD34⁺-HSPCs.

Insgesamt konnten wir also erfolgreich ein lentivirales RNAi Screening für alle Gene auf Chromosom 21 in megakaryoblastären und erythroblastären Leukämien durchführen. In einem zweiten Schritt konnten wir 31% der initialen Kandidaten als GATA1s/Trisomie 21 spezifische Onkogene verifizieren und so ein potentielles genetisches Netzwerk auf Chromosom 21 aufdecken. Die separate Betrachtung von zwei der Kandidatengene in funktionellen Studien hat interessante Einblicke in die Regulation von Wachstum und Differenzierung von HSPCs durch Gene auf Chromosom 21 geliefert. Im Falle von LINC00478 konnten unsere Studien erstmals die Bedeutung einer neuen Klasse von nicht kodierenden RNAs bei der Entstehung von megakaryoblastären Leukämien nahelegen. Unsere Ergebnisse bringen somit durch Einführung einer bisher wenig untersuchten Klasse von Onkogenen nicht nur einen zusätzlichen Grad an Komplexität in unser Verständnis der Leukämogenese, sondern öffnen auch den Weg zu neuen therapeutischen Optionen. Wir konnten aber auch zeigen, dass die leukämischen Blasten abhängig von Enzymen auf Chromosom 21 sind, die grundlegende zelluläre Prozesse wie Ubiquitinierung (USP25) und Spleißen (U2AF1) steuern. Insbesondere die Dysregulation des Spleißens rückte kürzlich in den Fokus der Forschung zur Entstehung des myelodysplastischen Syndroms und der AML. Trotz dieser ermutigenden Zwischenergebnisse werden weitere Studien benötigt, um tatsächlich das komplette Netzwerk von Genen, die bei der Leukämogenese beteiligt sind, aufzuklären. Dieses Ziel wollen wir in Zukunft verfolgen.

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe #109251

Weitere Forschungsprojekte

Prävention der myeloischen Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom und transient-myeloproliferativem Syndrom (TMD) / TMD Prävention 2007. (EudraCT number 2006-002962-20)

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Entschlüsselung des deregulierten, komplexen Transkriptionsnetzwerks bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Co-transplantation of TCR gene-engineered T-lineage committed lymphoid precursors. Breaking tolerance against acute myeloid leukemia (AML) by conditionally controlled transgene expression

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 738 (Teilprojekt A3)

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

■ Projektleitung: Kubicka, Stefan (Prof. Dr. med.), Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Förderkennzeichen: SA1371/1-2

Entwicklung gentherapeutischer Strategien zur Behandlung des Wiskott-Aldrich-Granulozyten-Transfusionen bei Patienten mit neutropenischem Fieber. DFG Sachbeihilfe im BMBF Sonderprogramm "Klinische Studien" für die Studie "Granulocyte Transfusion Therapy in Patients with Neutropenic Fever („GRANITE")"

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hübel, Kai, (PD Dr. med.) Universität Köln, Projektleitung, Sachs, Ulrich, (Dr. med.) Universität Giessen; Förderung: DFG

Granulozytentransfusionen bei febriler Neutropenie

■ Projektleitung: Hübel, Kai (PD Dr.), Universität Köln, Grigull, Lorenz (PD Dr.), Mitglied der Studienleitung; Förderung: DFG, HU 782/2-1

Emmy Noether-Programm: Analyse nicht-kodierender RNAs als zentrale Regulatoren von Hämatopoese und Leukämogenese

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: DFG

Kriterien und Präferenzen in der Priorisierung medizinischer Leistungen: Eine empirische Untersuchung. Bundesweite Studie zur Priorisierung in der Medizin (Forschungsprojekt FOR 655)

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Doerries, A. (Dr. med.); Kooperationspartner: Ude-Köller, S. (Dr. med.), Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: DFG (Teilprojekt B2)

Klinische, genetische und funktionelle Charakterisierung der Grundlagen chronischer Virusinfektionen beim Menschen

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 900 (Teilprojekt C5)

In vivo imaging of cell differentiation after hematopoietic stem cell transplantation: From hematopoiesis to neurocognitive function

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF Verbundprojekts: BMBF MoBiMed CeTheProbes: Molecular in vivo imaging of cellular therapeutics. Förderkennzeichen: 01EZ0814

Deutsches Netzwerk für „Kongenital Bone Marrow Failure-Syndrome“: Molekulare Pathophysiologie der Kongenitalen Neutropenie

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Seltene Erkrankungen

(Teilprojekt 2.3)

Database and statistics, WP2 des Projektes IntReALL (International study for treatment of childhood relapsed ALL 2010 with standard therapy, systematic integration of new agents and establishment of standardized diagnostic and research)

■ Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr. rer. hort.); Förderung: EU, FP7 HEALTH.2011.2.4.1-1, Grant agreement no: 278514

Multizentrische Therapieoptimierungsstudie AML-BFM 2004 zur Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen

■ Projektleitung: Creutzig, Ursula (Prof. Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

DS-ML 2006 - Myeloid Leukemia Down Syndrome 2006

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Biologische Charakterisierung akuter myeloischer Leukämien (AML) bei Kindern und Jugendlichen als Grundlage der individuellen Therapiestratifizierung - Etablierung der strukturellen, logistischen und datentechn. Voraussetzungen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Identifizierung von Onkogenen auf Chromosom 21 durch RNA interference anhand der myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Molekulare Charakterisierung von lincRNAs bei Down Syndrom assoziierter Leukämie

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Streltsov, Alexandra (cand. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Immunotherapy with CD19 ζ gene-modified T cell after transplant in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia A European multicenter phase I/II clinical trial

■ Projektleitung: Rössig, Claudia (Prof. Dr. med.), Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Reduziert toxische Treosulfan-basierte Konditionierung für die Stammzelltransplantation bei pädiatrischen Patienten

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Untersuchungen zur Machbarkeit und Logistik einer pharmakokinetischen Studie zu Treosulfan im Rahmen der Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation und MEDAC

Allogene HLA-passende EBV-spezifische T-Zellen für Patienten mit EBV-assoziierten Tumoren nach Organtransplantation: Etablierung der GMP-konformen Herstellung und Planung einer klinischen Phase I/II Studie

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, IFB Transplantation

Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in children after solid organ transplantation

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: BMBF, IFB Transplantation

Entwicklung einer hämatopoetischen Stammzellgentherapie für die Therapie der HAX1-Defizienz

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Einzelanalyse der NPM1-FLT3-ITD positiven akuten myeloischen Leukämien bei Kindern

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Feuerhahn, Eva (Dr. med.); Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung

Expression der G-CSF-Rezeptorisoform IV und damit einhergehende Veränderungen der intrazellulären Signaltransduktion bei der AML im Kindesalter als potenzielle Ursachen einer erhöhten Rezidivneigung nach G-CSF-Applikation

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Ehlers, Stephanie (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Generierung von humanen in vitro Modellen zur Analyse prädisponierender Faktoren für kindliche Leukämien mit Hilfe induzierter pluripotenter Stammzellen

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Internationale Therapiestudie Relapsed AML 2010/01 bei refraktärer und rezidivierter akuter myeloischer Leukämie im Kindes- und Jugendalter für die AML-BFM-Studiengruppe

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Einrichtung eines Referenzzentrums für die lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (Ped-PTLD)

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

Weiterbetrieb und Ausbau des zentralen Datenmanagements für Studien der GPOH (ZDM-GPOH)

■ Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr. rer. hort.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH, A 2010.15

Evaluation von CXCL13 als neuer Marker zur Früherkennung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation (PTLD)

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: Wilhelm-Vaillant-Stiftung

Establishment of an allogeneic T-cell donor registry

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.), Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung Immuntherapie

Identification of adenoviral T-cell epitopes and generation of adenovirus-specific T cells for adoptive immunotherapy

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.), Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

Entwicklung, Umsetzung u. Etablierung eines innovativen mobilen Patientendaten-Erfassungssystems für die ambulante palliative und spezialisierte häusliche medizinische und pflegerische Versorgung schwerkranker Kinder u. Jugendlichen in Niedersachsen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: TUI Stiftung

Kooperatives Studienzentrum für klinische Phase I/II Studien in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: TUI Stiftung

Erstellung eines globalen lincRNA Profils von akuten myeloischen Leukämien

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Madeleine Schickedanz-Fellowship für Pädiatrische Hämatologie/ Onkologie (Modulation of CXCR4 expression by G-CSF in acute myeloid leukemia (AML). Role of G-CSFR isoforms)

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Stepczynska-Bachmann, Anna (Dr.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Translationale Studie zur Verbesserung der Therapie von Kindern mit Down Syndrom und Myeloischer Leukämie (ML-DS) durch Valproat

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung

Funktionsanalyse der Wechselwirkung zwischen dem HIV-1 Protein Tat und der Histondeacetylase SIRT1 und die Bedeutung für die Entwicklung neuer Ansätze in der HIV-1Therapie

■ Projektleitung: Thakur, Basant Kumar (Dr.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Doktor Robert Pflieger-Stiftung

Genetische Risikofaktoren für die Entstehung und das Therapieansprechen einer transplantations-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) bei Kindern und Jugendlichen nach Organtransplantation im Rahmen der Ped-PTLD-Pilot 2005 Studie und des Ped-PTLD Registers

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Mynarek, Martin (Dr. med.); Förderung: B. Braun Stiftung

International Phase III Study Gemtuzumab ozogamicin added to conventional chemotherapy in childhood acute myeloid leukemia

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Strukturbeihilfe für den Aufbau eines Netzwerks für die Versorgung schwerkranker Kinder und Jugendlicher

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

Überregionales Klinisch pädiatrisches Prüfzentrum; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

Verbesserung der Betreuung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Torben Müller - Jugendkrebs Stiftung

Haploidente Stammzelltransplantation mit CD3/CD19 depletierten Stammzellen bei pädiatrischen Patienten mit therapierefraktären hämatologischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Handgretinger, Rupert (Prof. Dr. med.), Lang, Peter (PD Dr. med.) Tübingen; Förderung: Universitätskinderklinik Tübingen

AML-SZT 2007. Stammzelltransplantation bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.), Lang, Borkhardt (Prof. Dr. med.); Förderung: Fresenius

Inhibitor-Immunologie-Studie: Immunmechanismen und T-Zellaktivierung bei der Entstehung von Inhibitoren gegen den Gerinnungsfaktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Wieland, Britta (Dr. med.); Förderung: Baxter Healthcare Grants und ZLB-Behring

„Genome-Wide Retroviral Insertional Mutagenesis Screening“ zur Identifikation von beteiligten Genen und Signaltransduktionswegen bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebserkrankte Kinder Hannover e.V.

Identification of novel mutations in pediatric AML patients using massively parallel sequencing technology

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Boztug, Kaan (PD Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebserkrankte Kinder Hannover e. V.

Implementierung eines pädiatrischen Palliativ- und Brückenteams zur Verbesserung der multi-disziplinären ambulanten häuslichen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen und lebensverkürzenden Erkrankungen im Großraum Hannover; 2. Projektphase mit dem Ziel der Verstärkung

■ Projektleitung: Sander, Annette (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebserkrankte Kinder Hannover e. V.

Klinische Studiengruppe Innovative Therapien für Kinder mit einer Krebserkrankung (ITCC Innovative Therapies for children with Cancer Clinical Trial Group, Protocol ITCC 005 CA 180-018)

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International

CV185077: Pilot Study for Standardization of Diagnostic Techniques for Central Venous Catheters - Venous Thromboembolism Study

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

CA180-226 Phase I/II Dasatinib in BCR/ABL positive Leukemia

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Bristol-Myers Squibb International

A Phase I/II study of clofarabine in combination with cytarabine and liposomal daunorubicin in children with relapsed/refractory pediatric AML

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Stichting Kinderen Kankervrij (KiKa) -Parents' organisation, The Netherlands;

Erfassung und Verbesserung der Compliance von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebserkrankte Kinder Hannover e. V.

Forschungsförderung

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Galen Holdings PLC

International Registry Relapsed AML 2009

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Creutzig, Ursula (Prof. Dr. med.)

The role of ETS transcription factor Erg in homeostasis of hematopoietic and leukemic stem cells

■ Projektleitung: Koch, Mia Lee (cand. med.), Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Li, Zhe (PhD.); Förderung: MD-Fellowship über Boehringer Ingelheim Fonds

Prospektive multizentrische Therapiestudie Ped-PTLD Pilot 2005 zur standardisierten Diagnostik und Therapie der CD20-positiven PTLD nach Organtransplantation im Kindesalter

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

Früherkennung neuromuskulärer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung des M. Pompe durch den Einsatz von Fragebogen und künstlicher Intelligenz

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Förderung: Genzyme GmbH

Einzelzellanalyse zur Charakterisierung der Leukämie-initiiierenden Zellpopulation bei der AML im Kindesalter

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e. V.

Etablierung und Anwendung eines 8-Farbpanels bei der Diagnose und dem Monitoring der Akuten Myeloischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Beckman Coulter GmbH

Phase I Studie des AMD3100 in Kombination mit catarabin, Fludarabin und liposomalen Daunorubicin bei Kindern mit rezidivierender/refraktärer AML im Kindesalter

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Krebs-Kinder in Not e. V.

Untersuchung zur Erfassung prädiktiver Marker für eine Blutungsneigung von Konduktorinnen für Hämophilie A und B, nicht-interventionelle Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: CLS Behring

Vergleich der Menstruationsblutung von Frauen mit von Willebrand Syndrom und Konduktorinnen für die Hämophilie A und B, Carrier-bleeding-Study

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: CLS Behring

Thrombophilie im Kindesalter, nicht-interventionelle Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: nicht bekannt

ReFacto AF PUP-Studie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

ReFacto AF PV-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

Ahaed-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Baxter Deutschland GmbH

EFFEKT-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Bayer Vital GmbH

Haemate P-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, von Willebrand Syndrom

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: CSL Behring

Intersero-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Intersero

Epinine-Studie, Nicht-interventionelle multizentrische Studie zur Epidemiologie der Hämophilie B

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: CSL Behring

WilQoL-Studie, Multizentrische nicht-interventionelle Studie zur Lebensqualität von Patienten mit von Willebrand Syndrom

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleitung: Moorthi, Christine (Dr. med.), Bremen; Förderung: CSL-Behring

Hämophilie im Kindesalter; Internationale prospektive Multicenter Studie zur Inzidenz der Hemmkörperentwicklung bei primär unbehandelten Patienten (PUP) mit Hämophilie in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Frankfurt/Main u.a.

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleiter: Kreuz, Wolfhart (PD Dr. med.); Förderung: nicht bekannt

Thrombid-Studie: Qualitative Studie zur Erfassung und Klassifizierung von Kindern und Jugendlichen mit angeborenen Thrombozytopathien in Deutschland, Österreich und der Schweiz

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienleiter: Streif, W. (Prof. Dr. med.), Universität Innsbruck; Knöfler, R. (Dr. med.), Universität Dresden; Förderung: Novo Nordisk Pharma GmbH, CSL-Behring

Integrationsprojekt „Der Weg in die Zukunft“. Erfolgreicher Einstieg in das Berufsleben für Jugendliche mit Hämophilie

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Novo Nordisk

Epidemiologische Kohortenstudie zum Einfluss des FVIII-Konzentrattyps auf den Verlauf der Immuntoleranztyp (ITT) Multizentrische Studie der Firma Biotest AG

■ Projektleitung: Wermes, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Firma Biotest

Untersuchung molekulargenetischer Ursachen monogener Störungen der intestinalen Immunität

■ Projektleitung: Kotlarz, Daniel; Förderung: Care-for-Rare Foundation

Originalpublikationen

Aalbers AM, Calado RT, Young NS, Zwaan CM, Kajigaya S, Baruchel A, Geleijns K, de Haas V, Kaspers GJ, Reinhardt D, Trka J, Kuijpers TW, Pieters R, van der Velden VH, van den Heuvel-Eibrink MM. Absence of SBDS mutations in sporadic paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*; 2013;160(4):559-561

Abdollahpour H, Appaswamy G, Kotlarz D, Diestelhorst J, Beier R, Schäffer AA, Gertz EM, Schambach A, Kreipe HH, Pfeifer D, Engelhardt KR, Rezaei N, Grimbacher B, Lohrmann S, Sherkat R, Klein C. The phenotype of human STK4 deficiency. *Blood*; 2012;119(15):3450-3457

Attarbaschi A, Morak M, Cario G, Cazzaniga G, Ensor HM, Te Kronnie T, Bradtke J, Mann G, Vendramini E, Palmi C, Schwab C, Russell LJ, Schrappe M, Conter V, Mitchell CD, Strehl S, Zimmermann M, Pötschger U, Harrison CJ, Stanulla M, Panzer-Grümayer R, Haas OA, Moorman AV, on behalf of the Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP)-Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group and National Cancer Research Inst.e (NCRI)-Children's Cancer and Leukaemia (CCLG) Study Group. Treatment outcome of CRLF2-rearranged childhood acute lymphoblastic leukaemia: a comparative analysis of the AIEOP-BFM and UK NCRI-CCLG study groups. *Br J Haematol*; 2012;158(6):772-777

Aytekin C, Germeshausen M, Tuygun N, Dogu F, Ikinogullari A. A Novel G6PC3 Gene Mutation in a Patient With Severe Congenital

Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*; 2013;35(2):e81-e83

Beier R, Albert MH, Bader P, Borkhardt A, Creutzig U, Eyrich M, Ehlert K, Gruhn B, Greil J, Handgretinger R, Holter W, Klingebiel T, Kremens B, Lang P, Mauz-Körholz C, Meisel R, Müller I, Peters C, Reinhardt D, Sedlacek P, Schulz A, Schuster FR, Schrauder A, Strahm B, Sykora KW, Wossmann W, Zimmermann M, Sauer MG. Allo-SCT using BU, CY and melphalan for children with AML in second CR. *Bone Marrow Transplant*; 2012;DOI: 10.1038/bmt.2012.204

Beier R, Schulz A, Höning M, Eyrich M, Schlegel PG, Holter W, Stachel KD, Ehlert K, Greil J, Nürnberger W, Wössmann W, Bader P, Urban C, Müller I, Suttorp M, Sauer M, Gruhn B, Meisel R, Zimmermann M, Sykora KW. Long-term follow-up of children conditioned with Treosulfan: German and Austrian experience. *Bone Marrow Transplant*; 2012;DOI: 10.1038/bmt.2012.188

Blink M, van den Heuvel-Eibrink MM, Aalbers AM, Balgobind BV, Hollink IH, Meijerink JP, van der Velden VH, Beverloo BH, de Haas V, Hasle H, Reinhardt D, Klusmann JH, Pieters R, Calado RT, Zwaan CM. High frequency of copy number alterations in myeloid leukaemia of Down syndrome. *Br J Haematol*; 2012;158(6):800-803

Blink M, van den Heuvel-Eibrink MM, de Haas V, Klusmann JH, Hasle H, Zwaan CM. Low frequency of type-I and type-II aberrations in myeloid leukemia of Down syndrome, underscoring the unique entity of this disease. *Haematologica*; 2012;97(4):632-634

- Buitenkamp TD, Pieters R, Gallimore NE, van der Veer A, Meijerink JP, Beverloo HB, Zimmermann M, de Haas V, Richards SM, Vora AJ, Mitchell CD, Russell LJ, Schwab C, Harrison CJ, Moorman AV, van den Heuvel-Eibrink MM, den Boer ML, Zwaan CM. Outcome in children with Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: role of IKZF1 deletions and CRLF2 aberrations. *Leukemia*; 2012;26(10):2204-2211
- Buitenkamp TD, Pieters R, Zimmermann M, de Haas V, Richards SM, Vora AJ, Mitchell CD, Schwab C, Harrison CJ, Moorman AV, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM. BTG1 deletions do not predict outcome in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*; 2013;27(1):251-252
- Coenen EA, Driessen EM, Zwaan CM, Stary J, Baruchel A, de Haas V, de Bont ES, Reinhardt D, Kaspers GJ, Arentsen-Peters ST, Meyer C, Marschalek R, Pieters R, Stam RW, van den Heuvel-Eibrink MM. CBL mutations do not frequently occur in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*; 2012;159(5):577-584
- Coenen EA, Zwaan CM, Meyer C, Marschalek R, Creutzig U, Pieters R, Bradtke J, van den Heuvel-Eibrink MM. Abl-interactor 2 (ABI2): A novel MLL translocation partner in acute myeloid leukemia. *Leuk Res*; 2012;36(5):e113-5
- Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, Boelens JJ, Hewitt A, Schrum J, Schulz AS, Muller I, Stein J, Wynn R, Greil J, Sykora KW, Matthes-Martin S, Fuhrer M, O'Meara A, Toporski J, Sedlacek P, Schlegel PG, Ehlert K, Fasth A, Winiarski J, Arvidson J, Mauz-Korholz C, Ozsahin H, Schrauder A, Bader P, Massaro J, D'Agostino R, Hoyle M, Iacobelli M, Debatin KM, Peters C, Dini G. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*; 2012;379(9823):1301-1309
- Dörge P, Meissner B, Zimmermann M, Moericke A, Schrauder A, Bourquin JP, Schewe D, Harbott J, Teigler-Schlegel A, Ratei R, Ludwig WD, Köhler R, Bartram CR, Schrappe M, Stanulla M, Cario G. IKZF1 deletion is an independent predictor of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia treated according to the ALL-BFM 2000 protocol. *Haematologica*; 2013;98(3):428-432
- Dorries A, Ude-Koeller S, Wermes C, Eisert R, Ganser A. Prioritisation in haemophilia A: a qualitative study of stakeholder attitudes and preferences. *Klin Padiatr*; 2012;224(3):211-226
- Emmrich S, Henke K, Hegermann J, Ochs M, Reinhardt D, Klusmann JH. miRNAs can increase the efficiency of ex vivo platelet generation. *Ann Hematol*; 2012;91(11):1673-1684
- Escherich G, Zimmermann M, Janka-Schaub G, on behalf of the CoALL study group. Doxorubicin or daunorubicin given upfront in a therapeutic window are equally effective in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. A randomized comparison in trial CoALL 07-03. *Pediatr Blood Cancer*; 2013;60(2):254-257
- Grigull L, Betzel C, Schumacher U, Rother AK, Mücke U, Klawonn F, Lechner WM. Sollten Kinderärzte zur Unterstützung bei der Diagnostik einen Computer nutzen? *Pädiatr Prax*; 2012;79(4):545-556
- Grigull L, Lechner WM. Supporting diagnostic decisions using hybrid and complementary data mining applications: a pilot study in the pediatric emergency department. *Pediatr Res*; 2012;71(6):725-731
- Grothausen C, Schuett H, Hillmer A, Lumpe S, Grote K, Ballmaier M, Bleich A, Glage S, Tietge UJ, Luchtefeld M, Schieffer B. Role of suppressor of cytokine signaling-1 in murine atherosclerosis. *PLoS One*; 2012;7(12):e51608
- Haemmerling S, Behnisch W, Doerks T, Korbel JO, Bork P, Moog U, Hentze S, Grasshoff U, Bonin M, Riess O, Janssen JW, Jauch A, Bartram CR, Reinhardt D, Koch KA, Bandapalli OR, Kulozik AE. A 15q24 microdeletion in transient myeloproliferative disease (TMD) and acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) implicates PML and SUMO3 in the leukaemogenesis of TMD/AMKL. *Br J Haematol*; 2012;157(2):180-187
- Hartsink-Segers SA, Zwaan CM, Exalto C, Luijckdijk MW, Calvert VS, Petricoin EF, Evans WE, Reinhardt D, de Haas V, Hedtjärn M, Hansen BR, Koch T, Caron HN, Pieters R, Den Boer ML. Aurora kinases in childhood acute leukemia: the promise of aurora B as therapeutic target. *Leukemia*; 2013;27(3):560-568
- Hermkens MC, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, Baruchel A, Stary J, Reinhardt D, Zimmerman M, Haas VD, Pieters R, Zwaan CM. The clinical relevance of BAALC and ERG expression levels in pediatric AML. *Leukemia*; 2013;27(3):735-737
- Hong HS, Ahmad F, Eberhard JM, Bhatnagar N, Bollmann BA, Keudel P, Ballmaier M, Zielinska-Skowronek M, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Loss of CCR7 expression on CD56(bright) NK cells is associated with a CD56(dim)CD16(+) NK cell-like phenotype and correlates with HIV viral load. *PLoS One*; 2012;7(9):e44820
- Jacobs KB, Yeager M, Zhou W, Wacholder S, Wang Z, Rodriguez-Santiago B, Hutchinson A, Deng X, Liu C, Horner MJ, Cullen M, Epstein CG, Burdett L, Dean MC, Chatterjee N, Sampson J, Chung CC, Kovaks J, Gapstur SM, Stevens VL, Teras LT, Gaudet MM, Albanes D, Weinstein SJ, Virtamo J, Taylor PR, Freedman ND, Abnet CC, Goldstein AM, Hu N, Yu K, Yuan JM, Liao L, Ding T, Qiao YL, Gao YT, Koh WP, Xiang YB, Tang ZZ, Fan JH, Aldrich MC, Amos C, Blot WJ, Bock CH, Gillanders EM, Harris CC, Haiman CA, Henderson BE, Kolonel LN, Le Marchand L, McNeill LH, Rybicki BA, Schwartz AG, Signorello LB, Spitz MR, Wiencke JK, Wrensch M, Wu X, Zanetti KA, Ziegler RG, Figueroa JD, Garcia-Closas M, Malats N, Marenne G, Prokunina-Olsson L, Baris D, Schwenn M, Johnson A, Landi MT, Goldin L, Consonni D, Bertazzi PA, Rotunno M, Rajaraman P, Andersson U, Beane Freeman LE, Berg CD, Buring JE, Butler MA, Carreon T, Feychting M, Ahlbom A, Gaziano JM, Giles GG, Hallmans G, Hankinson SE, Hartge P, Henriksson R, Inskip PD, Johansen C, Landgren A, McKean-Cowdin R, Michaud DS, Melin BS, Peters U, Ruder AM, Sesso HD, Severi G, Shu XO, Viswanathan K, White E, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zheng W, Silverman DT, Kogevinas M, Gonzalez JR, Villa O, Li D, Duell EJ, Risch HA, Olson SH, Kooperberg C, Wolpin BM, Jiao L, Hassan M, Wheeler W, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, Fuchs CS, Gallinger S, Gross MD, Holly EA, Klein AP, LaCroix A, Mandelson MT, Petersen

- G, Boutron-Ruault MC, Bracci PM, Canzian F, Chang K, Cotterchio M, Giovannucci EL, Goggins M, Hoffman Bolton JA, Jenab M, Khaw KT, Krogh V, Kurtz RC, McWilliams RR, Mendelsohn JB, Rabe KG, Riboli E, Tjonneland A, Tobias GS, Trichopoulos D, Elena JW, Yu H, Amundadottir L, Stolzenberg-Solomon RZ, Kraft P, Schumacher F, Stram D, Savage SA, Mirabello L, Andrulis IL, Wunder JS, Patino Garcia A, Sierrasesumaga L, Barkaukas DA, Gorlick RG, Purdue M, Chow WH, Moore LE, Schwartz KL, Davis FG, Hsing AW, Berndt SI, Black A, Wentzensen N, Brinton LA, Lissowska J, Peplonska B, McGlynn KA, Cook MB, Graubard BI, Kratz CP, Greene MH, Erickson RL, Hunter DJ, Thomas G, Hoover RN, Real FX, Fraumeni JF Jr, Caporaso NE, Tucker M, Rothman N, Perez-Jurado LA, Chanock SJ. Detectable clonal mosaicism and its relationship to aging and cancer. *Nat Genet*; 2012;44(6):651-658
- Jonigk D, Länger F, Maegel L, Izykowski N, Rische J, Tiede C, Klein C, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H, Hussein K. Molecular and Clinicopathological Analysis of Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Smooth Muscle Tumors. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1908-1917
- Joshi R, Feldmann V, Koestner W, Detje C, Gottschalk S, Mayer HA, Sauer MG, Engelmann J. Multifunctional silica nanoparticles for optical and magnetic resonance imaging. *Biol Chem*; 2013;394(1):125-135
- Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho KL, Sauerbrey A, Buderus S, Güngör T, Enninger A, Koda YK, Guariso G, Weiss B, Corbacioglu S, Socha P, Uslu N, Metin A, Wahbeh GT, Husain K, Ramadan D, Al-Herz W, Grimbacher B, Sauer M, Sykora KW, Koletzko S, Klein C. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology*; 2012;143(2):347-355
- Kremeike K, Eulitz N, Jünger S, Sander A, Geraedts M, Reinhardt D. Paediatric palliative home care in areas of Germany with low population density and long distances: a questionnaire survey with general paediatricians. *BMC Res Notes*; 2012;5:498-0500-5-498
- Kremeike K, Eulitz N, Sens B, Geraedts M, Reinhardt D. Qualitätsmanagement bei der Einführung der Spezialisierten Ambulanten Pädiatrischen Palliativversorgung in Niedersachsen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*; 2012;106(8):584-594
- Langemeier J, Schrom EM, Rabner A, Radtke M, Zychlinski D, Sabrowski A, Bohn G, Mandel-Gutfreund Y, Bodem J, Klein C, Bohne J. A complex immunodeficiency is based on U1 snRNP-mediated poly(A) site suppression. *EMBO J*; 2012;31(20):4035-4044
- Lauten M, Moricke A, Beier R, Zimmermann M, Stanulla M, Meissner B, Odenwald E, Attarbaschi A, Niemeyer C, Niggli F, Riehm H, Schrappe M. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the trial ALL-BFM 95. Differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica*; 2012;97(7):1048-1056
- Lehmberg K, Grosse R, Muckenthaler MU, Altamura S, Nielsen P, Schmid H, Graubner U, Oyen F, Zeller W, Schneppenheim R, Janka GE. Administration of recombinant erythropoietin alone does not improve the phenotype in iron refractory iron deficiency anemia patients. *Ann Hematol*; 2013;92(3):387-394
- Luesink M, Hollink IH, van der Velden VH, Knops RH, Boezeman JB, de Haas V, Trka J, Baruchel A, Reinhardt D, van der Reijden BA, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM, Jansen JH. High GATA2 expression is a poor prognostic marker in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*; 2012;120(10):2064-2075
- Meyer-Marcotty MV, Kollwe K, Dengler R, Grigull L, Altintas MA, Vogt PM. Karpaltunnelsyndrom bei Kindern mit Mukopolysaccharidose Typ 1H. Diagnostik und Therapie im Rahmen eines interdisziplinären Zentrums. *Handchir Mikrochir Plast Chir*; 2012;44(1):23-28
- Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, Zimmermann M, Franceschetto G, Pulford K, Reiter A, Rosolen A, Woessmann W. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia*; 2013;27(2):416-422
- Noyan F, Diez IA, Hapke M, Klein C, Dewey RA. Induced transgene expression for the treatment of solid tumors by hematopoietic stem cell-based gene therapy. *Cancer Gene Ther*; 2012;19(5):352-357
- Osthaus WA, Harendza T, Witt LH, Jüttner B, Dieck T, Grigull L, Raymondos K, Sümpelmann R. Paediatric airway management in mucopolysaccharidosis 1: a retrospective case review. *Eur J Anaesthesiol*; 2012;29(4):204-207
- Pagel J, Beutel K, Lehberg K, Koch F, Maul-Pavicic A, Rohlf AK, Al-Jefri A, Beier R, Bomme Ousager L, Ehlert K, Gross-Wieltsch U, Jorch N, Kremens B, Pekrun A, Sparber-Sauer M, Mejstrikova E, Wawer A, Ehl S, zur Stadt U, Janka G. Distinct mutations in STXBP2 are associated with variable clinical presentations in patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 (FHL5). *Blood*; 2012;119(25):6016-6024
- Reinhardt D, Reinhardt K, Neuhoff C, Sander A, Klusmann JH, Pekrun A, Sauerbrey A, von Stackelberg A, Rossig C, Creutzig U, Kolenova A. GATA1-Mutations-assoziierte Leukamien bei Kindern mit Trisomie 21-Mosaik. *Klin Padiatr*; 2012;224(3):153-155
- Reinhardt D, Von Neuhoff C, Sander A, Creutzig U. Prognostische Relevanz genetischer Aberrationen der akuten myeloischen Leukemie bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Padiatr*; 2012;224(6):372-376
- Schiffer L, Henke Gendo C, Wilsdorf N, Hussein K, Pape L, Schmitt C, Haller H, Schiffer M, Klein C, Kreipe H, Maecker Kolhoff B. CXCL13 as a Novel Marker for Diagnosis and Disease Monitoring in Pediatric PTLD. *Am J Transplant*; 2012;12(6):1610-1617
- Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Grohennig A, Hussein K, Baumann U, Pape L, Schubert S, Wingen AM, Jack T, Koch A, Klein C, Maecker-Kolhoff B. Characteristics of Early and Late PTLD Development in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*; 2013;95(1):240-246
- Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, Conter V, Otten J, Ohara A, Versluys AB, Escherich G, Heyman M, Silverman LB, Horibe K, Mann G, Camitta BM, Harbott J, Riehm H,

Richards S, Devidas M, Zimmermann M. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*; 2012;366(15):1371-1381

Thakur BK, Chandra A, Dittrich T, Welte K, Chandra P. Inhibition of SIRT1 by HIV-1 viral protein Tat results in activation of p53 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*; 2012;424(2):245-250

Thakur BK, Dittrich T, Chandra P, Becker A, Kuehnau W, Klusmann JH, Reinhardt D, Welte K. Involvement of p53 in the cytotoxic activity of the namp1 inhibitor FK866 in myeloid leukemic cells. *Int J Cancer*; 2013;132(4):766-774

Thakur BK, Dittrich T, Chandra P, Becker A, Lippka Y, Selvakumar D, Klusmann JH, Reinhardt D, Welte K. Inhibition of NAMPT pathway by FK866 activates the function of p53 in HEK293T cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 2012;424(3):371-377

Thakur BK, Lippka Y, Dittrich T, Chandra P, Skokowa J, Welte K. NAMPT pathway is involved in the FOXO3a-mediated regulation of GADD45A expression. *Biochem Biophys Res Commun*; 2012;420(4):714-720

Thiel U, Wolf P, Wawer A, Blaeschke F, Grunewald TG, von Lutichau IT, Klingebiel T, Bader P, Borkhardt A, Laws HJ, Handgretinger R, Lang P, Schlegel PG, Eyrich M, Gruhn B, Ehninger G, Koscielniak E, Klein C, Sykora KW, Holler E, Mauz-Korholz C, Woessmann W, Richter GH, Schmidt AH, Peters C, Dirksen U, Jurgens H, Bregni M, Burdach S. Human leukocyte antigen distribution in German Caucasians with advanced Ewing's sarcoma. *Klin Padiatr*; 2012;224(6):353-358

Thiollier C, Lopez CK, Gerby B, Ignacimoutou C, Poglio S, Duffourd Y, Guegan J, Rivera-Munoz P, Bluteau O, Mabilah V, Diop M, Wen Q, Petit A, Bauchet AL, Reinhardt D, Bornhauser B, Gautheret D, Lecluse Y, Landman-Parker J, Radford I, Vainchenker W, Dastugue N, de Botton S, Dessen P, Bourquin JP, Crispino JD, Ballerini P, Bernard OA, Pflumio F, Mercher T. Characterization of novel genomic alterations and therapeutic approaches using acute megakaryoblastic leukemia xenograft models. *J Exp Med*; 2012;209(11):2017-2031

Thol F, Kölking B, Damm F, Reinhardt K, Klusmann JH, Reinhardt D, von Neuhoff N, Brugman MH, Schlegelberger B, Suerbaum S, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Next-generation sequencing for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia patients with FLT3-ITD or NPM1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer*; 2012;51(7):689-695

Tischer S, Kaireit T, Figueiredo C, Hiller O, Maecker-Kolhoff B, Geyeregger R, Immenschuh S, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Establishment of the reversible peptide-major histocompatibility complex (pMHC) class I Histamer technology: tool for visualization and selection of functionally active antigen-specific CD8+ T lymphocytes. *Int Immunol*; 2012;24(9):561-572

Trummer A, Haarmeijer B, Werwitzke S, Wermes C, Ganser A, Budde U, Tiede A. Increased amounts of von Willebrand factor are bound to microparticles after infusion of desmopressin. *Haemophilia*; 2013;19(2):236-241

Wermes C, Niekrens C, Sykora KW. Successful long-time treatment with mycophenolate-mofetil in a child with acquired factor VIII inhibitor. *Hamostaseologie*; 2012;32 Suppl 1:S75-8

Wildorf N, Eiz-Vesper B, Henke-Gendo C, Diestelhorst J, Oschlies I, Hussein K, Pape L, Baumann U, Tonshoff B, Pohl M, Höcker B, Wingen AM, Klapper W, Kreipe H, Schulz TF, Klein C, Maecker-Kolhoff B. EBV-Specific T-Cell Immunity in Pediatric Solid Organ Graft Recipients With Posttransplantation Lymphoproliferative Disease. *Transplantation*; 2013;95(1):247-255

Übersichtsarbeiten

Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJ, Reinhardt D. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel, on behalf of the AML Committee of the International BFM Study Group. *Blood*; 2012;120(16):3187-3205

Dingemann C, Ure BM. Gastroösophageale Refluxkrankheit beim schwer mehrfach behinderten Kind. *Diagnostik und Therapie. Pädiatr Prax*; 2012;78(4):599-607

Gross B, Pittermann E, Reinhardt D, Cantz T, Klusmann JH. Prospects and Challenges of Reprogrammed Cells in Hematology and Oncology. *Pediatr Hematol Oncol*; 2012;29(6):507-528

Buchbeiträge, Monografien

Christgen M, Ballmaier M, Lehmann U, Kreipe H. Detection of putative cancer stem cells of the side population phenotype in human tumor cell cultures. In: *United States*; 2012. S. 201-215

Creutzig U. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Hämatologie. Düsseldorf: AWMF, 2012.

Creutzig U. Relapsed acute myeloid leukemia. In: *Pui CH Childhood Leukemias*. 3rd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2012. S. 421-428

Abstracts

2012 wurden 42 Abstracts publiziert.

Promotionen

Gross, Benjamin (Dr. rer. nat.): Technologies for the derivation and differentiation of pediatric induced pluripotent stem cells.

Maroz, Aliaksandra (Dr. rer. nat. Dipl.Biol.): GATA1s-mediated transformation of human fetal hematopoietic cells.

Zeidler, Lutz (Dr. med. dent.): Bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie ist eine niedrige Thrombozytenzahl am Tag 33 der Induktionstherapie ein wichtiger Parameter für schlechtes Therapieansprechen und schlechte Prognose.

Wissenschaftspreise

Grigull, Lorenz (PD Dr. med.): Lehrpreis Medizin: bester Dozent des 4. Studienjahres (2. Platz).

Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.): Förderpreis 2012 der Niedersächsischen Gesellschaft e.V. „Aufbau eines besonderen Versorgungsangebotes für Krebspatienten in der Adoleszenz“.

Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.): ASH Outstanding Abstract Achievement Awards 2012 The miR-99~125 Polycistrons Promote Leukemogenesis in a Cell-Context Dependent Manner by Shifting the Balance Between TGF β - and Wnt-Signaling.

Stachorski, Lena (Dipl.-Biol. (t.o.): Most Outstanding Speaker Award of the HBRS 2012.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kratz, Christian (Prof. Dr. med.): Professional Societies 2004 American Society of Hematology 2005 German Society of Pediatric Oncology and Hematology 2008 Faculty 1000 2009 American Society for Cancer Research 2010 Society for Pediatric Research Cooperative Group Memberships: 2005-Present International JMML Foundation Reviewer for Professional Journals: Haematologica, Genes Chromosomes and Cancer, Pediatric Blood and Cancer, Clinical and Laboratory Haematology, Blood, Genetics in Medicine, Journal of Medical Genetics, Cellular and Molecular Life Science, Leukemia Research, Hematology/ASH Educational Handbook, Experimental Hematology, European Journal of Pediatrics, Journal of Clinical Genetics, International Journal of Andrology, Clinical Genetics, American Journal of Medical Genetics, Lancet, International Journal of Cancer, Human Molecular Genetics.

Dirk Reinhardt (Prof. Dr. med.): Chair I-BFM AML Committee Gremien: Clinical Trial Committee der ITCC Scientific Program Advisory Committee; International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Der stellvertretende Vorsitzende der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) Gutachter: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), KiKa (Kinderen Kankervrij) Elternorganisation Niederlande, José-Carreras-Leukämienstiftung, Zeitschriften: Editorial Board Member "Pediatric Blood and Cancer"; "Journal of Oncology" Reviewer: Journal of Clinical Oncology, Blood, Leukemia, British Journal of Hematology, Haematologica, Annals of Hematology, Leukemia&Lymphoma, International Journal of Hematology, Pediatric Blood and Cancer, Cancer Research, Zeitschrift für Palliativmedizin, New England Journal.

Cornelia Wermes (Dr. med.): Mitglied des Ärztlichen Beirats der Deutschen Hämophiliegesellschaft; Mitglied in der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG); Mitglied in der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH); Mitglied in der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH); Mitglied im Verein zur Förderung der Telemedizin in der Hämostaseologie e.V.; Ärztlicher Beirat der Deutschen Hämophiliegesellschaft; Stellvertretender Vorsitzender des Berufsverbands der Deutschen Hämostaseologen (BDDH).

Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese

■ Direktor: Prof. Dr. Karl H. Welte

Tel.: 0511/532-6710 • E-Mail: welte.karl.h@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/12105.html

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Abt. Molekulare Hämatopoese wird maßgeblich durch die klinische Forschung und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der angeborenen Erkrankungen der Blutbildung und Leukämogenese bestimmt. Mitglieder der Abt. haben auf diesem Gebiet international beachtete Pionierarbeit geleistet. Beispielsweise wurden neue Genmutationen identifiziert, die in der Entwicklung von Leukämien beteiligt sind (siehe ausführlicher Bericht). Weiter wurden mehrere neue und wichtige Signalwege in der Entwicklung myeloider Zellen und in der Leukämogenese identifiziert. Die Ergebnisse konnten im hoch renommierten Journal Nature Medicine veröffentlicht werden. Darüber hinaus ist die Europazentrale des Internationalen Registers für die schwere chronische Neutropenie hier angesiedelt. Die Mitglieder der Abt. sind in mehreren Forschungsnetzwerken federführend beteiligt, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (German Network on Congenital Bone Marrow Failure Syndromes) und der BMBF-geförderten Initiative für seltene Erkrankungen (E-Rare) der EU-Staaten.

Forschungsprojekte

Die Assoziation von RUNX1 und CSF3R Mutationen in der Entwicklung von Leukämien bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie.

Die schwere kongenitale Neutropenie (CN) ist eine seltene, genetisch heterogene Erkrankung der Blutbildung charakterisiert durch das Fehlen neutrophiler Granulozyten im Knochenmark und Blut und einem Ausreifungsarrest der Myelopoese auf der Stufe der Promyelozyten. Patienten mit CN leiden von Geburt an schweren, oft lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen. Die autosomal dominant vererbte Form der CN ist hauptsächlich durch eine Mutation im ELANE Gen, dem Gen, das für die Elastase kodiert, verursacht. Die autosomal rezessive Form der CN trifft gehäuft bei Kindern von blutsverwandten Eltern auf und kann durch verschiedene Mutationen verursacht werden, z.B. Mutationen im HAX1-Gen, im G6PC3-Gen, etc. Bisher sind mehr als 20 Gendefekte beschrieben. Die Mehrzahl der Patienten profitiert von einer Therapie mit dem Granulozyten-Colonien stimulierenden Faktor (G-CSF). Unter der täglichen subkutanen Verabreichung von G-CSF steigen die neutrophilen Granulozyten auf über 1000 pro Microliter Blut an. Dadurch nimmt die Zahl und Schwere der Infektionen signifikant ab und die Lebensqualität verbessert sich dramatisch.

Seit der Etablierung eines weltweiten internationalen Registers für die schwere angeborene Neutropenie im Jahr 1994 in Hannover und Seattle (USA) konnten wir über 1000 Patienten mit dieser seltenen Erkrankung erfassen. Wir haben dabei gelernt, dass CN ein präleukämisches Syndrom mit einem Risiko von über 20 % im Laufe des Lebens an einer akuten Leukämie zu erkranken ist. Interessanterweise erwerben ca. 80 % der CN-Patienten im Laufe ihrer Erkrankung eine Mutation im Gen für den Rezeptor für G-CSF (CSF3R-Gen). Diese Mutation tritt unabhängig von den zugrundeliegenden Genmutationen (ELANE, HAX1, etc.) auf, was vermuten lässt, dass sie einen ersten Schritt in der Entwicklung der Leukämie darstellen. Allerdings wissen wir heute, dass der Erwerb dieser CSF3R Mutation alleine nicht ausreichend ist, um eine Leukämie auszulösen. Wir haben deshalb nach weiteren leukämiespezifischen Genmutationen gesucht, die zusätzlich zur CSF3R Mutation ursächlich an der Entwicklung der Leukämie beteiligt sind.

Wir haben überraschenderweise in der weltweit größten Serie von Leukämiepatienten (n = 31) mit der Grunderkrankung kongenitale Neutropenie bei zwei Drittel der Patienten eine zusätzliche Mutation im RUNX1-Gen nachweisen können. Die Mehrzahl dieser Patienten hatten vorher eine Mutation im CSF3R Gen erworben (Figure 1). RUNX1-Mutationen sind sonst bei kindlichen myeloischen Leukämien sehr selten (unter 3 %). Die Häufigkeit dieser beiden Mutationen lassen deshalb vermuten, dass sie in der Entwicklung der Leukämien kooperieren, wobei der erste Schritt in der Leukämogenese der Erwerb der CSF3R Mutation und als zweiter Schritt der Erwerb der RUNX1 Mutation ist (Figure 2). Sowohl CSF3R- als auch RUNX1-Proteine sind wichtige Faktoren in der normalen Hämatopoese und die Mutationen beider Gene sind wahrscheinlich ausreichend, eine Leukämie zu verursachen.

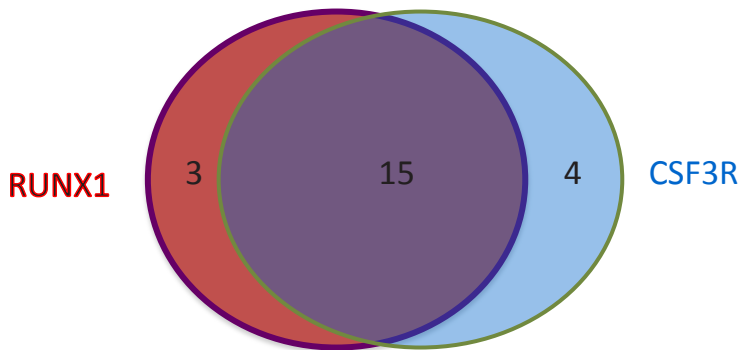


Abb. 1: Die Mehrzahl der CN-AML Patienten haben Mutationen im sowohl RUNX1 als auch CSF3R Gen.

Pat. # 14 (AML M1)

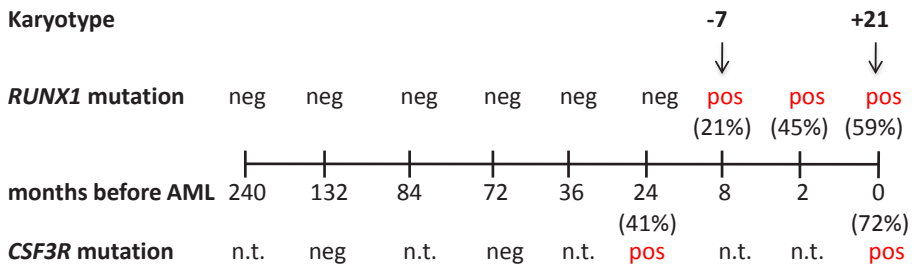


Abb. 2: Verlauf der Mutationen in einem Patienten mit kongenitaler Neutropenie, der eine AML entwickelte: Die CSF3R Genmutationen treten vor RUNX1 Genmutationen auf.

■ Projektleitung: Julia Skokowa, MD, PhD; Kooperationspartner: Doris Steinemann, PhD Cornelia Zeidler, MD; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), E-Rare-Network der EU-Staaten; Madeleine Schickedanz-Kinderkrebsstiftung

Weitere Forschungsprojekte

Netzwerk "German Network on Congenital Bone Marrow Failure Syndromes" (bmfs-network)

■ Projektleitung: Netzwerksprecher: Welte, Karl (Prof. Dr. med.), Netzwerkkoordinatorin: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Netzwerk "Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 1.1)

Netzwerkkoordination

■ Projektleitung: Projektleiter: Zeidler, Cornelia (Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Netzwerk "Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 1.1)

Zentrale nationale Datenbank

■ Projektleitung: Projektleiter: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Netzwerk "Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 1.2)

Plattform für die hochauflösende genetische Charakterisierung von sekundären akuten Leukämien und Identifizierung von neuen krankheit-verursachenden Gen-Mutationen bei Patienten mit angeborenen Erkrankungen der Blutbildung

■ Projektleitung: Projektleiter: Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Netzwerk "Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 1.3)

Inzidenz und klinischer Verlauf von Patienten mit kongenitaler Neutropenie unter Berücksichtigung der verschiedenen Subtypen

■ Projektleitung: Projektleiter: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Netzwerk "Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 2.1)

Molekulare Diagnose von schweren kongenitalen Neutropenien und Leukämogenese

■ Projektleitung: Projektleiter: Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Netzwerk "Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 2.2)

Pathophysiologische Mechanismen von angeborenen Thrombozytopenien

■ Projektleitung: Projektleiter: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Netzwerk "Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 3.1)

Phenotypic and functional analysis of bone marrow progenitor cell compartments in congenital bone marrow failure syndromes

■ Projektleitung: Projektleiter: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Netzwerk "Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 6.1.3)

The role of mutations in the gene for neutrophil elastase in the pathophysiology of congenital neutropenia

■ Projektleitung: Projektleiter: Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Netzwerk "Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 6.2.2)

Inherited thrombocytopenias: megakaryocytic development

■ Projektleitung: Projektleiter: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Netzwerk "Angeborene Störungen der Blutbildung" (Teilprojekt 6.3.2)

Severe Chronic Neutropenia International Registry

■ Projektleitung: Projektleiter: Zeidler, Cornelia (Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: National Inst.e of Health (NIH), USA

Konstitutive Aktivierung von STAT5 in myeloischen Vorläuferzellen von Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie als mögliche Ursache einer Hemmung von LEF-1 und C/EBP und potentiell einer leukämischen Transformation

■ Projektleitung: Projektleiter: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med. PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.), Gupta, Kshama (PhD-Student); Förderung: Förderung: Deutsche Krebshilfe

Analyse der Rolle von Sirtuin-1 induzierter De-Acetylierung von Tumor-Suppressorgenen p53 und FOXO3a in der Leukämogenese bei Patienten mit kongenitaler Neutropenie

■ Projektleitung: Projektleiter: Thakur, Basant (PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: José Carreras Leukämienstiftung e.V.

CNV-Analyse bei Patienten mit schwerer angeborenen Neutropenie mittels GenomeWide SNP-Chip Technologie

■ Projektleitung: Projektleiter: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebsstiftung

E-Rare-Verbund: Angeborene Neutropenien mit Mutationen im ELA2-GEN: Klinische Genotyp-Phänotyp Analyse

■ Projektleitung: Projektleiter: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Projektträger im DLR

E-Rare-Verbund: Angeborene Neutropenien mit Mutationen im ELA2-GEN: Klinische Genotyp-Phänotyp Analyse

■ Projektleitung: Projektleiter: Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: BMBF, Projektträger im DLR

Die Analyse der Ursachen der Leukämieentstehung bei Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie und de novo AML's

■ Projektleitung: Projektleiter: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebsstiftung

Analysis of the role of G-CSFR mutations in combination with defective LEF-1 expression in the leukemogenic transformation of CN-Patients

■ Projektleitung: Projektleiter: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Analysis of the role of NAD⁺ -dependent protein deacetylase SIRT2 in the pathogenesis of acute myeloid leukemia (AML)

■ Projektleitung: Projektleiter: Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Unterstützung für Klinische Studien mit G-CSF-biosimilares bei Patienten mit angeborener Neutropenie

■ Projektleitung: Projektleiter: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Förderung: Sandoz International GmbH

Mechanismen der STAT5-Hyperphosphorylisierung, des darauffolgenden Abbaus des LEF-1 Proteins und deren Rolle für die leukämische Transformation bei Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie und de novo AML

■ Projektleitung: Projektleiter: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: Deutsche Krebshilfe

Comparison of the hematopoietic differentiation of iPSC cells generated from CN and CyN patients carrying same ELANE mutations

■ Projektleitung: Projektleiter: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH

The role of LEF-1 transcription factor and its interaction partner HCLS1 in the inhibition of cellular senescence of leukemic cells

■ Projektleitung: Projektleiter: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

Genetische Ursachen von Leukomogene Transformation der Hämatopoese bei Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie mittels NGS

■ Projektleitung: Projektleiter: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD); Förderung: Förderung: Dieter Schlag Stiftung

Zuteilung von Rechenkottingent am HLRN: Sequence Search in Human Pedigrees with Familial Cancer Syndromes on Whole- and Exome Genome Scale

■ Projektleitung: Projektleiter: Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: HLRN - Norddeutscher Verbund zur Förderung des Hoch- und Höchstleistungsrechnens

Mechanisms of myeloid differentiation and leukemogenesis

■ Projektleitung: Projektleiter: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD); Förderung: Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH

Originalpublikationen

Lauten M, Möricke A, Beier R, Zimmermann M, Stanulla M, Meissner B, Odenwald E, Attarbaschi A, Niemeyer C, Niggli F, Riehm H, Schrappe M. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the trial ALL-BFM 95. Differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica*; 2012;97(7):1048-1056

Skokowa J, Klimiankou M, Klimenkova O, Lan D, Gupta K, Hussein K, Carrizosa E, Kusnetsova I, Li Z, Sustmann C, Ganser A, Zeidler C, Kreipe HH, Burkhardt J, Grosschedl R, Welte K. Interactions among HCLS1, HAX1 and LEF-1 proteins are essential for G-CSF-triggered granulopoiesis. *Nat Med*; 2012;18(10):1550-1559

Thakur BK, Chandra A, Dittrich T, Welte K, Chandra P. Inhibition of SIRT1 by HIV-1 viral protein Tat results in activation of p53 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*; 2012;424(2):245-250

Thakur BK, Dittrich T, Chandra P, Becker A, Kuehnau W, Klusmann JH, Reinhardt D, Welte K. Involvement of p53 in the cytotoxic activity of the nampt inhibitor FK866 in myeloid leukemic cells. *Int J Cancer*; 2013;132(4):766-774

Thakur BK, Dittrich T, Chandra P, Becker A, Lippka Y, Selvakumar D, Klusmann JH, Reinhardt D, Welte K. Inhibition of NAMPT pathway by FK866 activates the function of p53 in HEK293T cells. *Biochem Biophys Res Commun*; 2012;424(3):371-377

Thakur BK, Lippka Y, Dittrich T, Chandra P, Skokowa J, Welte K. NAMPT pathway is involved in the FOXO3a-mediated regulation of GADD45A expression. *Biochem Biophys Res Commun*; 2012;420(4):714-720

Abstracts

2012 wurden 18 Abstracts publiziert.

Stipendium

Klimiankou, Maksim: José Carreras Leukämie-Stiftung, Titel "Analysis of the role of NAD+-dependent protein deacetylase SIRT2 in the pathogenesis of acute myeloid leukemia (AML)"

Auszeichnungen

Klimenkova, Olga: ASH, Abstract Achievement Award.

Klimiankou, Maksim: ASH, Abstract Achievement Award.

Skokowa, Julia (Prof. Dr. med.): Auswahl für ASH-Highlights.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Welte, Karl (Prof. Dr. med.): Mitglied des Hochschulrates der MHH.

Skokowa, Julia (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von Blood Journal.

Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

■ **Direktor: PD Dr. Harald Bertram** (Kommissarische Leitung bis 30.09.2012)

■ **Prof. Dr. Philipp Beerbaum** (ab 01.10.2012)

Tel.: 0511/532-6750 • E-Mail: beerbaum.philipp@mh-hannover.de • kinderkardiologie.mh-hannover.de

Forschungsprofil

Von Juli 2011 bis Oktober 2012 wurde die Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin kommissarisch geleitet, entsprechend waren neben der Position des Abteilungsleiters sukzessive 5 weitere Stellen nicht besetzt. Die verbliebenen Personalressourcen mussten zur Aufrechterhaltung der klinischen Versorgung konzentriert werden. Neben den bestehenden kardiologischen und intensivmedizinischen Projekten wurde zum Herbst 2012 mit der Etablierung der neuen wissenschaftlicher Schwerpunkte, „Pulmonalvaskuläre Erkrankungen“, „Rechtsventrikuläre Dysfunktion“, und „Innovative Nicht-invasive Bildgebung“, begonnen. Für die Planung und Durchführung entsprechender grundlagenwissenschaftlicher, translationaler und klinischen Projekte konnten neue Ärzte, Wissenschaftler und technische Angestellte gewonnen werden. Die Rationale für die erweiterte Ausrichtung ist recht einfach: Es gibt in Deutschland derzeit eine Versorgungslücke für Kinder mit Pulmonaler Hypertonie (PH; „Lungenhochdruck“), d.h. es fehlen entsprechende wissenschaftlich-klinische Zentren sowie interdisziplinäre Forschungseinrichtungen, bestehend aus Erwachsenen- und Kinderärzten sowie Grundlagenwissenschaftlern aus unterschiedlichen Disziplinen. An der MHH wird derzeit ein Spezialzentrum für Pulmonale Hypertonie im Kindesalter mit Spezialsprechstunde und starkem Forschungsarm etabliert. Ohne Frage verbessert ein solches PH-Zentrum die Qualität der Versorgung von pädiatrischen Patienten mit einer komplexen, progressiven und derzeit oft tödlichen Erkrankung. Darüberhinaus soll eine entsprechende interdisziplinäre Plattform geschaffen werden.

In der klinischen Forschung bildeten folgende Projekte im Jahr 2012 den Schwerpunkt der Abteilung:

- Langzeitstudien zur Entwicklung von Patienten mit therapierten angeborenen Herzfehlern
- Nachuntersuchungen der Funktion ‚tissue-engineerter‘ Homografts (‚mitwachsende Herzklappen‘)
- Indikationsstellung zur und Verlaufuntersuchungen nach kardiochirurgischer Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bei Patienten mit kongenitalen kardialen Fehlbildungen
- Nachuntersuchung der Funktion boviner klappentragender Transplantate zur Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes
- Prüfung der Wirksamkeit von ‚In-line- Filtration‘ bei intensivmedizinisch betreuten Kindern und Jugendlichen
- Pulmonale Hypertension
- Evaluation der Ultraschalldilutionstechnik zur Bestimmung des kardialen Pumpvolumens bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern oder erworbenen Herzerkrankungen
- Evaluation der Ultraschalldilutionstechnik zur Bestimmung des Herzminutenvolumens bei kritisch kranken Kindern auf der interdisziplinären Intensivstation
- Ergebnisse interventioneller angiologischer Kathetereingriffe nach Organtransplantation im Kindesalter
- Evaluation direkter perkutaner diagnostischer und therapeutischer Katheterisierungen des Pfortadersystems
- Etablierung innovativer interventioneller therapeutischer Konzepte zur palliativen Behandlung angeborener Herzfehler
- Einsatz der kardiovaskulären Magnetresonanztomographie bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern

Forschungsprojekte

Pulmonalvaskuläre Erkrankungen und rechtsventrikuläre Dysfunktion

1. Beispiel eines aktuellen translationalen Forschungsprojektes: Neue zelluläre und azelluläre Biomarker bei Patienten mit Pulmonalarterieller Hypertonie (PAH; „Lungenhochdruck“)

Hintergrund: Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH, „Lungenhochdruck“) ist eine seltene, heterogene Erkrankung mit einer immer noch sehr schlechten Prognose: 30-50% der Patienten sterben innerhalb von 5 Jahren nach der Diagnose. Die richtige Diagnose wird oft sehr spät gestellt, u.a. weil Symptome wie Belastungsintoleranz und Luftnot recht unspezifisch sind und teils erst spät im Verlauf auftreten. Die Pathobiologie der PAH ist komplex und multifaktoriell, und ähnelt metabolisch-histologisch einer neoproliferativen Erkrankung („cancer hypothesis“) mit tumprartigen, sogenannten plexiformen Läsionen (Abb. 1). Es ist daher schwierig, eine maßgeschneiderte Therapie für den individuellen PAH zu finden („tailored therapy“), u.a. weil entsprechende Biomarker fehlen (s.u.). Obwohl heutzutage viele neue Wirkmechanismen zur Behandlung der PAH bekannt sind, hat sich die Prognose der Erkrankung u.a. deshalb nicht entscheidend gebessert, weil neue Wirkstoffe oder moderne diagnostische Hilfsmittel bisher kaum Eingang in die klinische Forschung oder Praxis gefunden haben.

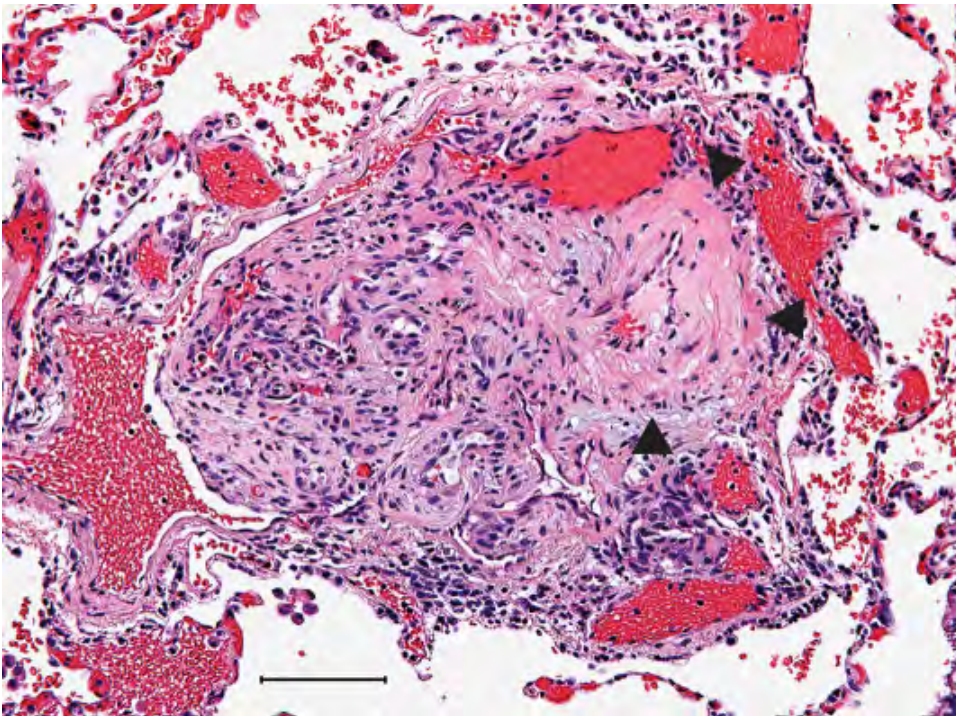


Abb. 1: Plexiforme Läsion bei Pulmonalarterieller Hypertonie („Lungenhochdruck“). Die Pulmonalarterie (PA, Pfeilspitzen) ist exzentrisch durch eine Zellproliferation expandiert, die schlitzartige, dilatierte vaskuläre Tunnel umgibt. Verdickung der Intima und Media der PA. H&E Färbung; Kalibrierungsbalken 50 µm). Aus: Hansmann G, Zamanian RT. Science Translational Medicine 2009; 1: 12ps14 Epub 2009 Dec 23

Neue zelluläre Biomarker, die die Schwere (z.B. endotheliale Dysfunktion/Endothelschaden), Fortschreiten und Prognose dieser i.d.R. fatalen Erkrankung anzeigen, wären besonders hilfreich, um individuell passende PAH-Therapien einleiten und steuern zu können. In wenigen, sehr kleinen, z.T. unpublizierten Studien wurde gezeigt, dass (1) die Anzahl zirkulierender Endothelzellen (CECs: CD146+) bei PAH-Patienten erhöht ist, (2) diese vermutlich den Endothelschaden widerspiegelt, und (3) mit schlechten Kreislaufverhältnissen, Entzündungszeichen und hoher Mortalität korreliert. Die Durchflusszytometrie war bislang die Methode der Wahl, erfordert aber mehrere Arbeitsschritte durch geschultes Personal, ist also aufwendig und kostspielig, nicht-automatisierbar, und bedarf eine relativ große Ausrüstung, die nicht ständig in Spezialambulanzen und/oder Studienzentren zur Verfügung stehen kann. Neben den o.g. zellulären Biomarkern wird heute zunehmend der epigenetischen Zellregulation, z.B. durch microRNAs/microRNA cluster, immense Bedeutung zugemessen (s. Keystone meeting 9/2012; www.keystonesymposia.org/13S1).

In wenigen kleinen Studien konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der im Blut CECs bei verschiedenen Unterformen der Pulmonalen Hypertonie erhöht ist. Es wurde daraufhin vorgeschlagen, dass die CEC-Zahl als Biomarker für die bei PH früh auftretende endotheliale Dysfunktion, Krankheitsfortschreiten und Prognose geeignet ist. Wichtigste Hypothesen der Studie: Die CEC-Zahl kann verlässlich, valide und schnell mit dem capture chip im Blut von bei > 100 PAH-Patienten gemessen werden, und korreliert u.U. mit der Erkrankungsschwere und -progression sowie anderen, bereits etablierten sowie neuen Biomarkern.

Die PAH wird derzeit als nicht heilbar angesehen, sodass die Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation mit unsicherem Outcome derzeit die ultima ratio darstellt. Die Etablierung des o.g. CEC-Chip als bedside test für PAH, die systematische, teils prospektive Suche nach neuen Biomarkern vor und während der PH-Therapie, sowie die Korrelation zu Hämodynamik und Lebensqualität, wird zukünftig hoffentlich eine zielgerichtete Pharmakotherapie von PAH-Patienten erlauben.

2. In vivo Studien zur Pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) und Rechtsventrikulären Dysfunktion

Es werden folgende Tiermodelle zur Anwendung kommen: Transgene Mausmodelle sowie das angioobliterative Sugen/Hypoxie-Rattenmodell (SU5416/Hx). Zur Phenotypisierung sollen multiple hämodynamische Untersuchungen und modern Bildgebung einschliesslich Echokardiographie (einschliesslich PW-Doppler), CT, MRT, PET-CT usw. zum Einsatz kommen.

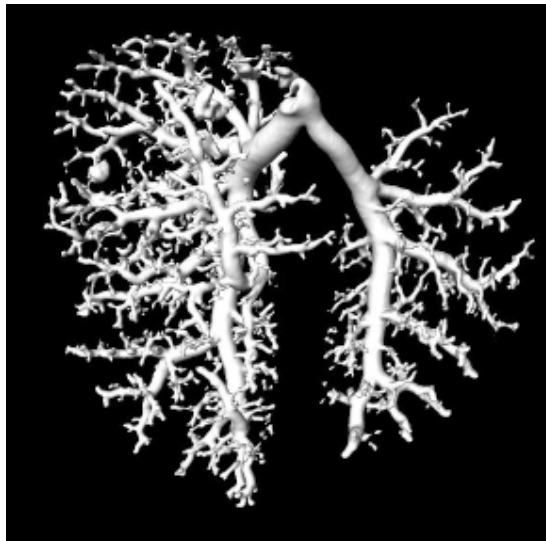


Abb. 2: Pulmonalarterielle Barium-Angio-Computertomographie ex vivo (FVB Maus, Wildtyp). Flüssiges Barium wurde direkt in die Pulmonalarterie injiziert, und die Lungearterien ex vivo in einem Siemens CAT III dargestellt. Hier: Arbitrary threshold 1000.



Abb. 3a: Transjuguläre Rechtsherzkatheterisierung (closed chest, FVB Maus, Wildtyp, Körpergewicht 25g). A. Druckkurve über 1.4F Millar-Katheter, plaziert im rechten Ventrikel (RV-Druck = RVP, blaue Kurve), anschliessend Rückzug (pullback) in den rechten Vorhof (RA), und erneutes Vorschieben in den RV. Rote Linie, Herzfrequenz in Schläge pro Minute. Grüne Aufzeichnung, RVdP/dt, d.h. RV-Druckentwicklung über Zeitintervall in mmHg/s.



Abb. 3b: Stabilität der hämodynamischen Messungen über Minuten (hier: 6 Atemzyklen).

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Shashi Murthy (PhD), Northeastern University, Boston, USA; Förderung: Stiftung KinderHerz (Nr. 2511-6-13-011), Northeastern University, Boston, USA

Weitere Forschungsprojekte

Wie gehen Eltern von Säuglingen mit angeborenem Herzfehler mit der Krankheit Ihres Kindes um? (Klinische Studie)

■ Projektleitung: Grosser, Urte (Dr. med.); Kooperationspartner: Geyer, Siegfried (Prof. Dr. phil.) Medizinische Soziologie MHH; Förderung: DFG

Evaluation der Ultraschall Dilutionstechnik zur HZV Bestimmung bei herzkranken Kindern

■ Projektleitung: Bertram, Harald (PD Dr. med.); Böhne, Martin (Dr. med.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e. V.

European Clinical Study for the Application of Regenerative Heart Valves - ESPOIR

■ Projektleitung: Haverich, Alexander (Prof. Dr. med.); Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Grosser, Urte (Dr. med.); Förderung: EU

Langzeitergebnisse nach Implantation einer Carpentier-Edwards-Perimount-Prothese in Aortenklappenposition an der MHH

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.); Förderung: Industrie

Transhepatische und translienale diagnostische und therapeutische direkte Katheterisierungen des Pfortadersystems

■ Projektleitung: Bertram, Harald (PD Dr. med.); Schoof, Stephan (Dr. med.); Happel, Christoph M (Dr. med., PhD)

Aortenklappenersatz bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern durch Tissue- engierte Homografts

■ Projektleitung: Haverich, Alexander (Prof. Dr. med.); Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Grosser, Urte (Dr. med.); Förderung: EU

Transposition der großen Arterien: Ist die arterielle Switch-OP der Vorhofumkehr-OP nach zwei Jahrzehnten noch überlegen? (Klinische Studie)

■ Projektleitung: Bertram, Harald (PD Dr. med.); Junge, Claudia (Dr. med.); Kooperationspartner: Westhoff-Bleck, Mechthild (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH

Originalpublikationen

Abdollahpour H, Appaswamy G, Kotlarz D, Diestelhorst J, Beier R, Schäffer AA, Gertz EM, Schambach A, Kreipe HH, Pfeifer D, Engelhardt KR, Rezaei N, Grimbacher B, Lohrmann S, Sherkat R, Klein C. The phenotype of human STK4 deficiency. *Blood*; 2012;119(15):3450-3457

Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A, Hunold P, Klein C, Krombach G, Kreitner KF, Kuhne T, Lotz J, Maintz D, Mahrholdt H, Merkle N, Messroghli D, Miller S, Paetsch I, Radke P, Steen H, Thiele H, Sarikouch S, Fischbach R. Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie. *Röfo*; 2012;184(4):345-368

Bellsham-Revell HR, Tibby SM, Bell AJ, Witter T, Simpson J, Beerbaum P, Anderson D, Austin CB, Greil GF, Razavi R. Serial magnetic resonance imaging in hypoplastic left heart syndrome gives valuable insight into ventricular and vascular adaptation. *J Am Coll Cardiol*; 2013;61(5):561-570

Bobylev D, Breymann T, Boethig D, Ono M. Aortic Root Replacement in a Patient with Bicuspid Pulmonary Valve Late after Arterial Switch Operation. *Thorac Cardiovasc Surg*; 2012;DOI: 10.1055/s-00032-1328933

Boehne M, Schmidt F, Witt L, Köditz H, Sasse M, Sümpelmann R, Bertram H, Wessel A, Osthaus WA. Comparison of transpulmonary thermodilution and ultrasound dilution technique: novel insights

into volumetric parameters from an animal model. *Pediatr Cardiol*; 2012;33(4):625-632

Hansmann G, Fernandez-Gonzalez A, Aslam M, Vitali SH, Martin T, Mitsialis SA, Kourembanas S. Mesenchymal stem cell-mediated reversal of bronchopulmonary dysplasia and associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ*; 2012;2(2):170-181

Happel CM, Nashwan K, Bertram H. Embolotherapy in giant pulmonary arteriovenous malformations: blocking the exit-reducing the risk of peri-interventional stroke? *JACC Cardiovasc Interv*; 2012;5(9):997-998

Jack T, Boehne M, Brent BE, Hoy L, Köditz H, Wessel A, Sasse M. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*; 2012;38(6):1008-1016

Kaussen T, Otto J, Steinau G, Höer J, Srinivasan PK, Schachtrupp A. Recognition and management of abdominal compartment syndrome among German anesthesiologists and surgeons: a national survey. *Ann Intensive Care*; 2012;2 Suppl 1:57

Kaussen T, Srinivasan PK, Afify M, Herweg C, Tolba R, Conze J, Schachtrupp A. Influence of two different levels of intra-abdominal hypertension on bacterial translocation in a porcine model. *Ann Intensive Care*; 2012;2 Suppl 1:S17

Kaussen T, Steinau G, Srinivasan PK, Otto J, Sasse M, Staudt F, Schachtrupp A. Recognition and management of abdominal compartment syndrome among German pediatric intensivists: results of a national survey. *Ann Intensive Care*; 2012;2 Suppl 1:S8

Kutty S, Kuehne T, Gribben P, Reed E, Li L, Danford DA, Beerbaum PB, Sarikouch S. Ascending aortic and main pulmonary artery areas derived from cardiovascular magnetic resonance as reference values for normal subjects and repaired tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Imaging*; 2012;5(5):644-651

Mueller GC, Sarikouch S, Beerbaum P, Hager A, Dubowy KO, Peters B, Mir TS. Health-Related Quality of Life Compared With Cardiopulmonary Exercise Testing at the Midterm Follow-up Visit After Tetralogy of Fallot Repair: A Study of the German Competence Network for Congenital Heart Defects. *Pediatr Cardiol*; 2012;DOI: 10.1007/s00246-012-0603-2

Rauch R, Grosse-Wortmann L, Jones J, Burrill E, Welisch E, Rosenberg HC, Norozi K. Shone's complex and levoatriocardinal vein: a rare association. *J Am Coll Cardiol*; 2012;59(7):698

Sallmon H, Weber SC, Hüning B, Stein A, Horn PA, Metzke BC, Dame C, Bühner C, Felderhoff-Müser U, Hansmann G, Koehne P. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Pediatrics*; 2012;130(3):e623-30

Schmidt F, Sasse M, Boehne M, Müller C, Bertram H, Kuehn C, Warnecke G, Ono M, Seidemann K, Jack T, Köditz H. Concept of „awake venovenous extracorporeal membrane oxygenation“ in pediatric patients awaiting lung transplantation. *Pediatr Transplant*; 2012;DOI: 10.1111/ptr.12001

Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Grohennig A, Hussein K, Baumann U, Pape L, Schubert S, Wingen AM, Jack T, Koch A, Klein C, Maecker-Kolhoff B. Characteristics of Early and Late PTLD Development in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*; 2013;95(1):240-246

Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN, Makowski MR, Bigalke B, Perera D, Beerbaum P, Nagel E. The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol*; 2013;82(2):296-301

Witt L, Osthaus WA, Jahn W, Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt F, Boehne M, Sümpelmann R. Isovolaemic hemodilution with gelatin and hydroxyethylstarch 130/0.42: effects on hemostasis in piglets. *Paediatr Anaesth*; 2012;22(4):379-385

Übersichtsarbeiten

Hansmann G, Koestenberger M, Friedberg MK, Ravekes W, Nestaas E. Innovative Approaches to Congenital Heart Disease. *J Clin Exp Cardiol*; 2012;(S08)e002

Buchbeiträge, Monografien

Schachtrupp A, Kaussen T. Das Adominelle Kompartmentsyndrom. In: Eckart J, Forst H, Briegel J [Hrsg.]: *Intensivmedizin: Kompendium und Repetitorium zur interdisziplinären Weiterbildung*. Landsberg: ecomed-Verlag, 2012.

Abstracts

2012 wurden 38 Abstracts publiziert.

Stipendien

Kaddour, Mohammed (Dr. med.): DAAD Scholarship for specialized training in Pediatric Cardiology des Syrischen Hochschulministeriums zur Facharzt Ausbildung an der MHH.

Hansmann, Georg (PD Dr. med.): Werner Forßmann Preis der Ruhr-Universität-Bochum.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bertram, Harald (PD Dr. med.): Mitglied der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK); Mitglied der Arbeitsgemeinschaft „Interventionelle Kinderkardiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK).

Böthig, Dietmar (PD Dr. med.): Mitglied der Arbeitsgruppe für die Chirurgie bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern innerhalb der DGTHG (Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie) und der DGPK (Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.).

Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.): Kompetenznetz Angeborene Herzfehler, Gründungsmitglied und Co-Projektleiter für Magnetresonanztomographie sowie Fallotsche Tetralogie; Co-Chair of the Pediatric Programme Committee (2013-2014), Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (SCMR); Associated Editor, *Circulation - Cardiovascular Imaging*.

Hansmann, Georg (PD Dr. med.): AHA Co-Chair der Writing Group „AHA/ATS Guidelines on Pediatric Pulmonary Hypertension“. Organisation und Ausrichtung des ersten Keystone Symposium „Pulmonary Vascular Disease and Right Ventricular Dysfunction“ in Monterey, California (10.-15.9.2012). Siehe Kongressbericht: von Gise A, Archer SL, MacLean M, Hansmann G. Pulmonary Circulation 2013 in press [http:// www.keystonesymposia.org/1351](http://www.keystonesymposia.org/1351) Editorial Board Member Pulmonary Circulation und Journal of Clinical and Experimental Cardiology. Special Issue Editor: „Congenital Heart Disease“ - Recent Discoveries and Innovations“, Journal of Clinical and Experimental Cardiology. <http://www.omicsonline.org/ArchiveJCEC/SpecialissueJCEC-S8.php>

Sasse, Michael (Dr. med.): Sprecher Pädiatrie Deutsche Sepsis Gesellschaft (DSG). Mitglied wissenschaftliches Komitee des DSG Kongresses. Vorsitzender Deutscher Rat für Wiederbelebung im Kindesalter. Vorstandsmitglied des Exekutivkomitees des German Resuscitation Council (GRC). Vorsitzender der Arbeitsgruppe Pädiatrie des GRC. Vorstandsmitglied Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Intensivmedizin DIVI. Mitglied Fortbildungskommission. Mitglied des wissenschaftlichen Komitees des DIVI Kongresses. Mitglied der Delphi-Kommission der GNPI. Mitglied der Leitlinienkommission Sepsis im Kindesalter der GNPI.

Seidemann, Kathrin (PD Dr. med.): Zertifizierter Ausbilder EPLS und EPILS des European Resuscitation Council; Mitglied der EPILS-Steuerungsgruppe; Mitglied der nationalen Arbeitsgruppe „Arbeitskreis Kinder-Intensivmedizin (AKKI)“; Studienbeauftragte für AKKI-Studien an der MHH; Leiter des Kooperationsprojektes der MHH mit dem Karapitiya-Krankenhaus in Galle/Sri Lanka zum Aufbau der pädiatrischen Intensivmedizin in Sri Lanka.

Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen

■ Direktor: Prof. Dr. med. Dieter Haffner

Tel.: 0511/532-3213 • E-Mail: BainEmslie.Angela@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kinderheilkunde2.html

Forschungsprofil

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit der Klinik sind das akute und chronische Organversagen von Niere und Leber sowie angeborene Stoffwechselerkrankungen. Hierbei stehen einerseits Ursachen und Vermeidung eines Organversagens im Vordergrund, andererseits die Möglichkeiten einer Organersatztherapie. Infolge der verbesserten Prognose eines Leber- oder Nierenversagens im Kindesalter durch die Option einer Organtransplantation kommt der langfristigen Prognose bezüglich der Funktion des Transplantates und der Komorbidität (Herz-Kreislaufsystem, ZNS, Wachstum) besondere Bedeutung zu. Hierbei greifen grundlagenorientierte Untersuchungen zum Energiestoffwechsel sowie Untersuchungen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit immunsuppressiver Behandlungsstrategien und Untersuchungen zu Wachstum, Herz-Kreislaufsystem, Entwicklung und Neurologie der Kinder und Jugendlichen ineinander. In einer Vielzahl von Projekten kooperieren wir mit anderen Zentren der MHH und weiteren wissenschaftlichen Einrichtungen.

Forschungsprojekte

Immunomonitoring by virus-specific T cells and evaluation as a prognostic marker for virus induced diseases after solid organ transplantation (IVIST-Study)

Nach der Nierentransplantation (NTx) besteht aufgrund der immunsuppressiven Therapie ein erhöhtes Risiko für Virus-assoziierte Komplikationen (z.B. durch Cytomegalie- (CMV) oder Epstein-Barr-Virus (EBV)). Die Steuerung der Immunsuppression erfolgt meist über Blutspiegelmessungen der Immunsuppressiva. Die alleinige Bestimmung der Immunsuppressiva-Spiegel im Blut ist jedoch keine ausreichende Methode zur Beurteilung der Intensität der Immunsuppression. Bezüglich der Virusinfektionen sind aber auch Viruslast und Virus-Serologie ungenügende diagnostische Parameter, um das individuelle Erkrankungsrisiko abzuschätzen und über die Notwendigkeit und Dauer einer antiviralen Prophylaxe oder Therapie zu entscheiden. Im Rahmen der Immunabwehr spielen Virus-spezifische T-Zellen (Tvis) eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Virus-Replikation und könnten somit als prognostischer Marker für den Verlauf viraler Infektionen nach Transplantation dienen. Als Maß für die Intensität der Immunsuppression könnte die Messung verschiedener Tvis dazu beitragen, das individuelle Risiko für Viruserkrankungen abzuschätzen und somit die Steuerung der immunsuppressiven und der antiviralen Therapie zu individualisieren und zu optimieren (effect-related drug-monitoring).

2006 etablierten wir in unserem Labor einen Vollblutassay zur Bestimmung Virus-spezifischer CD4+ T-Zellen (CD4+ Tvis) mittels intrazellulärer Zytokinfärbung und Durchflußzytometrie (FACS). Seitdem untersuchen wir bei Kindern den Verlauf von CMV- und ADV-CD4+ Tvis vor und im ersten Jahr nach NTx. Neben den CD4+ Tvis bestimmen wir seit Anfang 2009 zusätzlich auch CD8+ Tvis. Darüber hinaus haben wir unser Spektrum Anfang 2009 um HSV- und Polyoma BK Virus-spezifische T-Zellen (HSV-Tvis & BKV-Tvis) erweitert und messen seit Anfang 2010 auch EBV-spezifische T-Zellen (EBV-Tvis). Für die Tvis-Analyse wird das Patientenblut mit Virus-Antigen stimuliert und mit fluoreszenz-markierten Antikörpern gefärbt. Basierend auf spezifischer Zellaktivierung und Induktion intrazellulärer Zytokine erfolgt die Tvis-Bestimmung mittels FACS-Analyse, wobei die Zellen als CD69-positive und Interferon γ - oder TNF α -positive CD4+ und CD8+ T-Zellen identifiziert werden.

Unsere bisherigen Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass CMV- und ADV-CD4+ Tvis bei nierentransplantierten Kindern nach der Primärinfektion permanent nachweisbar bleiben und in Abhängigkeit vom Grad der Immunsuppression schwanken: Unter der intensivierten Immunsuppression in der Initialphase nach NTx zeigte sich ein vorübergehender Abfall der CMV- und ADV-CD4+ Tvis, wohingegen eine Reduktion der Immunsuppressiva einen Wiederanstieg der CD4+ Tvis zur Folge hatte. In Gegenwart einer ausreichenden Zahl von ADV- oder CMV-CD4+ Tvis (>2 Zellen/ μ l) wurden keine symptomatischen Virusinfektionen oder -reaktivierungen beobachtet. Patienten mit niedrigen CD4+ Tvis (<2 Zellen/ μ l) zeigten dagegen eine gesteigerte Anfälligkeiten für verschiedene symptomatische Virusinfektionen (z.B. CMV, EBV). Dementsprechend waren symptomatische CMV-Reaktivierungen durch das vorübergehende Verschwinden von CMV-CD4+ Tvis gekennzeichnet in Kombination mit niedrigen ADV-CD4+ Tvis bei steilem CMV-DNA-Anstieg. Im Falle asymptomatischer CMV-Reaktivierungen verschwand der schwach positive CMV-DNA-Nachweis spontan in Gegenwart hoher Level von CMV- und ADV-CD4+ Tvis (>2 Zellen/ μ l). Darüber hinaus korrelierte die Abwesenheit von CMV- und ADV-CD4+ Tvis (<2 Zellen/ μ l) auch mit einem erhöhten Risiko für EBV-Infektionen/ -Reaktivierungen mit persistierender EBV-DNA-Last (Spearman $r = -0,68$ and $-0,49$, $p < 0,0001$). Im Falle einer hohen EBV-DNA-Last (>2500 Kopien/ml) fanden sich signifikant niedrigere CMV- und ADV-CD4+ Tvis als ohne relevanten EBV-DNA-Nachweis (CMV-CD4+ Tvis: $1,6 \pm 1,3/\mu$ l vs. $18,8 \pm 13,3/\mu$ l; $p < 0,0001$). Im Gegensatz zu CD4+ Tvis haben sich die CD8+ Tvis als weniger geeignet für das Immunmonitoring erwiesen, weil sie nur vorübergehend nachweisbar waren.

Nach NTx korrelierte die CD4+ Tvis-Zahl mit dem individuellen viralen Erkrankungsrisiko, wobei CMV- und ADV-CD4+ Tvis nicht nur die virus-spezifische, sondern auch die allgemeine zelluläre Immunabwehr repräsentierten: In Gegenwart einer ausreichenden Zahl von CMV- und ADV-CD4+ Tvis (>2 Zellen/ μ l) fanden sich keine symptomatischen Virusinfektionen oder Reaktivierungen wohingegen eine niedrige Zahl (<2 Zellen/ μ l) mit einem gesteigerten Risiko für virale Komplikationen (z.B. EBV-Infektionen) assoziiert war (Abb. 2). Als Marker für „Überimmunsuppression“ könnte das Monitoring CMV- und ADV-CD4+ Tvis nach NTx dazu beitragen, die Steuerung der immunsuppressiven und der antiviralen Therapie zu optimieren (effect-related drug-monitoring). Zur Verifizierung dieser Hypothese begannen wir 2010 eine randomisierte prospektive Studie (IVIST01).

Die IVIST01-Studie ist ein Investigator Initiated Trial (IIT). Es handelt sich um eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie bei Kindern nach NTx, in der die Steuerung der immunsuppressiven und der antiviralen Therapie über die zusätzliche Messung Virus-spezifischer T-Zellen (Tvis) ergänzend zur Immunsuppressiva-Talspiegelbestimmung erfolgt. Hierzu werden die Patienten 4 Wochen nach NTx in die Interventionsgruppe oder die Kontrollgruppe randomisiert. In der Interventionsgruppe wird die Anzahl Virus (CMV, ADV, HSV)-spezifischer CD4+ T-Zellen zusätzlich zu den Talspiegeln der Immunsuppressiva bestimmt. Im Falle einer hohen Tvis-Zahl wird die Dosis der Immunsuppression um 10-15% erhöht, im Falle einer niedrigen Zellzahl wird die Dosis der Immunsuppression um 10-15% reduziert (Abb. 5). Die Anpassung der Immunsuppressiva-Dosis erfolgt nur innerhalb vorgegebener Talspiegel-Zielbereiche. Wenn die Talspiegel der Immunsuppressiva den unteren bzw. oberen Grenzwert erreicht haben, wird keine weitere Adaptation der Dosis anhand der Tvis-Zahl durchgeführt.

Im Falle einer CMV-Infektion oder -Reaktivierung mit relevantem CMV-DNA-Nachweis wird in beiden Gruppen eine antivirale Therapie mit Valganciclovir begonnen. In der Kontrollgruppe erfolgt die Valganciclovir-Therapie über 3 Monate. In der Interventionsgruppe wird die Valganciclovir-Therapie nur so lange fortgeführt, bis eine stabile und ausreichende Zahl CMV-CD4+ Tvis vorliegt.

Der primäre Endpunkt der Studie ist eine bessere GFR 2 Jahre nach NTx in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus ist die Reduktion symptomatischer Virusinfektionen bzw. Reaktivierungen eine wichtige Zielsetzung dieser Studie.

In die Studie sollen insgesamt 64 Kinder nach NTx eingebracht werden (32 Patienten pro Gruppe).

■ Projektleitung: Dr. med. T. Ahlenstiel, Prof. Dr. med. L. Pape; Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Weitere Forschungsprojekte

Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility

■ Projektleitung: Hornef, MW (Prof. Dr. med.), Pabst, Oliver (Prof. Dr. med.), Schubert, Kai-Peter, Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: SFB 621

Allo-EBT: Safety Evaluation of Allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells (EBV-CTLs) in children and adults with relapsed or refractory EBV-associated post-transplant malignancies (PTLD and soft tissue tumors)

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Mynarek, Martin (Dr. med.); Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Mutschler, Frauke (Dr. med.), Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Evaluation von Effektivität und Nebenwirkungen einer individualisierten Immunsuppression nach pädiatrischer Lebertransplantation

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Leiskau, Christoph (Dr. med.); Förderung: Roche

Evaluation nicht-invasiver Fibrosemarker bei kindlichen Lebererkrankungen

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.), Pfister, Eva-Doreen D (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Evaluation of the resequencing microarray technology as a rapid diagnostic tool in clinical management of patients with infantile cholestatic diseases and specifically Niemann Pick type C disease

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.); Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.); Gissen, Paul (PhD); Förderung: Actelion

Immunhistochemie im Leberbiopsat bei M. Wilson

■ Projektleitung: Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.), von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH Familien LOM

POINT-OF-CARE BLOOD TESTING OF LIVER FUNCTION TESTS AND REMOTE MONITORING FOR CHILDREN AFTER LIVER TRANSPLANTATION

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. med.), Byang Song, (PhD), Schulz, Mareike (PhD), Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: Billy Rubin e.V.

Prospective, multi-centre observational study of immune modulation by steroid-free immunosuppression in de-novo paediatric liver transplantation

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Mutschler, Frauke (Dr. med.), Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.), Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Psychosoziales outcome nach Leber-Lebendspende – retrospektive single-centre Analyse

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Hornbostel, Sabine; Migal, Katharina; Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.), Pfister, Eva-Doreen (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

Zinc-finger nuclease based gene therapy approach for correction of metabolic liver disorder in mouse model

■ Projektleitung: Sharma, Amar (PhD), Junge, Norman (Dr. med.), Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Ott, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: REBIRTH

Lipid composition, Lipid-raft-associated Proteins und Enzyme Trafficking sowie Energiestoffwechsel

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Naim H (Biochemie, Tierärztliche Hochschule Hannover), Chimenti C. (Rom); Förderung: Shire

Beeinflussung des Energie- und Membranstoffwechsels sowie Proteintraffickings bei M. Niemann-Pick Typ C

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Maalouf, K; Kooperationspartner: Naim H (Biochemie, Tierärztliche Hochschule Hannover); Förderung: Actelion

MODUS: Modulares Schulungsprogramm bei Kindern mit chronischen Erkrankungen – Teilprojekt angeborene Stoffwechselerkrankungen

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Meyer, Uta; Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr. med.), Ernst, Gundula (Dr. med.); Förderung: BMG

Regulation mitochondrialer Atmungskettenenzyme bei neonataler Hypoxie im HUVEC- Modell

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kaszubowski I; Kooperationspartner: Von Versen-Höyneck, F. (Gynäkologie, MHH); Förderung: strucmed Programm

Regulation des Energiestoffwechsel unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen: Rolle der Sirtuine

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Potthast, Arne; Förderung: Vitaflor International Ltd.

Differenzierung der Kausalität für einen schlechten Response nach Wachstumshormontherapie bei Kindern mit Kleinwuchs

■ Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.); Förderung: Merck Serono

Growth patterns and need for growth hormone therapy in preschool children with CKD

■ Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.), Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.); Förderung: Pfizer

Endothelfunktion bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.); Kreuzer, Martin (Dr. med.); Förderung: MHH-LOM

Einfluss einer Wachstumshormontherapie auf das Längenwachstum und Körperproportionen bei Kindern mit hereditärer hypophosphatämischer Rachitis (XLHR), (www.ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT00473187)

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.); Zivicnjak, Miroslav (PhD); Förderung: Pfizer

Fibrozytin und Regulation der Zelladhäsion

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Ziegler, Wolfgang (Dr. rer.nat.), Gutsch, Romina (Dipl. Biologin); Förderung: MHH-LOM

Kardiovaskuläre Komorbidität und Störungen im Mineralstoffwechsel - zwei Seiten einer Medaille: eine prospektive Studie bei Kindern und Jugendlichen mit progredienter chronischer Niereninsuffizienz; Verbundprojekt im Rahmen der multizentrischen europäischen Studie 4C-Study

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.); Leifheit-Nestler, Maren (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fischer, Dagmar-Christian (Dr. rer. nat.), Universität Rostock; Förderung: Förderung: Pfizer

Lupus-Nephritis: Online registry der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Staudte, Hagen (Dr. med.), Uni Rostock; Förderung: Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie

The Hyp mouse as an animal model of post transplantation hypophosphatemia: effects of cinacalcet on the FGF-23 vitamin D - PTH axis

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.); Leifheit-Nestler, Maren (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fischer, Dagmar-Christian (Dr. rer. nat.), Universität Rostock; Förderung: Amgen

Untersuchung der funktionellen Bedeutung von neu identifizierten Aberrationen in vier Kandidatengenomen für kongenitale Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT)

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Ziegler, Wolfgang (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kooperation: Weber, Ruthild (Prof. Dr. med.), Inst. für Humangenetik MHH; Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Neurologische Komplikationen bei Kindern unter Calcineurininhibitor basierter Immunsuppression nach Nieren- und Lebertransplantation

■ Projektleitung: Illsinger Sabine (PD Dr. med.), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Hartmann, Hans (Dr. med.), Lücke, Thomas (Prof. Dr. med., Uni Bochum); Kooperationspartner: Lanfermann, H. (Neuroradiologie MHH), Jordan, J. (Klinische Pharmakologie MHH), Sander, J. (Screeninglabor Hannover); Förderung: IFB Transplantation (BMBF), Shire

Bedeutung von Seneszenzmechanismen für das Langzeittransplantatversagen

■ Projektleitung: Projektleitung Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Jacobi, Christoph (Dr. med.), Schildhorn, Carolin (Dr. med.); Kooperationspartner: Opelz G (Universität Heidelberg), Schmitt R, Gwinner W, Rong S, Güler F (Nephrologie, MHH), Becker J (Pathologie, MHH); Förderung: IFB-Transplantation (BMBF), Forschungsförderungsstipendium der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie

Cardiovascular risk profile in children and young adults after renal transplantation, the 4C-T study

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med.), Schmidt, Bernhard (PD Dr. med.), Nephrologie, MHH; Kooperationspartner: Europäische 4C-Studiengruppe (Leitung: Schaefer, F, Universität Heidelberg); Thum, T. (Prof. Dr. Dr.) IMTTS, MHH; Förderung: Roche Organ Transplantation Research Foundation

Endogenous vascular regeneration

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.) Kardiologie, MHH; Förderung: Exzellenzcluster Rebirth (DFG)

Interference with senescence-dependent mechanisms to improve renal transplant outcome

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Schmitt R, (Dr. med.) Nephrologie; Kooperationspartner: Jacobs R. (Immunologie, MHH), Jäckel E) Gastroenterologie, MHH), Einecke G. (Nephrologie, MHH) Falk C (Transplantation (BMBF), Shire; Förderung: SFB 738 (DFG)

Kardiovaskuläre Komorbidität bei Kindern und jungen Erwachsenen nach Nierentransplantation

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Kracht, Daniela (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt BMW (Nephrologie, MHH), Europäische 4C-Studiengruppe (Leitung: Schaefer F, Universität Heidelberg); Förderung: IFB-Transplantation (BMBF), KFH-Stiftung Präventivmedizin

Optimization of transfection and delivery conditions for siRNAs targeting senescence-associated genes using in vitro and in vivo experiments

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med.); Berkenkamp, Birgit (Dipl. Biochem.); Förderung: Novartis

Strategies overcoming somatic cell senescence lead to better renal graft survival

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Berkenkamp, Birgit (Dipl. Biochem.); Kooperationspartner: Rong S, Güler F. (Nephrologie, MHH), Bröcker V., Becker J. (Pathologie, MHH; Förderung: Roche Organ Transplantation Research Foundation

Strategies to improve outcome of acute kidney injury in the aging kidney

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.), Schmitt R (Dr. med.) Nephrologie, MHH;; Kooperationspartner: Shiels P, McGlynn LM (University of Glasgow), Rong S, Güler F (Nephrologie, MHH), Bröcker V, Becker J (Pathologie, MHH); Förderung: Dr. Werner-Jäckstädt-Stiftung

A Phase 3, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Paricalcitol Capsules in Decreasing Serum Intact Parathyroid Hormone Levels in Pediatric Subjects Ages 10 to 16 years with Moderate to Severe Chronic Kidney Disease

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Kreuzer, Martin (Dr. med.); Förderung: Abbott

A Prospective Registry Study Observing the Safety and Patterns of Use of Darbepoetin Alfa in EU Paediatric Chronic Kidney Disease Patients Receiving or Not Receiving Dialysis

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Kanzelmeyer, Nele (Dr. med.); Förderung: Amgen

A 12-month, multicenter, open label, randomized, controlled study to evaluate the efficacy, tolerability and safety of early introduction of everolimus, reduced CNI, and early steroid elimination compared to standard CNI, mycophenolate mofetil and steroid regimen in paediatric renal transplant recipients with a 24-month additional safety follow-up

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: Novartis

An open-label, multi-center trial of Eculizumab in patients with shiga-toxin producing escherischia coli HUS

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: Alexion

An Open-Label, Multi-Center Clinical Trial of Eculizumab in Pediatric Patients with Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Drube, Jens (Dr. med.); Förderung: Alexion

Bestimmung polyomaviruspezifischer T-Zellen nach Nierentransplantation bei Erwachsenen und Kindern

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: Peter-Stiftung

Bestimmung Virusspezifischer T-Zellen (Tvis) nach pädiatrischer Nierentransplantation

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: Novartis

Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative | Paediatric Renal Transplant Registry

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: GPN

EARLY PRO-TECT Alport / Frühe prospektive Therapiestudie zur Verzögerung des Nierenversagens bei Kindern mit Alport Syndrom:

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Lerch, Christian (Dr. med.); Förderung: DFG

Immunomonitoring by virus-specific T cells and evaluation as a prognostic marker for virus induced diseases after solid organ transplantation (IVIST-Study)

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel, Thurid (Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Anthropometrische Veränderungen bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel vor und nach Therapie mit Wachstumshormon

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.); Förderung: Novo Nordisk

Einfluss einer Wachstumshormontherapie auf die Körperproportionen und das Längenwachstum bei kleinwüchsigen Kindern mit hypophosphatämischer Rachitis: Eine Multicenterstudie CTN: GENOT-9002-059

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.) Haffner, D Prof. Dr. med

Einfluss des Aktin-Zytoskeletts auf die epitheliale Polarität und Funktion von Sammelrohr-Epithelien in der ARPKD.

■ Projektleitung: Haffner, Dieter Prof. Dr. med., Ziegler, Wolfgang Dr. rer.nat, Gutsch, Romina (Dipl. Biologin)

Retrospektive Analyse der neurologischen Komorbidität nierentransplantierter Kinder und Jugendlicher

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Lücke, Thomas (Prof. Dr. med., Uni Bochum), Pape, Lars (Prof. Dr. med.)

Funktionelle Wechselwirkung von Focadhesin mit Vinculin in Zellkontakten und deren Einfluss auf die Motilität von Astrogliazellen.

■ Projektleitung: Weber, Ruthild Prof. Dr. med. (Humangenetik), Ziegler Wolfgang (Dr. rer. nat.)

Wachstum und Entwicklung chronisch kranker Kinder: Einfluss von Frühgeburtlichkeit, SGA, Gender und Ätiologie

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.)

Anthropometrische und psychomotorische Untersuchungen vor und nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern mit Morbus Hurler

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D), Grigull Lorenz (PD Dr. med.)

Originalpublikationen

Abe C, Klose D, Dietrich F, Ziegler WH, Polyhach Y, Jeschke G, Steinhoff HJ. Orientation selective DEER measurements on vinculin tail at X-band frequencies reveal spin label orientations. *J Magn Reson*; 2012;216:53-61

Beck BB, Baasner A, Buescher A, Habbig S, Reintjes N, Kemper MJ, Sikora P, Mache C, Pohl M, Stahl M, Toenshoff B, Pape L, Fehrenbach H, Jacob DE, Grohe B, Wolf MT, Nurnberg G, Yigit G, Salido EC, Hoppe B. Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *Eur J Hum Genet*; 2013;21(2):162-172

Beil S, Kreuzer M, Pape L. Course of immunization titers after pediatric kidney transplantation and association with glomerular filtration rate and kidney function. *Transplantation*; 2012;94(11):e69-71

Braun H, Schmidt BM, Raiss M, Baisantra A, Mircea-Constantin D, Wang S, Gross ML, Serrano M, Schmitt R, Melk A. Cellular senescence limits regenerative capacity and allograft survival. *J Am Soc Nephrol*; 2012;23(9):1467-1473

Chaki M, Airik R, Ghosh AK, Giles RH, Chen R, Slaats GG, Wang H, Hurd TW, Zhou W, Cluckey A, Gee HY, Ramaswami G, Hong CJ, Hamilton BA, Cervenka I, Ganji RS, Bryja V, Arts HH, van Reeuwijk J, Oud MM, Letteboer SJ, Roepman R, Husson H, Ibraghimov-Beskrovnaya O, Yasunaga T, Walz G, Eley L, Sayer JA, Schermer B, Liebau MC, Benzinger T, Le Corre S, Drummond I, Janssen S, Allen SJ, Natarajan S, O'Toole JF, Attanasio M, Saunier S, Antignac C, Koenekeop RK, Ren H, Lopez I, Nayir A, Stoetzel C, Dollfus H, Mas-

soudi R, Gleeson JG, Andreoli SP, Doherty DG, Lindstrad A, Golzio C, Katsanis N, Pape L, Abboud EB, Al-Rajhi AA, Lewis RA, Omran H, Lee EY, Wang S, Sekiguchi JM, Saunders R, Johnson CA, Garner E, Vanselow K, Andersen JS, Shlomai J, Nurnberg G, Nurnberg P, Levy S, Smogorzewska A, Otto EA, Hildebrandt F. Exome Capture Reveals ZNF423 and CEP164 Mutations, Linking Renal Ciliopathies to DNA Damage Response Signaling. *Cell*; 2012;150(3):533-548

Classen CF, Haffner D, Hauenstein C, Wolf R, Kyank U. Long-time octreotide in an adolescent with severe haemorrhagic gastrointestinal vascular malformation. *BMJ Case Rep*; 2011;2011.10.1136/bcr.05.2011.4291

Classen CF, Mix M, Kyank U, Hauenstein C, Haffner D. Pamidronic acid and cabergoline as effective long-term therapy in a 12-year-old girl with extended facial polyostotic fibrous dysplasia, prolactinoma and acromegaly in McCune-Albright syndrome: a case report. *J Med Case Rep*; 2012;6:32-1947-6-32

Das AM, Drache S, Janzen N, Franke A. Macro-AST: misleading finding in an adolescent with MCAD-deficiency. *BMC Gastroenterol*; 2012;12:119-230X-12-119

Dingemann C, Baumann U, Petersen C, Lentze MJ, Ure B. Ileal exclusion for intractable pruritus in Alagille syndrome. *Eur J Pediatr Surg*; 2012;22(3):251-253

Dolan NM, Borzych-Duzalka D, Suarez A, Principi I, Hernandez O, Al-Akash S, Alconchar L, Breen C, Fischbach M, Flynn J, Pape L,

- Piantanida JJ, Printza N, Wong W, Zaritsky J, Schaefer F, Warady BA, White CT. Ventriculoperitoneal shunts in children on peritoneal dialysis: a survey of the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network. *Pediatr Nephrol*; 2013;28(2):315-319
- Drube J, Schiffer E, Lau E, Petersen C, Kirschstein M, Kemper MJ, Lichtinghagen R, Ure B, Mischak H, Pape L, Ehrich JH. Urinary proteome analysis to exclude severe vesicoureteral reflux. *Pediatrics*; 2012;129(2):e356-63
- Edelbauer M, Kshirsagar S, Riedl M, Billing H, Tönshoff B, Haffner D, Cortina G, Amon O, Ross S, Dötsch J, Wechselberger G, Weber LT, Dablander M, Anliker M, Griesmacher A, Steichen-Gersdorf E. Activity of childhood lupus nephritis is linked to altered T cell and cytokine homeostasis. *J Clin Immunol*; 2012;32(3):477-487
- Fischer DC, Behets GJ, Hakenberg OW, Voigt M, Vervaeke BA, Robijn S, Kundt G, Schareck W, D'Haese PC, Haffner D. Arterial microcalcification in atherosclerotic patients with and without chronic kidney disease: a comparative high-resolution scanning X-ray diffraction analysis. *Calcif Tissue Int*; 2012;90(6):465-472
- Fischer DC, Mischek A, Wolf S, Rahn A, Salweski B, Kundt G, Haffner D. Paediatric reference values for the C-terminal fragment of fibroblast-growth factor-23, sclerostin, bone-specific alkaline phosphatase and isoform 5b of tartrate-resistant acid phosphatase. *Ann Clin Biochem*; 2012;49(Pt 6):546-553
- Fischer DC, Schreiber C, Heimhalt M, Noerenberg A, Haffner D. Pediatric reference values of carotid-femoral pulse wave velocity determined with an oscillometric device. *J Hypertens*; 2012;30(11):2159-2167
- Haffner D, Fischer DC. Can bisphosphonates play a role in the treatment of children with chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol*; 2011;26(12):2111-2119
- Haffner D, Schaefer F. Searching the optimal PTH target range in children undergoing peritoneal dialysis: New insights from international cohort studies. *Pediatr Nephrol*; 2013;28(4):537-545
- Hennes E, Zotter S, Dorninger L, Hartmann H, Häusler M, Huppke P, Jacobs J, Kraus V, Makowski C, Schlachter K, Ulmer H, van Baalen A, Koch J, Gotwald T, Rostasy K. Long-Term Outcome of Children with Acute Cerebellitis. *Neuropediatrics*; 2012;43(5):240-248
- Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho KL, Sauerbrey A, Buderus S, Güngör T, Enninger A, Koda YK, Guariso G, Weiss C, Corbacioglu S, Socha P, Uslu N, Metin A, Wahbeh GT, Husain K, Ramadan D, Al-Herz W, Grimbacher B, Sauer M, Sykora KW, Koletzko S, Klein C. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology*; 2012;143(2):347-355
- Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Hartel C, Vester U, Buchtala L, Benz K, Hoppe B, Beringer O, Krause M, Müller D, Pohl M, Lemke J, Hillebrand G, Kreuzer M, König J, Wigger M, Konrad M, Haffner D, Oh J, Kemper MJ. An Outbreak of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Hemolytic Uremic Syndrome in Germany: Presentation and Short-term Outcome in Children. *Clin Infect Dis*; 2012;55(6):753-759
- Oetzmann von Sochaczewski C, Petersen C, Ure BM, Osthaus A, Schubert KP, Becker T, Lehner F, Kuebler JF. Laparoscopic versus conventional Kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*; 2012;22(4):408-411
- Pape L, Ahlenstiel T, Werner CD, Zapf A. Development and validation of a new statistical model for prognosis of long-term graft function after pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*; 2013;28(3):499-505
- Pape L, Ganschow R, Ahlenstiel T. Everolimus in pediatric transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*; 2012;17(5):515-519
- Pott J, Stockinger S, Torow N, Smoczek A, Lindner C, McInerney G, Bäckhed F, Baumann U, Pabst O, Bleich A, Hornef MW. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility. *PLoS Pathog*; 2012;8(5):e1002670
- Rees L, Azocar M, Borzyk D, Watson AR, Büscher A, Edefonti A, Bilge I, Askenazi D, Leozappa G, Gonzales C, van Hoeck K, Secker D, Zurowska A, Rönnholm K, Bouts AH, Stewart H, Ariceta G, Ranchin B, Warady BA, Schaefer F. International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) registry. Growth in very young children undergoing chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*; 2011;22(12):2303-2312
- Ringe KI, Ringe BP, von Falck C, Shin HO, Becker T, Pfister ED, Wacker F, Ringe B. Evaluation of living liver donors using contrast enhanced multidetector CT - The radiologists impact on donor selection. *BMC Med Imaging*; 2012;12:21-2342-12-21
- Schiffer L, Henke Gendo C, Wilsdorf N, Hussein K, Pape L, Schmitt C, Haller H, Schiffer M, Klein C, Kreipe H, Maecker Kolhoff B. CXCL13 as a Novel Marker for Diagnosis and Disease Monitoring in Pediatric PTLD. *Am J Transplant*; 2012;12(6):1610-1617
- Schmidt A, Kumar KR, Redyk K, Grünewald A, Leben M, Münchau A, Sue CM, Hagenah J, Hartmann H, Lohmann K, Christen HJ, Klein C. Two Faces of the Same Coin: Benign Familial Infantile Seizures and Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Caused by PRRT2 Mutations. *Arch Neurol*; 2012;69(5):668-670
- Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Grohennig A, Hussein K, Baumann U, Pape L, Schubert S, Wingen AM, Jack T, Koch A, Klein C, Maecker-Kolhoff B. Characteristics of Early and Late PTLD Development in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*; 2013;95(1):240-246
- Schreiber C, Jacoby U, Watzler B, Thomas A, Haffner D, Fischer DC. Glycaemic variability in paediatric patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily injections (MDI): a cross-sectional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 2012;DOI: 10.1111/cen.12093
- Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, Reismann M, Pfister ED, Ure BM, Kuebler JF. Normalization of serum bile acids after partial

external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg*; 2012;47(3):501-505

Stieger N, Worthmann K, Teng B, Engeli S, Das AM, Haller H, Schiffer M. Impact of high glucose and transforming growth factor-beta on bioenergetic profiles in podocytes. *Metabolism*; 2012;61(8):1073-1086

Thoss F, Dietrich F, Punkt K, Illenberger S, Rottner K, Himmel M, Ziegler WH. Metavinculin: New insights into functional properties of a muscle adhesion protein. *Biochem Biophys Res Commun*; 2013;430(1):7-13

Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, Durmaz O, Lacaille F, McLin V, Nobili V. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 2012;54(5):700-713

van Karnebeek CD, Hartmann H, Jaggumantri S, Bok LA, Cheng B, Connolly M, Coughlin CR 2nd, Das AM, Gospe SM Jr, Jakobs C, van der Lee JH, Mercimek-Mahmutoglu S, Meyer U, Struys E, Sinclair G, Van Hove J, Collet JP, Plecko BR, Stockler S. Lysine restricted diet for pyridoxine-dependent epilepsy: First evidence and future trials. *Mol Genet Metab*; 2012;107(3):335-344

Wei C, Trachtman H, Li J, Dong C, Friedman AL, Gassman JJ, McMahan JL, Radeva M, Heil KM, Trautmann A, Anarat A, Emre S, Ghiggeri GM, Ozaltn F, Haffner D, Gipson DS, Kaskel F, Fischer DC, Schaefer F, Reiser J, for the PodoNet and FSGS CT Study Consortia. Circulating suPAR in Two Cohorts of Primary FSGS. *J Am Soc Nephrol*; 2012;23(12):2051-2059

Weissenborn K, Donnerstag F, Kielstein JT, Heeren M, Worthmann H, Hecker H, Schmitt R, Schiffer M, Pasedag T, Schuppner R, Tryc AB, Raab P, Hartmann H, Ding XQ, Hafer C, Menne J, Schmidt BM, Bültmann E, Haller H, Dengler R, Lanfermann H, Giesemann AM. Neurologic manifestations of E coli infection-induced hemolytic-uremic syndrome in adults. *Neurology*; 2012;79(14):1466-1473

Wilsdorf N, Eiz-Vesper B, Henke-Gendo C, Diestelhorst J, Oschlies I, Hussein K, Pape L, Baumann U, Tonshoff B, Pohl M, Höcker B, Wingen AM, Klapper W, Kreipe H, Schulz TF, Klein C, Maecker-Kolhoff B. EBV-Specific T-Cell Immunity in Pediatric Solid Organ Graft Recipients With Posttransplantation Lymphoproliferative Disease. *Transplantation*; 2013;95(1):247-255

Übersichtsarbeiten

Baumann U, Ure B. Biliary atresia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*; 2012;36(3):257-259

Goldschmidt I, Baumann U. Hepatic fibrosis in paediatric liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*; 2012;36(3):268-270

Högler W, Baumann U, Kelly D. Endocrine and bone metabolic complications in chronic liver disease and after liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 2012;54(3):313-321

Schmitt R, Melk A. New Insights on Molecular Mechanisms of Renal Aging. *Am J Transplant*; 2012;12(11):2892-2900

Buchbeiträge, Monografien

Ehrich JHH, Pape L, Franke D. Lupus Nephritis. In: Elzouki Abdelaziz Y, Harfi HA, Nazer HM, Stapleton FB, Oh W, Whitley R [Hrsg.]: *Textbook of clinical pediatrics*. 2. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 2773-2788

Haffner D, Fischer DC. Growth and Pubertal Development in Dialyzed Children and Adolescents. In: Warady BA, Schaefer F, Alexander SR [Hrsg.]: *Pediatric Dialysis*. 2. Aufl. New York: Springer-Verlag, 2012. S. 453-481

Hartmann H, Cross JH. Post-neonatal epileptic seizures. In: Kennedy C [Hrsg.]: *Principles and practice of child neurology in infancy*. London: Mac Keith Press, 2012. S. 224-239

Pape L, Oldhafer M, Haubitz M. Transition in der Kindernephrologie - das hannoversche Modell. In: Reincke M, Zepp F [Hrsg.]: *Medizinische Versorgung in der Transition: spezielle Anforderungen beim Übergang vom Kindes- und Jugendalter zum Erwachsenenalter*; mit 28 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl, 2012. S. 169-176 (Report Versorgungsforschung; 5)

Abstracts

2012 wurden 87 Abstracts publiziert.

Promotionen

Rudomski Carola (Dr. med.): Einfluss des Spendergeschlechts auf das Wachstum von Jungen nach Lebend-Nierentransplantation.

Thiemann Inga (Dr. med.): Einfluss des Immunsuppressivums Tacrolimus auf den Gehalt an energiereichen Phosphaten in humanen umbilikalischen Endothelzellen.

Stipendien

Ahlenstiel, Thuid (Dr. med.): Rehabilitationsstipendium der Gleichstellungsbeauftragten der MHH.

Wissenschaftspreise

Ahlenstiel, Thuid (Dr. med.): Young investigator award of the American Society of Transplantation, Boston ATC.

Auszeichnungen

Goldschmidt, Imeke (Dr. med.): Poster of Distinction Award "MicroRNA differential regulation in cholestatic pediatric liver disease", Jahrestagung American Association for the Study of Liver Disease AASLD.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Das, Anibh Martin (Prof. Dr. med.): Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke.

Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.): Mitglied im Hepatology Committee der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN).

Hartmann, Hans (Dr. med.): Technical Consultant für die World Health Organisation.

Melk, Anette (Prof. Dr. med. Ph.D.): Vorsitzende des Scientific Advisory Boards des Integrierten Forschungs- und Behandlungs-

zenrums (IFB) Transplantation; Leiterin des Teilbereichs C des Sonderforschungsbereichs 738 "Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate"; Sprecherin des Arbeitskreises Experimentelle Nephrologie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie.

Pape, Lars (Prof. Dr. med): Stv. Sprecher des Arbeitskreises Nierentransplantationsforschung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie; Chair des Scientific Education Committee der International Pediatric Transplant Association.

Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Gesine Hansen

Tel.: 0511/532-9138 • E-Mail: hansen.gesine@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Kinderheilkunde I, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie wird maßgeblich durch klinische Forschung und Grundlagenforschung zu pädiatrisch-pneumologischen Themen wie Asthma bronchiale, Mukoviszidose, interstitielle Lungenerkrankungen sowie zu immunologischen Themen wie der perinatalen, immunologischen Prägung, Immundefekten und rheumatischen Erkrankungen geprägt. In dem Sonderforschungsbereich 587 „Immunreaktion der Lunge bei Infektion und Allergie“ sowie im Deutschen Zentrum für Lungenerkrankungen (DZL) stehen vor allem die Themen Asthma bronchiale und Mukoviszidose im Mittelpunkt. Die Klinik forscht an den immunologischen Mechanismen der Entstehung von Toleranz gegenüber Allergenen und den Entwicklungen anderer kausaler immunmodulatorisch geprägter Strategien zur Behandlung von Allergien und Asthma bronchiale. Sie ist maßgeblich beteiligt an dem Aufbau einer nationalen pädiatrischen Asthma-Kohorte zur Identifikation von Subphänotypen des Asthma bronchiale auf der Basis von klinischen und molekularen Parametern. Die Forschergruppen der Klinik sind an verschiedenen genomweiten Assoziationsstudien zur Identifikation von neuen Genen und Genomik teilweise leitend beteiligt, deren Rolle bei Asthma und Atopie bisher unbekannt waren. Im Bereich Mukoviszidose ist ein Schwerpunkt der Forschung die Untersuchung der Pathogenese der Mukoviszidose und die Genomik von *Pseudomonas aeruginosa*. Außerdem werden die Mechanismen der Kolonisation, Invasion und Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* im Respirationstrakt analysiert. Auch hier bestehen neben verschiedenen DFG-geförderten Projekten internationale EU-geförderte Netzwerke. Als Teil eines EU-geförderten Netzwerkes arbeitet die Klinik an der Entwicklung neuer Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten bei interstitiellen Lungenerkrankungen. Gemeinsam mit den Herz-Thorax-Chirurgen und dem Exzellenzcluster REBIRTH führt sie u.a. in einem BMBF-geförderten Programm zu seltenen Erkrankungen experimentelle Untersuchungen zur Zelltherapie bei Lungenerkrankungen des Kindesalters durch. Schwerpunkte sind auch die Erforschung von Ursachen und neuen Behandlungsmöglichkeiten von verschiedenen Immundefekten und rheumatischen Erkrankungen.

Forschungsprojekte

Polysensibilisierung in Mausmodellen - Ansätze für ein besseres immunologisches Verständnis

Atopische Erkrankungen, zu denen das Asthma bronchiale, Nahrungsmittelallergien, die atopische Dermatitis und die allergische Rhinokonjunktivitis gehören, stellen die häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter dar. Abgesehen von der spezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung), wirken alle Medikamente, die zur Behandlung dieser Erkrankungen eingesetzt werden, symptomatisch. Um kausale therapeutische Ansätze für diese Erkrankungen zu entwickeln, ist allerdings ein tiefgreifendes Verständnis der Sensibilisierungsphase dieser Erkrankungen notwendig. Diese Phase stellt den Zeitraum dar, in dem das Immunsystem eine gestörte Reaktionsweise auf harmlose Umweltproteine entwickelt. Durch diese allergische Sensibilisierung entsteht das Potential, nach erneutem Kontakt mit dem gleichen harmlosen Umweltprotein, gegen das eine Sensibilisierung entwickelt wurde, eine allergische Entzündung zu entwickeln. Einen klinischen Sonderfall der Sensibilisierung stellt das Phänomen der Polysensibilisierung dar, d.h. der Sensibilisierung gegenüber verschiedenen, nicht-verwandten Allergenen bei einem Patienten. Die allergischen Erkrankungen von Patienten mit Polysensibilisierung sind typischerweise durch schwere, therapieresistente Verläufe gekennzeichnet. Das vergleichsweise geringe Wissen zu den immunologischen Grundlagen der Polysensibilisierung ist u.a. auf das Fehlen

geeigneter Mausmodelle zur Untersuchung der Sensibilisierungsphase zurückzuführen. Unsere Arbeitsgruppe untersucht seit mehreren Jahren immunologische Grundlagen der Polysensibilisierung und konnte in den vergangenen Jahren Modelle der Polysensibilisierung für entzündliche Atemwegserkrankungen, Haut- und Darmerkrankungen etablieren und somit Modelle für die Untersuchung der immunologischen Mechanismen der Polysensibilisierung beim Asthma bronchiale, der atopischen Dermatitis und von Nahrungsmittelallergien entwickeln.

In einem von uns etablierten Mausmodell einer allergischen Atemwegsentzündung kann die Polysensibilisierung als „erleichterte Zweitsensibilisierung“ (eZS) nachvollzogen werden. In diesem Modell konnten wir zeigen, dass eine vorangehende Sensibilisierung mit Induktion einer Th2-polarisierten Entzündung der Atemwege weitere Sensibilisierungen erleichtert. Dabei stellt IL-4 einen zentralen Mediator dar, der auf hämatopoetische und strukturelle Zellen wirkt (Dittrich et al. 2008). Dabei fördert IL-4 die Neusensibilisierung gegenüber weiteren Allergenen, in dem es die Rekrutierung und Reifung dendritischer Zellen in den Lymphknoten verstärkt und deren Antigenprozessierung fördert. Darüber hinaus kommt es durch IL-4 zu verstärkter Rekrutierung von T Zellen in die drainierenden Lymphknoten. Zusammen tragen diese Mechanismen dazu bei, dass naive T Zellen mit Spezifität für sekundäre Antigene aktiviert und in Richtung Th2 polarisiert werden und bei erneutem Kontakt mit dem Sekundärantigen eine Atemwegsentzündung ausgelöst wird.

Im Hinblick auf die Effekte des IL-4 auf strukturelle Zellen gelang es uns erstmalig nachzuweisen, dass IL-4 die durch pulmonale Epithelzellen vermittelte Inhibition der T Zellaktivierung reduziert (Albrecht et al., 2012). Somit konnten wir einen weiteren Pathomechanismus identifizieren, der dazu beiträgt bei einer bestehenden Th2-polarisierten Atemwegsentzündung die Sensibilisierung gegen neue Antigene zu erleichtern und dadurch die Polysensibilisierung begünstigt. Pulmonale Epithelzellen und auch Epithelzelllinien, wie z.B. die Typ II Epithelzelllinie LA4 exprimieren den IL-4 Rezeptor (Abb.1, A und B-3). Durch Vorbehandlung mit IL-4 wird die Suppression der T Zellproliferation durch LA4 Zellen nahezu aufgehoben (Abb. 1, E und F). IL-4 verändert dabei die Sekretion klassischer löslicher Epithelzellmediatoren nicht (Abb. 1, G), führt aber zur Heraufregulation von GITR-L (Abb. 1, H). Wir konnten mit GITRL einen vielversprechenden Kandidaten identifizieren, dessen Expression auch auf ex vivo isolierten pulmonalen Epithelzellen von Tieren, die mit IL-4 behandelt wurden, hochreguliert ist, im Vergleich zu Tieren, die kein IL-4 erhalten. GITRL könnte somit einen interessanten Kandidaten für therapeutische Ansätze allergischer Atemwegentzündungen darstellen.

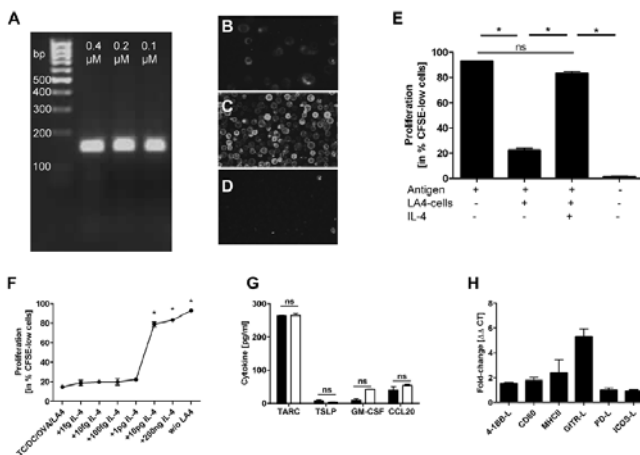


Abb. 1: (A) mRNA Expression des IL-4R auf LA-Zellen, einer Typ II Pneumozytenlinie. (B-D) Immunfluoreszenzmikroskopische Expression des IL-4R auf (B) der LA4-Zelllinie (C) Milzzellen als Positivkontrolle und (D) ohne Sekundärantikörper, als Negativkontrolle. (E) Inhibition der T Zellproliferation OVA-spez. D011.10 T Zellen durch pulmonale Epithelzellen (LA4 Zellen, 2. Balken). Reduktion dieser Inhibition durch Vorbehandlung der LA4-Zellen mit IL-4 (3. Balken). Die T Zellproliferation wurde durch OVA-gepulste DCs induziert (Positivkontrolle, 1. Balken). DCs ohne Antigen können keine T Zellproliferation induzieren (Negativkontrolle, 4. Balken). (F) Konzentrationsabhängige Abschwächung der Inhibition der T Zellproliferation durch Vorbehandlung der LA4 Zellen mit IL-4. (G) Fehlende Effekte des IL-4 auf lösliche Kandidatenmediatoren. H: Induktion der GITR-L Expression auf LA4 Zellen.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass auch Th17-polarisierte Atemwegsentzündungen die Sensibilisierung erleichtern (Abb. 1, A) (Albrecht et al., 2011). Wir konnten zeigen, dass wenngleich IL-17 produzierende Zellen in vitro unter Th1-polarisierenden Bedingungen entstehen können, diese exklusiv IL-17, d.h. kein IFN- γ produzieren (Abb. 2, B). Wir stellten die Hypothese auf, dass die IL-17 produzierenden Zellen selber in der Lage sind, die eZS zu induzieren, was wir durch den Transfer von Th17 polarisierten Zellen nach Transfer in kongene Mäuse bestätigen konnten (Abb. 2, C und D). Dabei kommt es in vivo nach der zweiten Provokation in einem Atemwegsmodell der Polysensibilisierung zur Bildung endogener IL-17 produzierender Zellen, die sich v.a. in der Lunge wiederfinden lassen, aber auch zur Entwicklung IFN- γ produzierender Zellen (Abb. 2, E). Diese Zelltypen unterscheiden sich hinsichtlich ihres Effektorstatus, da die IL-17 produzierenden Zellen eher dem „central memory“ Phänotyp zuzurechnen sind, während die IFN- γ produzierenden Zellen eher dem „effector memory“ Phänotyp ähneln (Abb. 2, F).

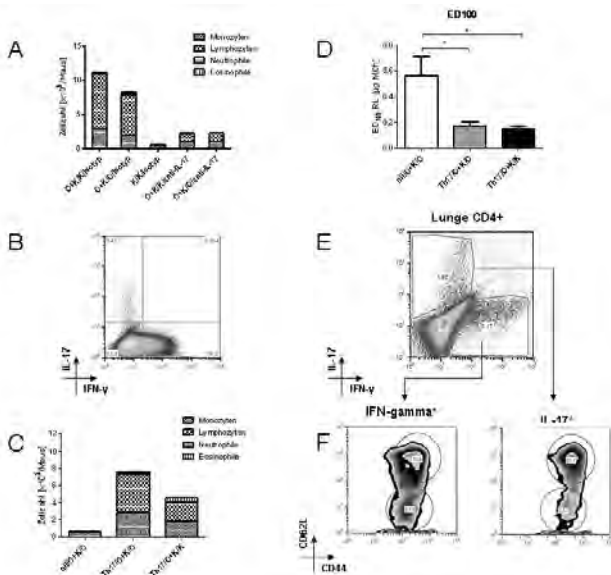


Abb. 2: (A) Durch Blockade von IL-17 (blockierender Antikörper, „anti-IL-17“) im Rahmen einer eZS, die durch Transfer von Th1 Zellen induziert wurde, kommt es zu einer deutlichen Reduktion der Atemwegsentzündung in der BAL. (B) In den in vitro polarisierten Th1 Zellen lässt sich vor Transfer eine distinkte IL-17 produzierende Zellpopulation nachweisen. (C) Der Transfer von Th17 polarisierten Zellen ermöglicht die Induktion der eZS mit einer deutlichen Atemwegsentzündung in der BAL und (D) Atemwegshyperreagibilität (O+K=i.n. Gabe von OVA und KLH in der 1. Provokation, K bzw. O=i.n. Gabe von KLH oder OVA bei der 2. Provokation, invasive Lungenfunktion, dargestellt ist die Methacholindosis, die zu einer Verdopplung des Atemwegswiderstands führt). (E) In der Lunge lassen sich nach Induktion der eZS durch Th17 polarisierte Zellen neben IFN- γ produzierenden Zellen endogen geprimte CD4+ Th17+ Zellen wiederfinden, die eher dem „central memory“ Phänotyp zuzurechnen sind (F).

Auch von umweltbedingten Atemwegsentzündungen, wie z.B. durch Passivrauchen oder eine hohe Feinstaubbelastung ist bekannt, dass sie die Sensibilisierung erleichtern können. Wir haben daher ein Tiermodell der Feinstaubinhalation etabliert, in dem wir einen adjuvanten Effekt auf die pulmonale Gabe von Antigenen verzeichnen mit Verstärkung der Atemwegsentzündung (Abb. 3A) und -hyperreagibilität (Abb. 3B). Dieser Effekt ist nicht nur zu beobachten, wenn die Kohlestoffpartikel (= carbon black particle = CBP) zeitgleich zum Antigen gegeben werden sondern auch, wenn die Gabe des Antigens erst 4 Wochen nach der Feinstaubapplikation erfolgt (Abb. 3C). In der BAL führt die Gabe von ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln zu einer starken Erhöhung der Anzahl von Exsudatmakrophagen (CD11chigh, CD11b+, F4/80+, MHCII-, CD86low/-) aber nahezu gleichbleibenden Anzahl von (Alveolar-)makrophagen (CD11chigh, CD11b-, F4/80+, MHCII-, CD86-) (Abb. 3E) neben der Zunahme von Neutrophilen. Wir konnten durch iterative chip-basierte

Zytometrie und konventionell durchflusszytometrisch zeigen, dass die Aufnahme der Feinstaubpartikel in Lunge und BAL durch alveolären Makrophagen erfolgt und sich feinstaubaufnehmende Zellen in den drainierenden LK wiederfinden lassen (Abb. 3D).

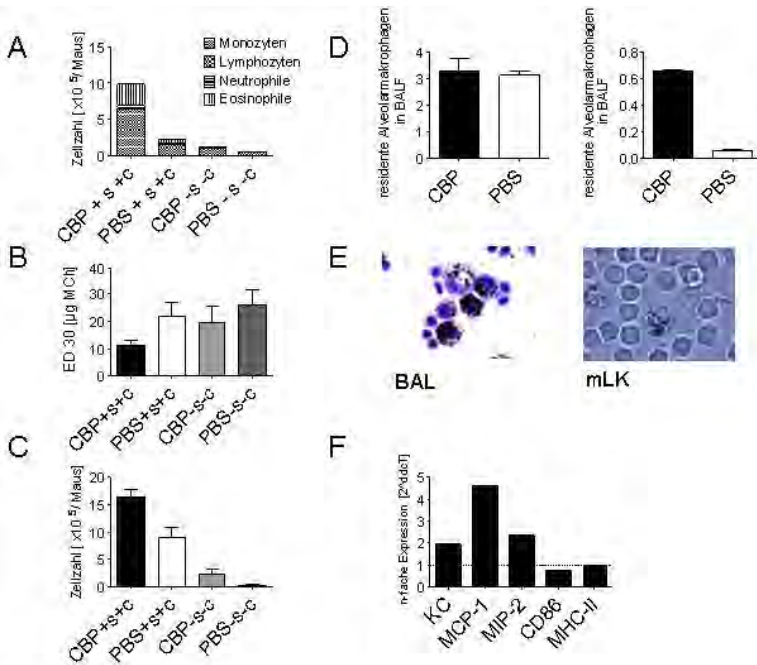


Abb. 3: (A) Die gleichzeitige Gabe von CBP und Antigen führt zu einer deutlichen Verstärkung der Atemwegsentzündung in der BAL (Balken 1 vs. Balken 2) und (B) der Atemwegshyperreagibilität (+s=Sensibilisierung mit OVA, +c=Provokation mit OVA, -s=Sensibilisierung mit PBS, -c=Provokation mit PBS, ED30=Methacolinindosis [MCh], die zu einer 30%igen Erhöhung des Atemwegswiderstands führt). (C) Dieser Effekt ist auch noch zu verzeichnen, wenn die Sensibilisierung mit Antigen vier Wochen nach der Behandlung mit CBP erfolgt. (D) In der BAL kommt es durch die Behandlung mit CBP zu einer deutlichen Erhöhung der Exsudatmakrophagen bei nahezu gleichbleibender Anzahl residenter Alveolarmakrophagen. (E) In BAL und mLK lassen sich Zellen mit Makrophagenmorphologie identifizieren, die den Feinstaub aufgenommen haben. (F) In der Lunge kommt es an Tag 7 durch die Behandlung mit CBP zur Erhöhung der Expression des CCR-2 Agonisten MCP-1 und der CXCR2 Agonisten CXCL1 und CXCL2, wohingegen die Expression von CD86 und MHCII durch die CBP Applikation nicht beeinflusst wird.

Neben Modellen der Polysensibilisierung in den Atemwegen konnten haben wir in den letzten Jahren Modelle der gastrointestinalen und der dermalen Sensibilisierung entwickeln. Dabei zeigte sich interessanterweise, dass in der Haut im Gegensatz zur Lunge, die Sensibilisierung mit Sekundärantigenen durch eine bereits bestehende Sensibilisierung gegen ein Primärantigen nicht erleichtert wird. So kommt es nach Kontakt mit einem Sekundärantigen in der Haut bei bereits bestehender Sensibilisierung und erneutem Kontakt mit einem Primärantigen nicht zur Sensibilisierung gegen das Sekundärantigen mit Bildung antigenspezifischer Immunglobuline (Abb. 4, A und B) oder antigen-spezifischer Zytokinsekretion (Abb. 4, C-F). Wir konnten diesen Effekt auf eine erhöhte Anzahl und inhibitorische Kapazität von regulatorischen T Zellen in den hautdrainierenden Lymphknoten zurückführen. Unter anderem supprimieren regulatorische T Zellen aus den hautdrainierenden Lymphknoten die T Zellproliferation von Effektor-T-Zellen effizienter als regulatorische T Zellen aus den lungendrainierenden Lymphknoten, wenn die regulatorischen T Zellen jeweils aus Tieren gewonnen wurden, die einem Modell der Polysensibilisierung über die Lungen bzw. die Haut unterzogen worden waren (Abb. 4, G-I).

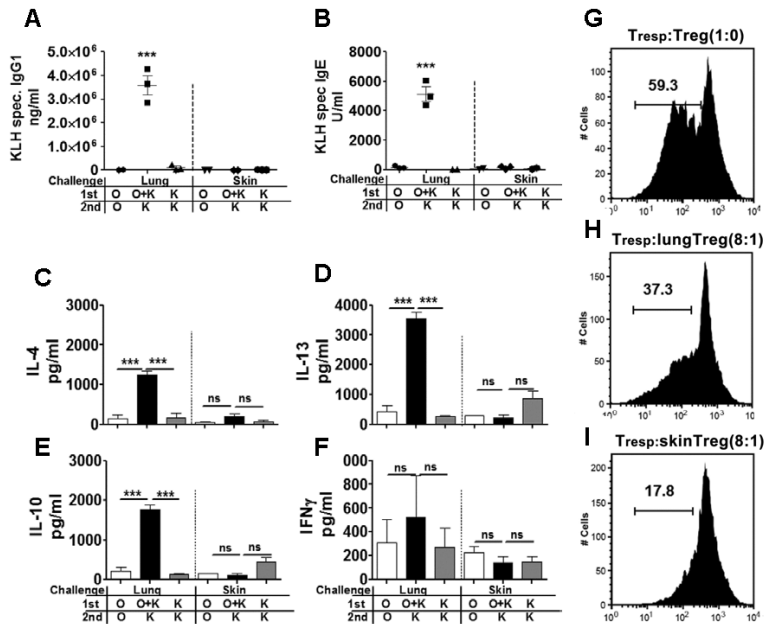


Abb. 4: (A) Die Sensibilisierung gegen ein Sekundärantigen (KLH) mit Bildung antigenspezifischer IgG1 Antikörper wird nur nach sekundärer Sensibilisierung über die Lunge nicht aber über die Haut erleichtert. (B) Auch antigenspezifische IgE Antikörper werden nach Kontakt mit dem Sekundärantigen über die Haut nicht gebildet. (C-F) Die Zweitsensibilisierung mit Bildung Th2-typischer Zytokine IL-4 und IL-13, aber auch IL-10 wird nach Kontakt mit dem Sekundärantigen über die Lunge erleichtert, nicht aber nach Kontakt über die Haut. (F) Dieser Effekt ist nicht auf gegenregulatorische Effekte durch das Th1-typische Zytokin IFN- zurückzuführen. (G) Analyse der T Zellproliferation durch Farbstoffdilution. Es proliferieren c.a. 60% (59.3%) der Zellen, ausgelöst durch immobilisierte CD3/CD28 Antikörper. (H) Durch Zugabe regulatorischer T Zellen aus lungendrainierenden Lymphknoten zu einer T Zellkultur, wie in (G), wird die T Zellproliferation deutlich reduziert auf 37.3%. (I) Regulatorische T Zellen aus hautdrainierenden Lymphknoten reduzieren die T Zellproliferation stärker auf 17.8%, als regulatorische T Zellen aus lungendrainierenden Lymphknoten, wie in (H). Die regulatorischen T Zellen wurden jeweils aus Mäusen isoliert, die ein Protokoll der erleichterten Zweitsensibilisierung für die Lunge bzw. die Haut durchlaufen hatten.

Zusammenfassend können wir feststellen, dass die immunologischen Mechanismen, die zur Polysensibilisierung führen sehr komplex sind. Unterschiedlichste Zytokine und andere lösliche, aber auch zellständige Mediatoren begünstigen die Sensibilisierungen gegen weitere Antigene, wenn bereits eine Sensibilisierung gegen ein primäres Antigen besteht. Allerdings scheinen die Mechanismen nicht für jedes Organsystem identisch zu sein. Unsere Befunde in der Haut liefern möglicherweise einen neuartigen Ansatz zur gezielten Toleranzinduktion. Wenn sich die Gesetzmäßigkeiten, die wir für die Haut herausarbeiten konnten, in den Menschen transferieren lassen, könnte der repetitive Hautkontakt mit einer Antigenmischung ein hochpotentes Mittel darstellen, um bei bereits bestehender Sensibilisierung gegen ein Allergen, die Sensibilisierung gegen weitere Antigene/Allergene zu verhindern.

Literaturverzeichnis

(1) Dittrich. A.M., Chen, H.C., Xu L., Ranney P., Connolly S., Yarovsky T., Bottomly H.K. 2008. A New Mechanism For Inhalational Priming: IL-4 Bypasses Innate Immune Signals, *J Immunol.* 181:7307-7315

(2) Albrecht M, Chen HC, Preston-Hurlburt P, Ranney P, Hoymann HG, Maxeiner J, Staudt V, Taube C, Bottomly HK, Dittrich AM. 2011. T(H)17 cells mediate pulmonary collateral priming. *J Allergy Clin Immunol.* 128:168-177

(3) Albrecht M, Arnhold M, Lingner S, Mahapatra S, Bruder D, Hansen G, Dittrich AM. IL-4 attenuates pulmonary epithelial cell-mediated suppression of T cell priming. *PLoS One.* 2012;7(9):e45916.

■ Projektleitung: Anna-Maria Dittrich (PD Dr.med.); Kooperationspartner: Gesine Hansen (Prof. Dr. med., MHH), Christian Hennig (Dr. med., MHH), Ulrich Maus (Prof. Dr. rer. mat., MHH), Tim Sparwasser (Prof. Dr. med., Twincore, MHH), Armin Braun (Prof. Dr. rer. nat., Fraunhofer ITEM, Hannover), Christian Taube (Prof. Dr. med., Universität Leiden, Niederlande), Christina Herrick (Prof. Dr., Yale University School of Medicine, New Haven, USA; Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt N0, DFG GRK 1441, Klosterfrau Research Grant (alle an Projektleiterin), sowie HiLF-MHH (Dr. M. Albrecht, Postdoktorandin der Arbeitsgruppe)

Weitere Forschungsprojekte

Efficacy and Safety of inhaled Budesonid in Very Preterm Infants at Risk for bronchopulmonary dysplasia (NEUROSIS)

■ Projektleitung: Bettina Bohnhorst (Prof. Dr.); Förderung: Universität Tübingen

Permissive Hypercapnia in Extremely Low Birthweight Infants (PHELBI)

■ Projektleitung: Thome, Ulrich (PD Dr. med.), Leipzig; Bohnhorst, Bettina (PD Dr. med.); Peter, Corinna (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Leipzig, Ulm, Mainz u.a.; Förderung: DFG

SFB 587 Verbundprojekt, TP N01: Nachwuchsgruppe N0: Polysensibilisierung - Ansätze im Mausmodell zum besseren Verständnis

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.); Kooperationspartner: A. Braun, ITEM Fraunhofer; T. Sparwasser, Twincore Hannover; D. Bruder, Magdeburg/HZI Braunschweig; U. Maus, Exp. Pneumologie, MHH, Hannover.; Förderung: DFG

Inzeptionskohorte für neu diagnostizierte Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis

■ Projektleitung: Thon, Angelika (Dr. med.); Förderung: BMBF

Mechanismen der IL-17A-vermittelten pulmonalen Entzündung: Ansätze für therapeutische Interventionen.

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr.); Förderung: DFG

Evaluation anti-inflammatorischer Substanzen zur Behandlung der Th17-abhängigen Atemwegsentszündung bei zystischer Fibrose.

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr.); Förderung: Christiane-Herzog-Stiftung

GRK 1441 Verbundprojekt: Polysensitization and skin-lung interplay in a mouse model of allergic skin inflammation

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.); Kooperationspartner: T. Sparwasser, Twincore Hannover; C. Herrick, Yale University Medical Center, New Haven, USA; Förderung: DFG

GO-Bio 4: Chipzytometrie als neue Technologie zur tiefgreifenden Zellanalyse

■ Projektleitung: Hennig, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: BMBF/PTJ (0315993)

German Neonatal Network (GNN)

■ Projektleitung: Göpel, Wolfgang (PD Dr. med.), Lübeck; Bohnhorst, Bettina (PD Dr.med.); Peter, Corinna (PD Dr. med.)

Beschreibung und funktionelle Analyse der beta-Untereinheit des epithelialen Natriumkanals SCNN1B als krankheitsmodifizierendes Gen bei Patienten mit Mukoviszidose

■ Projektleitung: Stanke, Frauke (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nürnberg, Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Cologne Center for Genomics - Universität zu Köln; Förderung: Fritz Thyssen Stiftung

Das Pseudomonas aeruginosa Pangenom: Bedeutung der Genomdiversität für die bakterielle Pathogenität und die Wirtsantwort bei Atemwegsinfektionen

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gulbins, Erich (Prof. Dr.med.), Universitätsklinikum Duisburg -Essen; Goesmann, Alexander (Dr.rer.nat.), Universität Bielefeld; Hecker, Michael (Prof. Dr.rer.nat.), Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; Förderung: BMBF

Die chronischen Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa bei der Mukoviszidose: Mikroevolution des Erregers und genetische Disposition des Wirts

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 900, Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle, Projekt A2)

Zentrale Einrichtung des SFB für Hochdurchsatzsequenzierung und Bioinformatik

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.med.), Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 900, Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle, Projekt Z1)

Einrichtung und Etablierung eines Referenzzentrums hinsichtlich Expertise und Kapazität zur Durchführung der funktionellen CFTR-Protein-Analytik

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

Einrichtung und Etablierung eines Referenzzentrums hinsichtlich Expertise und Kapazität zur Durchführung der funktionellen CFTR-Analytik: NPd, ICM

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

Genetische Modulatoren der Mukoviszidose im Gastrointestinaltrakt

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 621 Pathologie der intestinalen Mukosa, Projekt C7)

SFB 587 Verbundprojekt, TP A9: Kolonisation, Invasion und Persistenz von Pseudomonas aeruginosa im Respirationstrakt

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Deutsches Zentrum für Lungenforschung „Disease Area CF“, Standort Hannover

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Dr. med. Dr. rer. nat.); Standortsprecher: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Mall, Marcus (Prof. Dr. med.), Universitätskinderklinik Heidelberg; Förderung: BMBF

Adaptationsprozesse von Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit cystischer Fibrose und deren Auswirkungen auf das pathogene Potential eines Stammes

■ Projektleitung: Cramer, Nina (Dr. rer. nat.); Förderung: Christiane-Herzog-Stiftung

Genetische Modifikation des CFTR-Gens zur Langzeit-Korrektur bei Cystischer Fibrose. Forschungsverbund GALENUS, Teilprojekt 6: Funktionelle Evaluation des Gentransfers in CF Mäusen in einem Infektionsmodell

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Rosenecker, Josef (Prof. Dr.), Universität München, Rudolph, Carsten (PD Dr. rer. nat.) Ethris GmbH Planegg; Cathomen, Toni (Prof. Dr. rer. nat), Universität Freiburg; Weber, Wolf-Michael (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Münster; Zoltan, Ivics (Prof. PhD), Paul-Ehrlich-Institut Langen; Förderung: BMBF

Culture-independent analysis of bacterial communities for optimised diagnosis and treatment of patients with CF

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof.

Dr. med.), MHH, Bals, Robert (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Müller, Lutz (Prof. Dr. med.), Universität des Saarlandes; Förderung: Mukoviszidose e.V.

A Phase 2, Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, 3-Part-Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/VX-770 Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: Vertex Inc., Cambridge, Ma., USA

Functional and Developmental characterization of human B cell subpopulations

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Förderung: DFG

Reciprocal Modulation of Basophils and B cells in Health and Disease

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Kooperationspartner: Dijkstra, Dorothea (PhD); Förderung: DFG

Deutsches Zentrum für Lungenerkrankungen: Investigating the role of the B cell compartment in the pathogenesis of Asthma (Project AA 2.1)

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Kooperationspartner: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Functional analysis of the neonatal C cell compartment

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Förderung: EU Marie-Curie International Reintegration Grant

Investigating the effect of Etanercept on the peripheral B cell compartment in patients with JIA

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Förderung: Pfizer Research Grant

Investigating the role of B cells and basophils in systemic lupus erythematosus

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (Dr. med.); Kooperationspartner: Dijkstra, Dorothea (PhD); Förderung: Wolfgang Schulze Stiftung Research Grant

Contribution of different cellular components of the innate immune system to the influenza virus-induced immune response in humans

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Elucidation of S100A8/A9-induced inflammatory responses in human endothelial cells

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

NGFN Plus Verbundprojekt: Genomnetz Umweltbedingte Erkrankungen: Genetische Ätiologie des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Kabisch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

BMBF Kooperation mit Moldavien: Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren bei Asthma in Moldawien und Deutschland

■ Projektleitung: Kabisch, Michael (Prof. Dr. med.) und Turea, Valentin (Prof. Dr. med.), Chisnau, Moldavien; Förderung: BMBF

SFB 587 Verbundprojekt, TP B16: Die Rolle von ORMDL Genen und Genveränderungen in der Immunantwort der Lunge bei der Entstehung von Asthma

■ Projektleitung: Kabisch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Atopic Disease Childhood Risk in the Second generation of the Study on Occupational Allergy Risk participants

■ Projektleitung: Radon, Katja (Prof. Dr. med.), LMU München und Kabisch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

SFB 587 Verbundprojekt, TP B14: Entstehung, Aufrechterhaltung und Verlust von Toleranz gegenüber Allergenen beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Die Rolle des kostimulatorischen Moleküls CD137 beim Asthma bronchiale und bei der Toleranz gegen Allergene

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Cellular Approaches for rare pulmonary diseases (CARPuD II), Projekt RP3

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO, MHH; Förderung: BMBF

Deutsches Zentrum für Lungenforschung „Disease Area Asthma“, Standort Hannover

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Standortsprecher: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Mutius, Erika (Prof. Dr. med.), LMU München; Kopp, Matthias V. (Prof. Dr. med.), UKSH Campus Lübeck; Förderung: BMBF

SFB 587 Verbundprojekt: Z1 - Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Deutsches Zentrum für Lungenforschung „Disease Area Asthma“, Standort Hannover

■ Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Standortsprecher: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Mutius, Erika (Prof. Dr. med.), LMU München; Kopp, Matthias V. (Prof. Dr. med.), UKSH Campus Lübeck; Förderung: BMBF

DAISY-Studie zu Neugeborenen mit Clostridienenteritis

■ Projektleitung: Dressler, Frank (Dr. med.); Förderung: Astellas Pharma

PRINTO-Studie zur juvenilen Dermatomyositis

■ Projektleitung: Dressler, Frank (Dr. med.); Förderung: Pediatric Rheumatology International Trials Organisation

Dissection of Staphylococcus aureus infection from colonization in cystic fibrosis patients, a non-interventional, prospective, longitudinal multicenter study

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Kahl, Barbara (PD Dr. med.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

Sport als Therapie im Alltag der CF

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.), L. Stein; Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.); Förderung: CF-Selbsthilfen, „Mehr Aktion für Kinder“

Epidemiologische Erhebungen zu Ernährung und körperlichem Status von CF Patienten im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.), L. Stein; Förderung: Abbott Arzneimittel GmbH

Prospective randomized, placebo-controlled, double blind, multicenter study (phase III) to evaluate clinical efficacy and safety of avian polyclonal anti-Pseudomonas antibodies (IgY) in prevention of recurrence of Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Mukoviszidose eV

Evaluation eines ganzheitlichen patientenzentrierten Versorgungsmodells für Patienten mit seltenen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der psychosozialen Versorgung am Beispiel der Mukoviszidose (VEMSE).

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Mukoviszidose Inst. gGmbH und gemeinsamen Bundesausschuss

Originalpublikationen

- Albrecht M, Arnhold M, Lingner S, Mahapatra S, Bruder D, Hansen G, Dittrich AM. IL-4 attenuates pulmonary epithelial cell-mediated suppression of T cell priming. *PLoS One*; 2012;7(9):e45916
- Anagnostopoulou P, Riederer B, Duerr J, Michel S, Binia A, Agrawal R, Liu X, Kalitzki K, Xiao F, Chen M, Schatterny J, Hartmann D, Thum T, Kabesch M, Soleimani M, Seidler U, Mall MA. SLC26A9-mediated chloride secretion prevents mucus obstruction in airway inflammation. *J Clin Invest*; 2012;122(10):3629-3634
- Arnold M, Hartspurger ML, Baurecht H, Rodriguez E, Wachinger B, Franke A, Kabesch M, Winkelmann J, Pfeufer A, Romanos M, Illig T, Mewes HW, Stümpflen V, Weidinger S. Network-based SNP meta-analysis identifies joint and disjoint genetic features across common human diseases. *BMC Genomics*; 2012;13(1):490
- Autengruber A, Gereke M, Hansen G, Hennig C, Bruder Dunja. Impact of enzymatic tissue disintegration on the level of surface molecule expression and immune cell function. *Eur J Microbiol Immunol*; 2012;2(2):112-120
- Ballarini A, Scalet G, Kos M, Cramer N, Wiehlmann L, Jousson O. Molecular typing and epidemiological investigation of clinical populations of *Pseudomonas aeruginosa* using an oligonucleotide-microarray. *BMC Microbiol*; 2012;12(1):152
- Becker KA, Henry B, Ziobro R, Tümmler B, Gulbins E, Grassme H. Role of CD95 in pulmonary inflammation and infection in cystic fibrosis. *J Mol Med (Berl)*; 2012;90(9):1011-1023
- Behrendt AK, Meyer-Bahlburg A, Hansen G. CD137 deficiency does not affect development of airway inflammation or respiratory tolerance induction in murine models. *Clin Exp Immunol*; 2012;168(3):308-317
- Bode J, Dutow P, Sommer K, Janik K, Glage S, Tümmler B, Munder A, Laudeley R, Sachse KW, Klos A. A New Role of the Complement System: C3 Provides Protection in a Mouse Model of Lung Infection with Intracellular *Chlamydia psittaci*. *PLoS One*; 2012;7(11):e50327
- Borte M, Baumann U, Pittrow D, Hensel M, Fasshauer M, Huscher D, Reiser M, Stangel M, Gold R, Kirch W, Liste der aktuell beitragenden Zentren sortiert nach Postleitzahlen (mindestens ein Patient zum 13.2.2012). Anwendung von Immunglobulinen bei primären und sekundären Immundefekten und neurologischen Autoimmunerkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(13):675-680
- Busse M, Krech M, Meyer-Bahlburg A, Hennig C, Hansen G. ICOS mediates the generation and function of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells conveying respiratory tolerance. *J Immunol*; 2012;189(4):1975-1982
- Casaca VI, Illi S, Suttner K, Schleich I, Ballenberger N, Klucker E, Turan E, von Mutius E, Kabesch M, Schaub B. TBX21 and HLX1 polymorphisms influence cytokine secretion at birth. *PLoS One*; 2012;7(1):e31069
- Cramer N, Wiehlmann L, Ciofu O, Tamm S, Hoiby N, Tümmler B. Molecular Epidemiology of Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Airway Infections in Cystic Fibrosis. *PLoS One*; 2012;7(11):e50731
- Davenport CF, Neugebauer J, Beckmann N, Friedrich B, Kameri B, Kokott S, Paetow M, Siekmann B, Wieding-Drewes M, Wienhöfer M, Wolf S, Tümmler B, Ahlers V, Sprengel F. Genometa - a fast and accurate classifier for short metagenomic shotgun reads. *PLoS One*; 2012;7(8):e41224
- Davenport CF, Tümmler B. Advances in computational analysis of metagenome sequences. *Environ Microbiol*; 2013;15(1):1-5
- Demirkaya E, Ozen S, Pistorio A, Galasso R, Ravelli A, Hasija R, Baskin E, Dressler F, Fischbach M, Garcia Consuegra J, Jagaru N, Pasic S, Scarpato S, van Rossum MA, Apaz MT, Barash J, Calcagno G, Gonzalez B, Hoppenreijns E, Ioseliani M, Mazur-Zielinska H, Vougiouka O, Wulffraat N, Luqmani R, Martini A, Ruperto N, Dolezalova P, Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Performance of Birmingham Vasculitis Activity Score and disease extent index in childhood vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*; 2012;30(1 Suppl 70):S162-8
- Dijkstra D, Hennig C, Witte T, Hansen G. Basophils from humans with systemic lupus erythematosus do not express MHC-II. *Nat Med*; 2012;18(4):488-9; author reply 489-90
- Dressler F, Frosch M, Monkemoller K, Thon A, Weissbarth-Riedel E, Horneff G. Results of the German ESPED-recording of new patients with juvenile dermatomyositis (JDM). *Klin Padiatr*; 2011;223(5):280-282
- Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, Stuart PE, Esko T, Metspalu A, Debrus S, Raelson JV, Tejasvi T, Belouchi M, West SL, Barker JN, Koks S, Kingo K, Balschun T, Palmieri O, Annese V, Gieger C, Wichmann HE, Kabesch M, Trembath RC, Mathew CG, Abecasis GR, Weidinger S, Nikolaus S, Schreiber S, Elder JT, Weichenthal M, Nothnagel M, Franke A. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am J Hum Genet*; 2012;90(4):636-647
- ETTNO Investigators. The 'Effects of Transfusion Thresholds on Neurocognitive Outcome of Extremely Low Birth-Weight Infants (ETTNO)' Study: Background, Aims, and Study Protocol. *Neonatology*; 2012;101(4):301-305
- Friesenhagen J, Boergeling Y, Hrinčius E, Ludwig S, Roth J, Viemann D. Highly pathogenic avian influenza viruses inhibit effective im-

- mune responses of human blood-derived macrophages. *J Leukoc Biol*; 2012;92(1):11-20
- Fuchs SI, Junge S, Ellemunter H, Ballmann M, Gappa M. Calculation of the capnographic index based on expiratory molar mass-volume-curves - A suitable tool to screen for cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*; 2012;DOI: 10.1016/j.jcf.2012.08.011
- Griese M, Heinrich S, Ratjen F, Kabesch M, Paul K, Ballmann M, Riet-schel E, Kappler M. Surfactant protein a in cystic fibrosis: supratrimeric structure and pulmonary outcome. *PLoS One*; 2012;7(12):e51050
- Gruessner SE, Hertel H, Bültmann E, Omwandho COA, Alzen G, Peter C. Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid lung malformation diagnosed by ultrasound and MRI imaging. *OJOG*; 2012;2(4):367-372
- Gruessner SE, Klein K, Peter C, Bueltmann E, Wagner J, Klingmüller V. Ultrasound Screening of the Kidney and Urinary Tract in 11,887 Newborn Infants: A 10-Year Experience. *OJOG*; 2012;2(4):389-393
- Gruessner SE, Omwandho COA, Peter C. Doppler measurement in fetal descending aorta and umbilical artery can predict borderline oxygenation in pre-eclampsia and HELLP syndrom. *OJOG*; 2012;2(3):197-201
- Hansen G. Prä- und Perinatalmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd*; 2012;160(12):1194-1195
- Hartel C, Faust K, Avenarius S, Bohnhorst B, Emeis M, Gebauer C, Gronck P, Heitmann F, Hoehn T, Hubert M, Kribs A, Kuster H, Laux R, Mogel M, Muller D, Olbertz D, Roll C, Siegel J, Stein A, Vochem M, Weller U, von der Wense A, Wieg C, Wintgens J, Hemmelmann C, Simon A, Herting E, Goppel W, German Neonatal Network (GNN). Epidemic microclusters of blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants: experience of the German Neonatal Network. *PLoS One*; 2012;7(6):e38304
- Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, Minden K, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribacev N, Thon A, Borte M, Ganser G, Trauzeddel R, Hup-pertz HI. Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther*; 2012;14(5):R230
- Illi S, Depner M, Genuneit J, Horak E, Loss G, Strunz-Lehner C, Buchele G, Boznanski A, Danielewicz H, Cullinan P, Heederik D, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, GABRIELA Study Group. Protection from childhood asthma and allergy in Alpine farm environments-the GABRIEL Advanced Studies. *J Allergy Clin Immunol*; 2012;129(6):1470-7.e6
- Karvonen AM, Hyvarinen A, Gehring U, Korppi M, Doekes G, Riedler J, Braun-Fahrlander C, Bitter S, Schmid S, Keski-Nisula L, Roponen M, Kaulek V, Dalphin JC, Pfeifferle PI, Renz H, Buchele G, von Mutius E, Pekkanen J, PASTURE Study Group. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin Exp Allergy*; 2012;42(8):1246-1256
- Klockgether J, Miethke N, Kubesch P, Bohn YS, Brockhausen I, Cramer N, Eberl L, Greipel J, Herrmann C, Herrmann S, Horatzek S, Lingner M, Luciano L, Salunkhe P, Schomburg D, Wehsling M, Wiehlmann L, Davenport CF, Tümmler B. Intracolon diversity of the *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis airway isolates TBCF10839 and TBCF121838: distinct signatures of transcriptome, proteome, metabolome, adherence and pathogenicity despite an almost identical genome sequence. *Environ Microbiol*; 2013;15(1):191-210
- Kolbe EW, Tamm S, Hedtfeld S, Becker T, Tümmler B, Stanke F. CLCA4 variants determine the manifestation of the cystic fibrosis basic defect in the intestine. *Eur J Hum Genet*; 2012;DOI: 10.1038/ejhg.2012.234
- Konrad K, Thon A, Fritsch M, Frohlich-Reiterer E, Lilienthal E, Wudy SA, Holl RW, for the German/Austrian Diabetes Prospective Documentation Initiative. Comparison of Cystic Fibrosis-Related Diabetes With Type 1 Diabetes Based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care*; 2013;36(4):879-886
- Krudewig J, Baumann U, Bernuth von H, Borte M, Burkhard-Meier U, Dueckers G, Foerster-Wald E, Franke K, Habermehl P, Hönig M, Kern W, Kösters K, Kugel K, Lehrbecher T, Liese J, Marks R, Müller GA, Müller R, Nadal D, Peter HH, Pfeiffer-Kascha D, Schneider M, Sitter H, Späth P, Wahn V, Welte T, Niehues T. Interdisziplinäre AWMF-Leitlinie zur Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. *Klin Padiatr*; 2012;224(6):404-415
- Kumar A, Munder A, Aravid R, Eapen SJ, Tümmler B, Raaijmakers JM. Friend or foe: genetic and functional characterization of plant endophytic *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol*; 2013;15(3):764-779
- Leiskau C, Thon A, Gappa M, Dressler F. Lung function in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis during long-term treatment with methotrexate: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*; 2012;30(2):302-307
- Loss G, Bitter S, Wohlgensinger J, Frei R, Roduit C, Genuneit J, Pekkanen J, Roponen M, Hirvonen MR, Dalphin JC, Dalphin ML, Riedler J, von Mutius E, Weber J, Kabesch M, Michel S, Braun-Fahrlander C, Lauener R, PASTURE study group. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol*; 2012;130(2):523-30.e9
- Luksch H, Romanowski MJ, Chara O, Tunzler V, Caffarena ER, Heymann MC, Lohse P, Aksentijevich I, Remmers EF, Flecks S, Quoos N, Gramatte J, Petzold C, Hofmann SR, Winkler S, Pessler F, Kallinich T, Ganser G, Nimtz-Talaska A, Baumann U, Runde V, Grimbacher B, Birmelin J, Gahr M, Roesler J, Rosen-Wolff A. Naturally occurring genetic variants of human caspase-1 differ considerably in structure and the ability to activate interleukin-1beta. *Hum Mutat*; 2013;34(1):122-131
- Maazi H, Shirinbak S, Willart M, Hammad HM, Cabanski M, Boon L, Ganesh V, Baru AM, Hansen G, Lambrecht BN, Sparwasser T, Nawijn MC, van Oosterhout AJ. Contribution of regulatory T cells to alleviation of experimental allergic asthma after specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy*; 2012;42(10):1519-1528

- Mustonen K, Keski-Nisula L, Vaarala O, Pfefferle PI, Renz H, Riedler J, Dalphin JC, Buechele G, Lauener R, Braun-Fahrlander C, von Mutius E, Pekkanen J, PASTURE Study Group. Few associations between high-sensitivity C-reactive protein and environmental factors in 4.5-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol*; 2012;23(6):522-528
- Neubert J, Niehues T, Baumann U, Buchholz B, Notheis G, Wintergerst U, Blume J, Feiterna-Sperling C, Laws HJ, Linde R, Königs C, Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD). Leitlinie der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) e.V. zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen (2011). *Klin Padiatr*; 2012;224(2):98-110
- Pirr SM, Lange M, Hartmann C, Bohnhorst B, Peter C. Closed versus Open Endotracheal Suctioning in Extremely Low-Birth-Weight Neonates: A Randomized, Crossover Trial. *Neonatology*; 2012;103(2):124-130
- Raedler D, Illi S, Pinto LA, von Mutius E, Illig T, Kabesch M, Schaub B. IL10 polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol*; 2013;131(3):789-796
- Roduit C, Frei R, Loss G, Buchele G, Weber J, Depner M, Loeliger S, Dalphin ML, Roponen M, Hyvarinen A, Riedler J, Dalphin JC, Pekkanen J, von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Lauener R, Protection Against Allergy-Study in Rural Environments study group. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol*; 2012;130(1):130-6.e5
- Rose MA, Zielen S, Baumann U. Mucosal immunity and nasal influenza vaccination. *Expert Rev Vaccines*; 2012;11(5):595-607
- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajnbof F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell DJ, PRINTO, PRCSSG. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*; 2012;367(25):2396-2406
- Schmidt F, Sasse M, Boehne M, Müller C, Bertram H, Kuehn C, Warnecke G, Ono M, Seidemann K, Jack T, Köditz H. Concept of „awake venovenous extracorporeal membrane oxygenation“ in pediatric patients awaiting lung transplantation. *Pediatr Transplant*; 2012;DOI: 10.1111/ptr.12001
- Schütz K, Hughes RG, Parker A, Quinti I, Thon V, Cavaliere M, Würfel M, Herzog W, Gessner JE, Baumann U. Kinetics of IgM and IgA Antibody Response to 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccination in Healthy Subjects. *J Clin Immunol*; 2013;33(1):288-296
- Selezska K, Kazmierczak M, Musken M, Garbe J, Schobert M, Haussler S, Wiehlmann L, Rohde C, Sikorski J. *Pseudomonas aeruginosa* population structure revisited under environmental focus: impact of water quality and phage pressure. *Environ Microbiol*; 2012;14(8):1952-1967
- Shankar J, Sueke H, Wiehlmann L, Horsburgh MJ, Tuft S, Neal TJ, Kaye SB, Winstanley C. Genotypic analysis of UK keratitis-associated *Pseudomonas aeruginosa* suggests adaptation to environmental water as a key component in the development of eye infections. *FEMS Microbiol Lett*; 2012;334(2):79-86
- Stangel M, Baumann U, Borte M, Fasshauer M, Hensel M, Huscher D, Kirch W, Pittrow D, Reiser M, Gold R. Treatment of Neurological Autoimmune Diseases with Immunoglobulins: First Insights from the Prospective SIGNS Registry. *J Clin Immunol*; 2013;33(Suppl.1):67-71
- Stichtenoth G, Demmer M, Bohnhorst B, Stein A, Ehlers S, Heitmann F, Rieger-Fackeldey E, Olbertz D, Roll C, Emeis M, Mogel M, Schiffmann H, Wieg C, Wintgens J, Herting E, Gopel W, Hartel C. Major contributors to hospital mortality in very-low-birth-weight infants: data of the birth year 2010 cohort of the German Neonatal Network. *Klin Padiatr*; 2012;224(4):276-281
- Stocklin L, Loss G, von Mutius E, Genuneit J, Horak E, Braun-Fahrlander C, GABRIELA study group. Health-related quality of life does not explain the protective effect of farming on allergies. *Pediatr Allergy Immunol*; 2012;23(6):519-521
- Toncheva AA, Suttner K, Michel S, Klopp N, Illig T, Balschun T, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Frischer T, Genuneit J, von Mutius E, Kabesch M. Genetic variants in Protocadherin-1, bronchial hyper-responsiveness, and asthma subphenotypes in German children. *Pediatr Allergy Immunol*; 2012;23(7):636-641
- van Barneveld A, Zander I, Hyde R, Länger F, Simon A, Krüger M, Ballmann M, Derichs N, Tümmeler B. Immunochemical Analysis of Mutant CFTR in Lung Explants. *Cell Physiol Biochem*; 2012;30(3):587-595
- Willems CHMP, Urlichs F, Seidenspinner S, Kunzmann S, Speer CP, Kramer BW. Poractant alfa (Curosurf®) increases phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages in vivo. *Respir Res*; 2012;13:DOI: 10.1186/1465-9921-13-17

Übersichtsarbeiten

Binia A, Kabesch M. Respiratory medicine - genetic base for allergy and asthma. *Swiss Med Wkly*; 2012;142:w13612

Kabesch M, Adcock IM. Epigenetics in asthma and COPD. *Biochimie*; 2012;94(11):2231-2241

Potaczek DP, Kabesch M. Current concepts of IgE regulation and impact of genetic determinants. *Clin Exp Allergy*; 2012;42(6):852-871

Rawlings DJ, Schwartz MA, Jackson SW, Meyer-Bahlburg A. Integration of B cell responses through Toll-like receptors and antigen receptors. *Nat Rev Immunol*; 2012;12(4):282-294

Buchbeiträge, Monografien

Dressler F. Borreliose. In: Bernateck M, Karst M, Siebrecht D, Sabatowski R *Schmerzmedizin: 1000 Fragen*. 1. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 281-283

Dressler F. Spezielle Therapiesituation-Kinder. In: Bernateck M, Karst M, Siebrecht D, Sabatowski R *Schmerzmedizin: 1000 Fragen*. 1.

Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 295-299

Frosch M, Dressler F. Juvenile Dermatomyositis. In: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin. Losebl.-Ausg. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. H6a:1-5

Gaubitz M, Dressler F, Huppertz HI, Krause A, Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Empfehlungen der DGRh zur Therapie der Lyme-Borreliose, speziell des Erythema migrans sowie der Lyme-Arthritis. Berlin: DGRh, 2012.

Tümmler B. Mukoviszidose. In: Reincke M, Zepp F Medizinische Versorgung in der Transition: spezielle Anforderungen beim Übergang vom Kindes- und Jugendalter zum Erwachsenenalter; mit 28 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl, 2012. S. 35-42 (Report Versorgungsforschung; 5)

Abstracts

2012 wurden 30 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Dördelmann Michael (PD Dr. med.): Akute lymphoblastische Leukämie im Kindesalter: risikoadaptierte Therapiestratifizierung in Sondergruppen und Risikofaktoren für Langzeittoxizität.

Stanke Frauke (PD Dr. rer. nat.): Einleitende Analyse, Validierung und Feinkartierung von klinisch bedeutsamen Genvarianten am Beispiel modulierender Gene der Mukoviszidose.

Promotionen

Arnhold Markus: Einfluss von Interleukin-4 auf die pulmonale Sensibilisierung.

Cech Kathrin Renate (Dr. med.): Einfluss der oralen bzw. nasalen Lage einer Magensonde auf die Apnoe-, Bradykardie- und Hypoxämiehäufigkeit von Frühgeborenen.

Fessel Vivien (Dr. med.): Untersuchungen zu Veränderungen der Immunantwort in Folge Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektion nach vorangegangener Immunisierung mit Bacille Calmette-Guérin (BCG) unter Verwendung des ovalbuminsensibilisierten Allergiemodells der Maus.

Gautier Sarah (Dr. med.): Evaluation der Multiple-Breath-Washout-Technik bei Jugendlichen nach Lungentransplantation.

Höing Kristina (Dr. med.): Presenilin-1 processing of ErbB4 in fetal type II cells is necessary for control of fetal lung maturation.

Konrad Mirja (Dr. med.): Östrogen-induzierte Hochregulation von Surfactant Protein B erfordert die transkriptionelle Kontrolle des Neuregulin Rezeptors ErbB4 in Mäuselungen: Typ II Epithelzellen.

Lingner Sandra (Dr. rer. nat.): Adjuvant activity of Carbon Black Particles in a murine model of allergic asthma.

Mahapatra Subhashree (PhD M.Sc. Biotechnology): Polysensitization and skin-lung interplay in a murine model of allergic skin inflammation.

Nolting Veronika (Dr. med.): Intrazellulärer Surfactantpool in

transgenen HER4 heart -Mäusen: eine stereologische und immun-elektronenmikroskopische Studie.

Pelnikevich Anna (Dr. rer. nat.): Exogenous modulation of virulence in *P. aeruginosa*.

Wissenschaftspreise

Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.): Klosterfrau Research Grant Christiane-Herzog-Forschungsförderpreis.

Albrecht, Melanie (Dr. rer. nat.): Abstract-Award EAACI.

Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.): Johannes Wenner Preis.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.): Präsident der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Sprecher SFB 587; Beiratsmitglied des NGFN, Bundesministerium für Bildung und Forschung; Vorstandsmitglied der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie; Berufenes Mitglied der Kommission Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) des Bundesministeriums für Gesundheit; Mitglied im Organizing Committee der jährlichen American Thoracic Society Konferenzen; Mitglied im Kuratorium des Zentrums für Gesundheitsethik an der Evangelischen Akademie Loccum; Gutachter in für Organe der Drittmittelförderung (DFG, BMBF, Wellcome Trust); Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: Journal of Allergy and Clinical Immunology, Journal of Immunology, Journal of Clinical Investigation, Clinical Experimental Allergy, Allergy, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Allergy.

Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied im EU-GABRIEL Konsortium; Koordinator GABRIEL PEDIATRICS; Leiter der AG „Experimentelle Pneumologie“ der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Section Editor „Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology“; Editorial Board Member für „Allergy“; Gutachter für AsthmaUK, Wellcome Trust; Gutachter für: Acta paediatrica, American Journal of Human Genetics, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Allergy, European Journal of Human Genetics, European Respiratory Journal, International Archives of Allergy, JAMA, Journal of Allergy, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Nature Genetics, PlosOne, Respiratory Research, Thorax

Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.): Stellvertreterender Vorsitzender der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Mitglied des Editorial Boards von PLoS One, PLoS Pathogens, des Journals of Cystic Fibrosis, Journal of Bacteriology, environmental microbiology und environmental microbiology reports, Pathogens; Gutachter für Organe der Drittmittelförderung (BBRC, BMBF, DFG, EU, ESF, EMBO, INSERM, MIUR/CINECA, MRC, NIH, OECD, German-Israeli Foundation, Schweizerischer Nationalfonds, The Wellcome Trust); Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, American Journal of Respiratory Cellular and Molecular Biology, Annals of Human Genetics, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Applied Environmental Microbiology, Archives of Microbiology, Biochimica Biophysica Acta, BMC Bioinformatics, BMC Bioinformatics, BMC Genomics, BMC Medical Genetics, BMC Microbiology, Cellular Microbiology, Clinical genetics, Current Microbiology, environmental microbiology, European Journal of Clinical Microbiology, FEMS Microbiology Let-

ters, FEMS Microbiology Reviews, Human Genetics, Infection and Immunity, International Journal of Medical Microbiology, JAMA, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Journal of Bacteriology, Journal of Cell Science, Journal of Clinical Investigation, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Medical Genetics, Microbes and Infection, Microbiology, Molecular Genetics and Genomics, Molecular Microbiology, New England Journal of Medicine, Pediatric Pulmonology, PLoS One, PLoS Pathogens, Proteomics, Respiration Research, Thorax, Trends in Genetics, Trends in Microbiology, Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A., FEMS Immunology and Medical Microbiology, Clinical Microbiology Reviews, Microbiology and Molecular Biology Reviews.

Thon, Angelika (Dr. med.); Dressler, Frank (Dr.med.): Beteiligung an internationalen Therapiestudien zur juvenilen idiopathischen Arthritis und zur juvenilen Dermatomyositis

Junge, Sibylle (Dr. med.): Beteiligung an einer internationalen Studie zum Vergleich der körperlichen Aktivität von CF Patienten im Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf der Patienten in 4 europäischen CF- Zentren; Untersuchung der Compliance von Kindern und Jugendlichen mit Cystischer Fibrose bezüglich unterschiedlicher Feuchtinhalationen mit dem Ziel einer Therapieoptimierung

Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.): Mitwirkung an der IMPACCT Studie des CTN der ECFS und der VEMSE Studie der Mukoviszidose e.V. Gutachterstätigkeit für das Journal for Immunology, PLoSOne, Thorax and Clinical and Experimental Allergy.

Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich

Tel.: 0511/532-6580 • E-Mail: haverich.axel@mh-hannover.de • www.httg.de

Forschungsprofil

A. Experimentelle Forschung

Die auf drei Standorte verteilte experimentelle Forschung der HTTG-Chirurgie befasst sich mit klinisch relevanten Fragestellungen im Bereich der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, der Organtransplantation, der Entwicklung funktionalisierter Implantate und der regenerativen Medizin.

Basierend auf unserem klinischen Lungentransplantationsprogramm und unserer streng an klinischen Zielen orientierten experimentellen Forschung war die HTTG-Chirurgie entscheidend an der erfolgreichen Antragstellung der MHH für das 2012 gegründete Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) beteiligt. Im Rahmen von BREATH (Biomedical Research in Endstage And obstructive lung disease Hannover) werden nun innovative Konzepte zur Lungentransplantation, zur (ex vivo) Regeneration erkrankter Lungen, zur stammzellbasierten Therapie erblicher Lungenerkrankungen, wie z.B. der Mukoviszidose, und zur Entwicklung einer (bio)artifiziellen Lunge entwickelt.

Forschungsschwerpunkte in den Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) sind neben der Entwicklung einer Biohybridlunge vor allem die Stammzellforschung sowie das Tissue Engineering (TE) von Herzklappen und Herzmuskel. Der langjährige Fokus des LEBAOs auf diese Forschungsgebiete war auch eine essentielle Grundlage für die erfolgreiche Antragstellung zur Errichtung des Exzellenzclusters „REBIRTH - from Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“, genauso wie für die Fortführung der Förderung des Exzellenzclusters bis 2017.

In enger Kooperation zum LEBAO werden in der experimentellen Chirurgie Klein- und Großtierversuche nicht nur zur Erprobung neuer Ansätze regenerativer Therapien durchgeführt, sondern auch Fragestellungen zur Herz- und Gefäßchirurgie, zur Organtransplantation und zu künstlichen Herzen untersucht.

Einen besonders interdisziplinären Charakter hat die Forschung der HTTG-Chirurgie innerhalb des Verbundzentrums CrossBIT. Hier werden in Zusammenarbeit vor allem mit anderen chirurgischen Disziplinen sowie Naturwissenschaftlern und Ingenieuren der Leibniz-Universität und des Laserzentrums Hannover neuartige Implantate entwickelt und damit verbundene Themenbereiche wie z.B. die Biokompatibilität von Implantaten und die Bildung und Vermeidung von Biofilmen untersucht. Große Bedeutung wird zukünftig die Forschung an dem so genannten „Organ Care System“ erlangen. Unter dem Stichwort Technologie-Transfer ist außerdem das Bioverträglichkeitslabor BioMediimplant zu nennen, welches neben anderen HTTG-Forschungsprojekten in dem von Land und Bund finanzierten (53,4 Mio.) und derzeit im Bau befindlichen Niedersächsischen Zentrum für Implantatforschung und Entwicklung (NIFE) seine neue Heimat finden wird.

B. Klinische Forschung

Die Klinik ist eines der drei weltweit führenden Lungentransplantationszentren. Innerhalb des DZL und des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx) werden für Patienten mit „end-stage lung disease“ neuartige Plattformen für die Organtransplantation und für den Einsatz extrakorporaler Membranoxygenatoren entwickelt. Hieraus ergibt sich eine sehr aktive klinische Forschung, auch in Zusammenarbeit mit der Pharma-Industrie. Weitere Schwerpunkte der klinischen Forschung entsprechen den in 2007 eingeführten klinischen Verantwortungsbereichen, deren oberärztliche Leiter Klinik, Forschung und Krankenversorgung weitgehend selbständig bearbeiten. Es sind dies die Bereiche Allgemeine Herzchirurgie (Klappen- und Koronarchirurgie), Aortenchirurgie, Vasculäre und

endovaskuläre Gefäßchirurgie, kardiale Elektrophysiologie, Thoraxchirurgie, Herzunterstützungssysteme, Thorakale Organtransplantation und Transplantationsnachsorge sowie Kinderherzchirurgie.

Seit 2012 leitet und koordiniert unsere Klinik die durch die EU geförderte "European Clinical Study for the Application of Regenerative Heart Valves - ESPOIR". Hier wird ein in der HTTG-Chirurgie entwickeltes neuartiges Klappenersatzverfahren bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern in der breiten klinischen Anwendung untersucht.

Forschungsprojekte

Entwicklung von humanem bioartifiziellem Herzgewebe aus Stammzellen

Weltweit zählen kardiovaskuläre Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen. Je nach Art und Schwere der Erkrankung können diese entweder pharmakologisch oder operativ behandelt werden. Bei weit fortgeschrittenen Schädigungen des Herzmuskels kann derzeit jedoch nur noch die Transplantation eines Spenderherzens dem Patienten helfen, da das Myokard zu denjenigen Geweben im Körper zählt, die nur ein sehr geringes Regenerationspotential besitzen. Das heißt, dass bei einer infarktbedingten Sauerstoffunterversorgung des Herzmuskels kontraktiles Gewebe unwiederbringlich abstirbt und durch fibrotisches Narbengewebe ersetzt wird. Der leider immer noch bestehende Mangel an geeigneten Spenderorganen hat eine neue regenerative Disziplin hervorgebracht, das kardiale Tissue Engineering. Hierbei ist das Ziel, abgestorbenes Herzmuskelgewebe mit einem im Labor gezüchteten Gewebestück zu rekonstruieren. Essentielle Eigenschaften eines solchen Gewebeflickens sind: 1. Kontraktilität mit ausreichender Kraftentwicklung um das Empfängerherz in seiner Pumpleistung zu unterstützen; 2. Eine dem nativen Herzmuskel entsprechende Stabilität, um den mechanischen Belastungen im Herzen standzuhalten; 3. Ein Gefäßsystem, das chirurgisch an den Blutkreislauf des Empfängers angeschlossen werden kann, um eine Versorgung des Implantats zu gewährleisten. Um dies zu erreichen ist es notwendig Zellquellen zu identifizieren, die zu ausreichenden Mengen an klinisch einsetzbaren Herzmuskelzellpopulationen führen. Da das zu generierende Konstrukt immensen mechanischen Belastungen ausgesetzt ist, ist die Wahl des Stützgerüsts (Matrix), an dem sich die Zellen verankern und ausrichten, ebenfalls von großer Bedeutung. Die Verwendung von nicht-immunogenen Zellen und Komponenten sollte eine lebenslange Immunsuppression unnötig machen, was im Gegensatz zur Transplantation eines Spenderherzens zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität des Patienten führen sollte.

Mit der Entwicklung der letztjährig Nobelpreis-geehrten Technik der Reprogrammierung von adulten Körperzellen in Zellen mit pluripotenten Eigenschaften ist es nun möglich alle Zelltypen des menschlichen Körpers aus einer Biopsie des Patienten im Labor zu züchten. Dieses Differenzierungspotential war bisher ausschließlich humanen embryonalen Stammzellen vorbehalten, bei denen jedoch ethische Bedenken zum Tragen kommen, da für deren Gewinnung menschliche Embryonen zerstört werden müssen. Außerdem wären deren Zellderivate nicht autolog, wie im Falle der sogenannten induzierten pluripotenten (iPS) Zellen, sondern allogene, was wie bei einer Transplantation eines körperfremden Organs wiederum eine lebenslange Immunsuppression erforderlich machen würde. Da die reprogrammierten iPS Zellen jedoch den embryonalen Stammzellen in Kulturbedingungen und Differenzierungsverhalten sehr ähneln, konnten die in den vergangenen Jahren an letzteren entwickelten Protokolle zur Steigerung der kardiogenen Differenzierung auf den neuartigen Zelltyp übertragen werden. Mittlerweile können unter entsprechenden Kulturbedingungen Quantitäten an Herzmuskelzellen aus iPS Zellen generiert werden, die dem klinischen Bedarf nach einem Herzinfarkt im menschlichen System entsprechen (ca. 2 - 4 Milliarden Zellen). Um diese Zellen in einen synchron schlagenden Verband umzuwandeln, werden sie mit Hydrogelen (typischerweise Kollagenen) gemischt. Die resultierenden Konstrukte sollten, wie bei der Verwendung von primären Rattenherzzellen vor mehr als zehn Jahren schon gezeigt, nach einiger Zeit spontan und mit dem nativen Herzen entsprechenden Kräften kontrahieren. Obwohl weltweit mit Hochdruck an dieser Strategie geforscht wird, gab es bisher noch keine Berichte über eine ähnlich erfolgreiche Herstellung eines solchen Konstrukts aus pluripotenten Stammzellen.

Unsere Arbeitsgruppe hat sich zum Ziel gesetzt kritische Faktoren zu identifizieren, die für eine erfolgreiche Herstellung von iPS Zell-abgeleitetem Herzmuskelgewebe mit klinisch relevanten Kräften notwendig sind. Hierfür wurden iPS-Zellen aus der Maus und auch aus dem Menschen genetisch so modifiziert, dass im Laufe der Differenzierung eine Kardiomyozyten-spezifische Antibiotikaresistenz aktiviert wird. Diese erlaubte es uns aus dem Gemisch an differenzierenden Zellen reine Herzmuskelzellpopulationen zu gewinnen. Zugleich wurde somit den Gefahren einer Tumorbildung durch die Persistenz undifferenzierter iPS Zellen vorgebeugt, da diese ebenfalls durch den Selektionsprozess eliminiert wurden. Da der Differenzierungs-, und Selektionsprozess an in Suspension befindlichen Aggregaten vollzogen wurde, konnten die resultierenden spontan kontrahierenden sogenannten „Cardiac Bodies“ ohne weitere enzymatische Dissoziation für das kardiale Tissue Engineering verwendet werden. Ergebnisse von Vorversuchen legten diesen Schritt nahe, da sie zeigten, dass es bei Dissoziation zu einem enormen Verlust an Herzmuskelzellen durch die Auflösung von bestehenden Zell-Zell-Verbindungen kommt. Die Verwendung vereinzelter Kardiomyozyten führte nur selten zu kontraktilem Gewebe. Undissoziierte Cardiac Bodies hingegen vereinigten sich bei Zugabe einer bestimmten Anzahl von Bindegewebszellen nach einigen Tagen zu einem spontan kontrahierenden funktionellem Synzytium. Messungen unseres Gewebes in einem Bioreaktor-System zeigten, dass die Kräfte gegenüber publizieren Daten ähnlich hergestellter Gewebe massiv erhöht waren. Die Analyse der Genexpression und die histologische Charakterisierung deuteten allerdings auf einen sehr frühen embryonalen Phänotyp der Gewebe hin. Um eine weitere Reifung zu erreichen, entschieden wir uns die Effekte mechanischer und chemischer Behandlungen zu untersuchen. Wir konnten zwei Stimuli identifizieren, die der weiteren Reifung der Gewebe zuträglich waren. Zum einen wurde dem Kultivierungsmedium Ascorbat (Vitamin C) hinzugefügt, was zu einer gesteigerten Kollagensynthese und somit zu einer erhöhten Integrität der Gewebe führte. Des Weiteren wurde das Gewebe einer stufenweise wachsenden Dehnung ausgesetzt, um die natürlichen Bedingungen im entstehenden und wachsenden Herzen nachzuempfinden. Beide Stimuli hatten für sich genommen einen positiven Effekt auf die Kraftentwicklung. Bei gemeinsamer Anwendung konnte ein additiver Effekt beobachtet werden, resultierend in künstlichen Herzmuskelgeweben, die 20-33% der Kontraktionskraft des gesunden menschlichen Herzmuskels erreichten, und ca. 50 mal stärker waren, als aus aktueller Literatur für ähnlich hergestellte Gewebe bekannt ist.

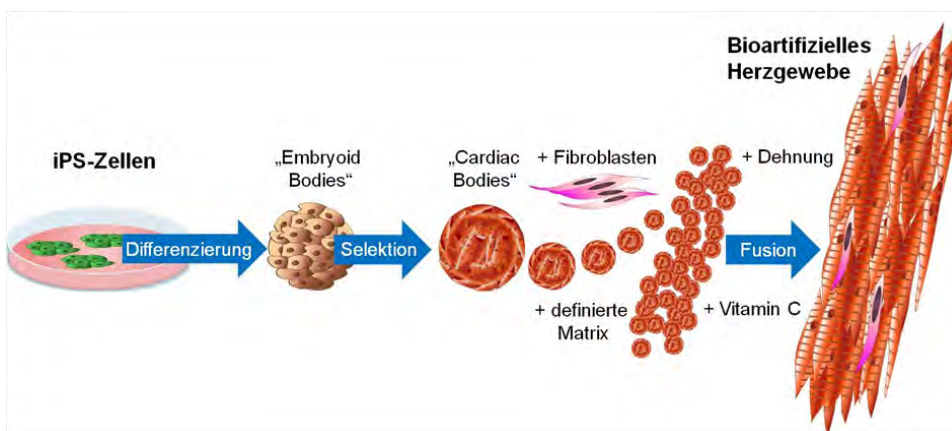


Abb. 1: Herstellung von Herzmuskelgewebe aus pluripotenten Stammzellen. Von rechts: Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS Zellen in grün) werden in sogenannten „Embryoid Bodies“ aggregiert und es entsteht im Laufe der Differenzierung ein Gemisch aus verschiedensten Zelltypen. Durch genetische Selektion werden alle nicht-Herzmuskelzellen aus diesem Verband eliminiert, was zu Aggregaten führt die ausschließlich aus Kardiomyozyten bestehen. Durch Zugabe von Fibroblasten und einer definierten extrazellulären Matrix fusionieren diese „Cardiac Bodies“ zu bioartifiziellem Herzmuskelgewebe. Die Stimulation mit Ascorbat (Vitamin C) und einer stetig wachsenden Dehnung führt zur funktionellen Reifung des Herzmuskelgewebes.

Somit ist es uns in dieser Konzeptstudie erstmals gelungen, aus murinen und humanen Kardiomyozyten (abgeleitet aus induziert pluripotenten Stammzellen) funktionelles Herzmuskelgewebe herzustellen, das physiologisch und morphologisch stark dem nativen Herzmuskel ähnelt. Ein weiteres klinisch relevantes Ergebnis dieser Studie stellt die erfolgreiche Verwendung einer definierten Matrix dar, die aus humanem Kollagen und chemisch modifizierter Hyaluronsäure, einem natürlichen Bestandteil aller Säugergewebe, besteht.

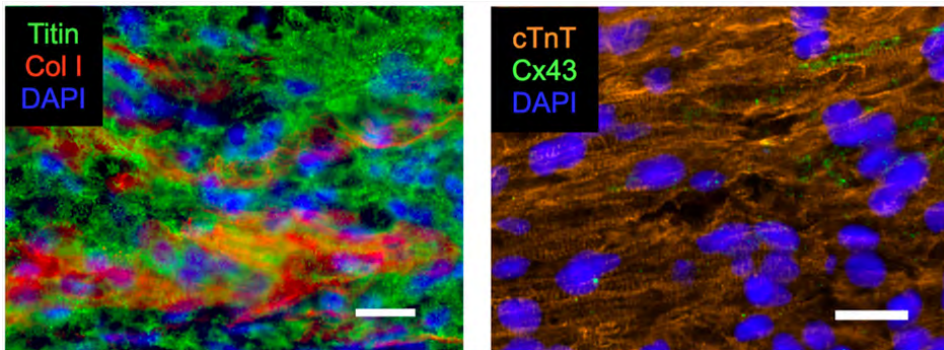


Abb. 2: Immunhistologische Analyse der Stammzell-abgeleiteten Herzmuskelgewebe. Links: Neben sehr dicht wachsenden Kardiomyozyten (grün) sind die Gewebe von Kollagensträngen (rot) durchzogen. Rechts: Die Kardiomyozyten (orange) sind parallel ausgerichtet und besitzen einen ausgereiften quergestreiften kontraktilem Apparat. Vermittelt wird die elektrische Kopplung dieser Zellen durch Connexin 43 (grün). Die Zellkerne sind in beiden Bildern in blau dargestellt. Skalierungsbalken: 20 μm .

Für die therapeutische Anwendung sind jedoch noch einige Herausforderungen zu bewältigen. Die in dieser Studie verwendeten murinen und humanen iPS Zellen wurden mit Retroviren als Vehikel für die notwendigen Transkriptionsfaktoren reprogrammiert. Das resultiert in einer zufälligen Integration in das Genom, was die Gefahr von insertionellen Mutagenesen und somit der Entstehung von Tumoren birgt. Jedoch wurden in den vergangenen Jahren Alternativen zur Integration durch die Verwendung von RNAs und sogenannten Small Molecules identifiziert (iPS Zellen der zweiten und dritten Generation). Auch die Antibiotika-vermittelte Selektion basiert auf der stabilen Integration des Resistenzgens unter der Kontrolle eines herzmuskelspezifischen Promoters. Jedoch wurden auch diesbezüglich in jüngerer Vergangenheit alternative Strategien entwickelt, die zu einer vergleichbaren Reinheit an Kardiomyozytenpopulationen aus iPS Zell-Differenzierungen und einer effizienten Eliminierung von undifferenzierten, also teratogenen Zellen, führen. Obwohl wir in unserer Studie zeigen konnten, dass wir funktionelle Konstrukte im kleineren Maßstab herstellen können, müssen diese für eine erfolgreiche Behandlung von Herzmuskelschwächen deutlich vergrößert werden. Voraussichtlich ist ein essentieller Schritt für die Hochskalierung der Dimensionen von künstlichem Herzmuskelgewebe die Versorgung der in tieferen Schichten liegenden Kardiomyozyten durch Gefäßstrukturen.

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Kensah, Georg (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-REBIRTH

Weitere Forschungsprojekte

A. Experimentelle Forschung

Alloplastischer Thoraxwandersatz

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Loos, A. (Dr. rer. nat.), BioMedimplant, MHH; Förderung: Covidien Deutschland GmbH

Autologer, vaskularisierter Herzmuskelerersatz

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Hilfinger, Andres (Dr. phil.); Förderung: CORTISS

Autologisierte Herzklappenprothesen basierend auf dezellularisierten Klappenmatrices im alternden Schafmodell

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: CORTISS

BIOactive highly porous and injectable Scaffolds controlling stem cell recruitment, proliferation and differentiation and enabling angiogenesis for Cardiovascular ENGINEERED Tissues (BIOSCENT)

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Loos, Anneke (Dr. rer. nat.), Schilling, Tobias (Dr. med.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: EU-FP7-NMP

Biology of xenogeneic cell, tissue and organ transplantation - from bench to bedside; Biomatrices - heart valves

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: DFG (TRR 127, Projekt C7)

Chemische Beschichtungen von Titanplatten für eine bessere Bioinkorporation zur Prävention von Schrittmacherinfektionen und Dislokationen

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Kooperationspartner: Dräger, Gerald (Dr.), Leibniz Universität Hannover; Förderung: VW Vorab

Comparison of the Effectiveness of Various Sealants for Preventing Alveolar Air Leak in an Ex-vivo Lung Model

■ Projektleitung: Zhang, Ruoyu (Dr. med.), Krüger, Marcus (Dr. med.); Förderung: Fa. Covidien, Fa. NyMed, Fa. LaMed

Development of antigen reduced xenogeneic heart valve matrices for tissue engineering purposes

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: REBIRTH

ECMO und künstliche Lunge - experimentelle Forschung

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Korossis, Sotirios (PhD), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Pflaum, Michael (Dipl. Biol.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 2.1)

Effektivität der Imprägnierung mit Rifampicin, Daptomycin oder Nebacetin zur Prävention perioperativer Protheseninfektionen mit S. epidermidis, S. aureus, P. aeruginosa und E. coli

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Beckmann, Erik (Dr. med.), Marsch, Georg, Burgwitz, Karin, Kühn, Christian (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: HILF-Antrag

Endothelial progenitor cell (EPC)-based revascularisation of the lung

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt PH 2.4)

Enhancing Cardiovascular Repair - Bioartificial and Technical Implants

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Schmitto, J.D. (PD Dr. med.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.) Kardiologie, MHH; Förderung: NDS-MWK

Entwicklung einer bioartifiziellen Gefäßprothese auf Basis alloplastischer Matrixstrukturen

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB TransRegio 37, Projekt C1)

Entwicklung einer Bioartifiziellen Lunge - Verhindern der Abstoßung allogener Endothelzellen durch HLA-Klasse I Silencing

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Kooperationspartner: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr.), Figueiredo, Constanca (Dr.), Transfusionsmedizin, MHH; Förderung: DFG

Entwicklung einer Biohybridlung

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Korossis, Sotirios (PhD), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Pflaum, Michael (Dipl. Biol.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Entwicklung eines funktionellen bioartificialen Myokardersatzes zur Restauration von Myokardinfarkten im Rattenmodell

■ Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Baraki, Hassina (Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Asch, Silke, Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Entwicklung eines Modells zur in-vitro Evaluation der intrinsischen Thrombogenizität vaskulärer Implantate und Prothesen

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Entwicklung eines Tissue-Engineering Annuloplastiering für Mitralklappen Rekonstruktion

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (PhD), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Cebotari, Sergei (Dr. med.); Kooperationspartner: Harder, Michael (Dr.), Corlife GbR; Förderung: REBIRTH

Entwicklung und Charakterisierung eines bioartificialen Gefäßersatzes aus peripherem Blut zur Vorbereitung der weiteren Erprobung im Großtiermodell

■ Projektleitung: Aper, Thomas (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG

Entwicklung und Durchführung von Tests zur Biokompatibilität

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB Transregio 37, Projekt Q2)

Entwicklung und präklinische Testung eines autologisierten, bioartificialen Hämodialyse-Shunts

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Zukunftsfond Niedersachsen im Rahmen des GMP-Musterlabors

Entwicklung von mitwachsenden Herzklappenprothesen für die pädiatrische Herzchirurgie basierend auf xenogenen, dezellularisierten Matrices

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: Förderverein deutscher Kinderherzzentren e.V., HTTG intern, PhD-Programm „Regenerative Sciences“

Entwicklung von Tissue Engineering-Lösungen für Mitralklappen Rekonstruktion

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (PhD), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Tudorache, Igor (Dr. med.); Cebotari, Sergei (Dr. med.); Förderung: REBIRTH

Etablierung eines optimierten Prototypen im Rahmen der Entwicklung einer Biohybridlung zur intrakorporalen Implantation

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Seume, Jörg (Prof. Dr. Ing.), von Seggern, Heide (M. Eng.), Leibniz Universität Hannover; Förderung: REBIRTH

Evaluation von Nabelschnurblut für die Generierung klinisch nutzbarer induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS-Zellen)

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Vita 34 AG/Sächsische Aufbaubank

Fluid-Feststoff-Interaktion Modellierung des linken Herzens

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (PhD), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Tudorache, Igor (Dr. med.); Cebotari, Sergei (Dr. med.); Förderung: REBIRTH

Generierung einer optimierten bioartifiziereller Gefäßprothese und Charakterisierung ihres immunogenen Potentials durch in vitro und in vivo Untersuchungen

■ Projektleitung: Böer, Ulrike (Dr. rer. nat.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Generierung von Kapillarnetzen durch Perizyten-Endothelzell Co-Kulturen zur Charakterisierung von Pathomechanismen bei Arteriosklerose

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Böer, Ulrike (Dr. rer. nat.), Wilhelmi, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: HILF-Antrag

Generation of induced pluripotent stem cells from rhesus monkeys

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (iPSiLAM)

Generation of iPS-derived endothelial cells (EC) for a biohybrid lung and therapies targeting pulmonary hypertension (PH)

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Voswinkel, Robert (Dr. med.), UGMLC, Giessen; Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 3.1)

Herstellung und tierexperimentelle Testung einer bioartifizierellen klappentragenden Gefäßprothese für den Einsatz bei Fontan-Operationen

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Horke, Alexander (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Dr. Dorka-Stiftung

Immunologic transplant tolerance - porcine lung transplantation model

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.1.2)

Induzierte pluripotente Stammzellen als alleinige Zellquelle für vaskularisiertes bioartifizielles Herzgewebe

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: CORTISS-Stiftung

Intramyocardial transplantation of adult stem cells for postinfarct myocardial regeneration during CABG surgery - establishment of GMP-conform culture protocols with respect to subsequent conduction of a phase I clinical trial

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: IFB-Tx, Projekt 43

In-vitro-Effektivität der Imprägnierung von Gefäßprothesen mit keimspezifischen Bakteriophagen für die Prävention von Protheseninfektionen

■ Projektleitung: Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Bagaev, Erik, Marsch, Georg, Burgwitz, Karin, Wilhelmi Mathias (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Teebken, Omke (Prof. Dr. med.); Förderung: VW Vorab

In vitro Untersuchungen zur Antibiotika-Vorbehandlung von kardiovaskulären Implantaten

■ Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Marsch, Georg, Burgwitz, Karin; Förderung: VW Vorab

In vivo-Testung eines autologen bioartifizierellen Gefäßersatzes aus peripherem Blut im Großtiermodell

■ Projektleitung: Aper, Thomas (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Gebhardt, Christin, Benecke, Nils, Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Teebken, Omke (Prof. Dr. med.) Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG

In vivo Untersuchungen spezifischer Beschichtungstechniken zur Generierung eines bioartifizierellen Hämodialyse-Shunts im Schaf

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Böer, Ulrike (Dr. rer. nat.); Förderung: Zukunftsfond Niedersachsen im Rahmen des GMP-Musterlabors

In vivo Untersuchungen zur Prävention von perioperativen Gefäßprotheseninfektionen durch lokale Antibiotikafreisetzung

■ Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Bisdas, Theodosius (Dr. med.), Meyer, Anna (Dr. med.), Marsch, Georg, Mashaqi, Bakr; Förderung: NOVARTIS

iPS cells for treatment of cystic fibrosis: generation of iPS-derived airway cells and evaluation in a murine disease modell

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Mauritz, Christina (Dr. med. vet.); Förderung: BMBF (CARPuD)

iPS-Zell-basierte myokardiale Regeneration im Mausmodell

■ Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.), Martens, Andreas (Dr. med.), Baraki, Hassina (Dr. med.), Rotärmel, Alexander; Förderung: DFG (Nr. KU2752/2-1), Rebirth, HTTG intern

Large scale expansion and differentiation of human embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells for applications in high throughput pharmacological screening systems

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (BIODISC)

Licht-induzierte Stimulation von bioartifiziellem Herzgewebe aus Stammzellen

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: CORTISS-Stiftung

LINE-1-mediated retrotransposition in human pluripotent stem cells: Consequences for genomic stability of hES and hiPS cells and its derivatives

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schumann, Gerald (Prof. Dr.), Paul-Ehrlich-Inst., Langen; Förderung: DFG

Marie Curie Initial Training Network TECAS: Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (PhD), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Cebotari, Sergei (Dr. med.); Kooperationspartner: Baaijens, Frank (Prof. Dr.), Technische Universität Eindhoven; Jockenhövel, Stefan (Prof. Dr. med.), RWTH Aachen Universität; Gerosa, Gino (Prof. Dr. med.), Universität Padua; Mavrilas, Demosthenes (Prof. Dr.), Universität Patras; Harder, Michael (Dr.), Corlife GbR; Förderung: EU

Mechanisms of bronchiolitis obliterans syndrome

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Maus, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.2.2)

Modified tissue cardiomyoplasty and tissue engineered heart valves for congenital heart disease surgery

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Niehaus, Adelheid (Dr. med.); Förderung: DFG

Muriner Stammzell-basierter Myokardersatz zur Restauration von Myokardinfarkten im Nackt-Rattenmodell

■ Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), Baraki, Hassina (Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Kensah, George (Dr. rer. nat.), Saito, Shunsuke (Dr. med.); Förderung: CORTISS Stiftung

Myokardiales Tissue Engineering; Teilprojekte: TE basierend auf induziert pluripotenten Stammzellen (Maus und Human); Entwicklung und Testung neuartiger Biopolymere für die Verwendung im myokardialen TE; Bioartifizielles myokardiales Gewebe als in vitro-Modell für Hypertrophie; 3D-Imaging von bioartifiziellem myokardialen Gewebe

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr. med.), Neurophysiologie, MHH, Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.), Kardiologie, MHH; Förderung: DFG (REBIRTH)

Nachweis eines chronischen Infektes im Mausmodell mittels Magnetresonanztomographie unter Einsatz superparamagnetischer Eisenoxid-Nanopartikel

■ Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Baraki, Hassina (Dr. med.); Kooperationspartner: Steinmetz, Ivo (Prof. Dr. med.), Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald; Förderung: Land Niedersachsen

Oberflächenmodifikation von Koronarstents für deren optimale Endothelialisierung

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Firma Meko

Optimierung der Biokompatibilität von LVAD-Inflow-Kanülen durch deren Endothelialisierung

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Strüber, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Land Niedersachsen

Pilotprojekt QS angeborene Herzfehler

■ Projektleitung: Horke, Alexander (Dr. med.); Förderung: Kinderherzchirurgie, HTTG, Kardiologie, Kinderkardiologie

Prevention von intrapleuraler Adhäsion nach Thorakotomie mittels biologischem Patchmaterial

■ Projektleitung: Zhang, Ruoyu (Dr. med.), Krüger, Marcus (Dr. med.), Zinne, Norman; Förderung: Synovis Surgical Innovations, Minnesota, USA

Service Unit Biokompatibilität

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Stabilisierende Magnesiumgeflechte zur Unterstützung von kardiovaskulärem Gewebeersatz im Hochdrucksystem

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Schilling, Tobias (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 599, Projekt R7)

StemBANCC - Stem cells for Biological Assays of Novel drugs and predictive toxicology

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: EU-IMI (Innovative Medicines Initiative)

Surfactant deficiencies: generation of iPS-derived type II alveolar epithelial (AT2) cells and evaluation in a murine disease modell

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Mauritz, Christina (Dr. med. vet.); Förderung: BMBF (CARPuD)

Targeted CMV-Therapy - Anwendung im Rahmen des Einsatzes des OCS-Systems

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Seifert, Roland (Prof. Dr.), MHH, Klinische Pharmakologie, Messerle, Marin (Prof. Dr.), MHH, Virologie, Förster, Reinhold (Prof. Dr.), MHH, Immunologie; Förderung: Firma TransMedics

Targeted Therapy - Anwendung im Rahmen des Einsatzes des OCS-Systems

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Sajti, Csaba (Dr. MSc. Phys.), Laserzentrum Hannover, Preissler, Gerhard (Dr. med.), LMU München, Campus Großhadern, Jonigk, Danny (Dr. med.), MHH, Pathologie; Förderung: DZL

Testung des Einflusses von Fibrinkleber auf die Vitalität, Proliferation und den Differenzierungsstatus von IPS Zellen

■ Projektleitung: Fuhlrott, Jutta (Dr. rer. nat.), Loos, Anneke (Dr. rer. nat.), Martens, Andreas (Dr. med.), Rojas-Hernandez, Sebastian, Kutschka, Ingo (PD Dr. med.); Förderung: CORTISS Stiftung

T cell mediated anti-donor immune responses of human transplant recipients in vivo - impact on the development of transplant arteriosclerosis

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG (SFB 738, Projekt B03)

Tissue Engineered Valves

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: DFG (REBIRTH 2, RG-Unit 5.3)

Treatment of Pulmonary Diseases based on Pluripotent Stem Cells

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Mauritz, Christina (Dr. med. vet.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 3.2)

Untersuchungen zum Ischämie/Reperfusionsschaden im Rattenherzen unter Verwendung einer Kleintier-Herzlungen-Maschine: Einfluss verschiedener Postkonditionierungsverfahren

■ Projektleitung: Li, Yijiang (Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.); Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

Verbesserte Therapie von Knochendefekten durch Einsatz induzierter pluripotenter Stammzellen zur Erzeugung mesenchymaler Zelltypen

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Krettek, Christian (Prof. Dr.), Hoffmann, Andrea (Prof. Dr.), Michael Jagodzinski (Prof. Dr.), Klinik für Unfallchirurgie, MHH); Förderung: DFG

Verbesserung der Biodistribution in der kardialen Stammzelltherapie mittels visköser Trägersubstanzen

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Rojas, Sebastian; Förderung: BMBF

Verbesserung der Blutkompatibilität von künstlichen Gasaustauschmembranen mittels Nanostrukturierung

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (PhD), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Pflaum, Michael (Dipl. Biol.); Förderung: REBIRTH

Vergleich von Conductance-Katheter-Untersuchung und Kernspintomografie zur funktionellen kardialen Diagnostik im Mausmodell bei kleinen immundefizienten Tieren

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Rojas, Sebastian; Förderung: BMBF, HTTG-intern

Wachstumsverhalten von dezellularisierten Aortenklappenallografts im wachsenden Schafmodell

■ Projektleitung: Baraki, Hassina (Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung, CORTISS Stiftung

Weiterentwicklung dezellularisierter Herzklappen und präklinische Testung für die Anwendung bei angeborenen Herzfehlern im Kindesalter

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Cebotari, Serghei (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Zinc-finger nuclease (ZFN)-based genetic correction of patient-specific induced pluripotent stem (iPS) cells for treatment of cystic fibrosis

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Cathomen, Toni (Prof. Dr.) Exp. Hämatologie, MHH; Förderung: Mukoviszidose Inst. GmbH

B. Klinische Forschung

Abhängigkeit der Herztransplantationsergebnisse vom Alter des Spenders und Empfängers

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.), Stiefel, Penelope (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

A multi-center, randomized, open-label, parallel group study investigating the renal tolerability, efficacy and safety of a CNI-free regimen (Everolimus and MPA) versus a CNI-regimen with Everolimus in heart transplant recipients. MANDELA - TRIAL

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Aortenklappenersatz mittels Perceval sutureless valve

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Edwards Lifescience

Aortenklappenersatz mittels Quick-connect Klappe

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Sorin GmbH

Beating vs. Non-Beating isolated Tricuspid Valve Surgery: 10-year long-term follow-up of 92 patients at a single Inst.ion

■ Projektleitung: Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Baraki, Hassina (Dr. med.), Al Ahmad, Ammar, Kokemohr, Pia, Schmitto, Jan (PD Dr. med.); Förderung: HTTG intern

Coronary artery bypass graft surgery in patients with asymptomatic carotid stenosis, „CABACS“, a randomized controlled clinical trial

■ Projektleitung: Wilhelmi, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.) Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: Universitätsklinikum Essen, DFG

Chronische Hepatitis E bei Patienten nach Herztransplantation

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Pischke, Sven (Dr. med.), Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie

Der Effekt unterschiedlicher Mobilisationsstrategien auf das klinische Outcome, sowie die Endothel- und Stammzellfunktion von kritisch kranken Intensivpatienten

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Martens, Andreas (Dr. med.), Fegbeutel, Christine (Dr. med.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Rojas, Sebastian; Förderung: Firma Miha-Bodytec.

EchoCore Lab - Contegra® Long Term Follow-up Observational Study

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Firma Medtronic

Effects of a controlled exercise training program on exercise capacity and cardiac allograft vasculopathy in patients after heart transplantation

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Dep. of Sportsmedicine; Förderung: CORTISS Stiftung, Abt. f. Sportmedizin der MHH

Effects of a controlled exercise training program on telomere length in patients after heart transplantation

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr. med.), Dep. of paediatric Nephrology; Förderung: REBIRTH active

Effects of continuous flow ventricular assist devices on baroreflex mediated control of central sympathetic nerve traffic

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.), Schmitto, Jan (PD Dr. med.), Heusser, Karsten (PD Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Klinische Pharmakologie; Förderung: Firma Thoratec

Entwicklung und Validierung eines molekularen Monitoring-Testes für mikrobielle Infektionen von Patienten mit extrakorporaler Kreislauf- und Atemversorgung

■ Projektleitung: Kühn, Christian (Dr. med.), Orszag, Peter (Dipl. Biol.), Burgwitz, Karin; Kooperationspartner: Firma Molzym; Förderung: Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie (BMWi)

ESPOIR - European clinical study for the application of regenerative heart valves

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Ono, Masamichi (Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.), Beutel, Gernot (Dr. med.), Neumann, Anneke; Förderung: Europäische Kommission (EU)

Evaluation for Safety and Performance of the ValveXchange Vitality AorTic PericArDial Bioprosthesis, Trial #2 - ("VITAL-2")

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: ValveXchange, Inc.

Evaluation of the HeartWare LVAD System for the Treatment of Advanced Heart Failure

■ Projektleitung: Avsar, Murat (Dr. med.), Schmitto, Jan D. (PD Dr. med.); Förderung: HeartWare, Inc.

E-XL Cohort Study Protocol: A Study in Survivors of type B aortic dissection undergoing Stenting

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.); Förderung: Jotec GmbH

Extracorporeal life support in pulmonary hypertension and end-stage right heart failure

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Hoyer, Marius (Prof. Dr.), Pneumologie, MHH, Ghofrani, Ardeschir H. (Prof. Dr.) UGMLC, Gießen; Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 2.2.2)

Ex vivo Lungenperfusion zur therapeutischen Intervention in malignen / infektiösen Lungenerkrankungen

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Krüger, Marcus (Dr. med.); Förderung: DZL

Frühe Re-Intervention bei Kleinkindern nach Fallout-Korrektur: Prospektive Analyse der Effektivität mittels kardialer MRT und Myokard-Gewebedoppler, Hauptprojekt 4.2

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler - BMBF

HoMo sapiens - Aufbau einer Infrastruktur zur telemetrischen Nachsorge operierter Patienten

■ Projektleitung: Beerbaum, Philipp (Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.); Förderung: Stiftung KinderHerz

Identifikation eines Zusammenhangs von Tätowierfarbstoffen und Kardiomyopathie bei Patienten mit VAD

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.), Hilfiger-Kleiner, Denise (Prof. Dr.), Schacht, Vivien (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Kardiologie und Klinik für Dermatologie; Förderung: HTTG intern

Immuno-phenotyping of clinical lung transplant recipients before and after transplantation

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hatz, Rudolf (Prof. Dr. Dr. med.), CMC-M, München; Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.1.1)

Impact of depression on chronic allograft vasculopathy after heart transplantation

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Int'l Heart and Lung Transplant Society

Implantation mitwachsender Herzklappen in Aortenposition in der Klinik: 11 Implantationen in 2012

■ Projektleitung: Horke, Alexander (Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Ono, Masamichi (Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung KinderHerz

Implantation mitwachsender Herzklappen in Pulmonalposition in der Klinik: 12 Implantationen in 2012

■ Projektleitung: Horke, Alexander (Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Ono, Masamichi (Dr. med.), Niehaus, Adelheid (Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung KinderHerz

Kalte vs. warme Organkonservierung im Rahmen der Lungentransplantation - Immunmonitoring mittels in vivo Analyse spezieller immunmodulatorischer Biomarker

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: IFB-Tx

Kardiale Funktion unter Belastung zur frühen Detektion rechtsventrikulärer Insuffizienz nach Fallot-Korrektur, Hauptprojekt 4.3

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler - BMBF

Kernspintomographische Untersuchungen der in Moldavien implantierten mitwachsenden Herzklappen in Pulmonalposition

■ Projektleitung: Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: Verein Kleine Herzen-Westerwald

Klinische und TTE Untersuchungen der in Moldavien implantierten mitwachsenden Herzklappen in Pulmonalposition

■ Projektleitung: Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Breyman, Thomas (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Ono, Masamichi (Dr. med.), Niehaus, Adelheid (Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: Verein Kinderherz Hannover

Langfristige Nachuntersuchungsergebnisse der RAD001-B253-Studie (Nr. 1894): Everolimus zur Prophylaxe einer Allotransplantat-Abstoßung und Vaskulopathie nach Herztransplantation (Nr. 1631-2012) (Internationale, multizentrische Studie)

■ Projektleitung: Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

Long-term, controlled home-based rehabilitation for patients on LVAD- support - impact on long-term outcomes

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Malehsa, Doris (Dr. med.), Bara, Christoph (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Sportmedizin, MHH; Förderung: Firma Thoratec

Long-term ivabradine treatment might reduce left ventricular hypertrophy in heart transplant recipients with permanent sinus tachycardia - A pair-matched study.

■ Projektleitung: Zhang, Ruoyu (Dr. med.), Bara, Christoph (PD Dr. med.); Förderung: Firma Biom'Up

Magna Ease Studie (Aortenklappenersatz durch die neue CE-Prothese Magna Ease und Verlaufskontrolle der Patienten über acht Jahre durch Echokardiographie)

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Edwards Lifescience

Magnetresonanztomographie bei angeborenen Herzfehlern, Querschnittsprojekt 2

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Kühne, Titus (Prof. Dr. med.), Berlin, Gutberlet, Matthias (Prof. Dr. med.) Leipzig, Beerbaum, Philipp (Dr. med.), London; Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler - BMBF

Medication adherence enhancement in heart transplant recipients: a randomized clinical trial

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Stiefel, Penelope (Dr. med.), Bara, Christoph (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: BMBF (IFB), Fa. Astellas

Nicht invasive Bildgebung und objektivierte Belastungsuntersuchungen bei Fallot-Tetralogie - Intervention und Verlauf bei Patienten, Hauptprojekt 4.1

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler - BMBF

Perceval S Studie (Sutureless Aortenklappe), Nahtlose Aortenklappe, Phase II & III

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (PD Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Höffler, Klaus; Förderung: Sorin GmbH

PERFECT-Studie: Intramyocardial transplantation of bone marrow stem cells for improvement of post-infarct myocardial regeneration in addition to CABG surgery: a controlled, prospective, randomized, double blinded multicenter trial

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Kutschka, Ingo (PD Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Rojas, Sebastian; Kooperationspartner: Lotz, Joachim (Prof. Dr. med.), Radiologie Universitätsklinikum Göttingen, Steinhoff, Gustav (Prof. Dr. med.), Herzchirurgie Rostock, Hetzer, Roland (Prof. Dr. Dr. h.c.), Deutsches Herzzentrum Berlin; Förderung: BMBF, Fa. Miltenyi Biotec

Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil in de novo lung allograft recipients

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: Roche Pharma AG

Preparation for Moldova's integration into the European Research Area and into Community R&D Framework Programs on the basis of scientific excellence (Mold-ERA)

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.); Förderung: EU FP7 Projekt

Prospective comparative randomized study evaluating the efficacy and the tolerance of a new hemostatic device following cardio-thoracic, abdominal, orthopedic lower extremity and spine surgeries.

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Firma Biom'Up

Prospective, multi-center, randomized clinical investigation of TRANSMEDICS® ORGAN CARE SYSTEM™ (OCS) for lung preservation and transplantation

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: TransMedics, Inc.

Prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich der Effektivität des VNUS Closure Fast™ Systems und eines Lasers zur endovaskulären Therapie der chronisch venösen Insuffizienz

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Kooperation mit Altus Klinik Munster

RESTORE II- Relay Endovascular Registry for Thoracic Disease

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.); Schrimpf, Claudia (Dr. med.); Rustum, Saad (MD); Förderung: Bolton Medical Inc., USA

Studie zum Vergleich der Durchgängigkeit des Vena-Saphena-Transplantats (SVG) mit oder ohne eSVS Mesh

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Kiops Bay Medical Inc.

Studie zur Beurteilung der endovaskulären Prothese Zenith TX2 TAA mit Pro-Form und des endovaskulären Stents für Dissektionen Zenith - STABLE Study Zenith Dissection Endovascular Clinical Study

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.), Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Radiologie, MHH; Förderung: William Cook Europe

Systematic evaluation of predictors of quality of life in the long-term after solid organ transplantation: a prospective cohort study

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Sommer, Wiebke (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: BMBF (IFB), Roche Pharma

Triton „Surgical Treatment of Aortic Stenosis with the next Generation Aortic Valve“ Study

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Edwards Lifescience

Use of an advanced EVLP (ex vivo lung perfusion) device for therapeutic intervention in malignant endstage lung disease

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Hatz, Rudolf (Prof. Dr. Dr. med.), Zwissler, Bernhard (Prof. Dr.) CMC-M, München; Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 4.1)

VALIANT CAPTIVIA I+II - Medtronic Vascular Post Market Registry of Thoracic Stents (Protokoll Nr. 686/2010)

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD); Förderung: Medtronic Inc.

Vascutek Thoraflex™ Hybrid Post Market Surveillance Study

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.); Förderung: Vascutek Limited

Zenith TX2 Low-Profile TAA Endovascular Graft Clinical Study 08-017

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.), Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Radiologie, MHH; Förderung: William Cook Europe

Originalpublikationen

Achenbach S, Barkhausen J, Beer M, Beerbaum P, Dill T, Eichhorn J, Fratz S, Gutberlet M, Hoffmann M, Huber A, Hunold P, Klein C, Krombach G, Kreitner KF, Kuhne T, Lotz J, Maintz D, Mahrholdt H, Merkle N, Messroghli D, Miller S, Paetsch I, Radke P, Steen H, Thiele H, Sarikouch S, Fischbach R. Konsensusempfehlungen der DRG/DGK/DGPK zum Einsatz der Herzbildgebung mit Computertomografie und Magnetresonanztomografie. *Röfo*; 2012;184(4):345-368

Advena-Regnery B, Laimböck L, Rottländer K, Sgodda S. Totipotenzen im Spannungsfeld von Biologie, Ethik und Recht. *Z Med Ethik*; 2012;58(3):218-236

Ahrenstorf G, Rihl M, Pichlmaier MA, Rosenthal H, Witte T, Schmidt RE. Unilateral hypertrophic osteoarthropathy in a patient with a vascular graft infection. *J Clin Rheumatol*; 2012;18(6):307-309

Aper T, Kolster M, Hilfiker A, Teebken OE, Haverich A. Fibrinogen Preparations for Tissue Engineering Approaches. *J Bioengineer & Biomedical*; 2012;2(3):115

Baraki H, Gohrbandt B, Del Bagno B, Haverich A, Boethig D, Kutschka I. Does pulsatile perfusion improve outcome after cardiac surgery? A propensity-matched analysis of 1959 patients. *Perfusion*; 2012;27(3):166-174

Baraki H, Tudorache I, Hoeffler K, Khaladj N, Hagl C, Cebotari S, Haverich A, Shrestha M. Aortic valve re-replacement after Bentall procedure with a biological valved conduit in a sheep model. *J Heart Valve Dis*; 2012;21(1):5-11

Baraki H, Zinne N, Wedekind D, Meier M, Bleich A, Glage S, Hedrich HJ, Kutschka I, Haverich A. Magnetic resonance imaging of soft tissue

- infection with iron oxide labeled granulocytes in a rat model. *PLoS One*; 2012;7(12):e51770
- Bauer M, Hassel T, Biskup C, Hartung D, Schilling T, Weidling M, Wriggers P, Wacker F, Bach FW, Haverich A. Geometric adaption of resorbable myocardial stabilizing structures based on the magnesium alloys LA63 and ZEK100 for the support of myocardial grafts on the left ventricle. *Biomed Tech (Berl)*; 2012;DOI: 10.1515/bmt-2012-4214
- Bidas T, Beckmann E, Marsch G, Burgwitz K, Wilhelm M, Kuehn C, Haverich A, Teebken OE. Prevention of Vascular Graft Infections with Antibiotic Graft Impregnation Prior to Implantation: In Vitro Comparison between Daptomycin, Rifampin and Nebacetin. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 2012;43(4):448-456
- Bobylev D, Breyman T, Boethig D, Ono M. Aortic Root Replacement in a Patient with Bicuspid Pulmonary Valve Late after Arterial Switch Operation. *Thorac Cardiovasc Surg*; 2012;DOI: 10.1055/s-0032-1328933
- Bockmeyer CL, Maegel L, Janciauskiene S, Rische J, Lehmann U, Maus UA, Nickel N, Haverich A, Hoepfer MM, Golpon HA, Kreipe H, Länger F, Jonigk D. Plexiform vasculopathy of severe pulmonary arterial hypertension and microRNA expression. *J Heart Lung Transplant*; 2012;31(7):764-772
- Boethig D, Schreiber C, Hazekamp M, Blanz U, Pretre R, Asfour B, Greco R, Alexi-Meskishvili V, Goncalves A, Breyman T. Risk Factors for Distal Congrega Stenosis: Results of a Prospective European Multicentre Study. *Thorac Cardiovasc Surg*; 2012;60(3):195-204
- Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismüller TJ, Strassburg CP, Bröcker V, Bara C, Lehner F, Drube J, Kielstein JT, Schwarz A, Guler F, Haller H, Schiffer M. Renal Comorbidity After Solid Organ and Stem Cell Transplantation. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1691-1699
- Clajus C, Lukasz A, David S, Hertel B, Lichtinghagen R, Parikh SM, Simon A, Ismail I, Haller H, Kümpers P. Angiotensin-2 is a potential mediator of endothelial barrier dysfunction following cardiopulmonary bypass. *Cytokine*; 2012;60(2):352-359
- Crespo-Leiro MG, Zuckermann A, Bara C, Mohacsi P, Schulz U, Boyle A, Ross HJ, Parameshwar J, Zakliczynski M, Focchi R, Stypmann J, Hofer D, Lehmkuhl H, Deng MC, Leprince P, Berry G, Marboe CC, Stewart S, Tazelaar HD, Baron HM, Coleman IC, Vanhaecke J. Concordance Among Pathologists in the Second Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational Study (CARGO II). *Transplantation*; 2012;94(11):1172-1177
- Dahlmann J, Krause A, Möller L, Kensah G, Möwes M, Diekmann A, Martin U, Kirschning A, Gruh I, Dräger G. Fully defined in situ cross-linkable alginate and hyaluronic acid hydrogels for myocardial tissue engineering. *Biomaterials*; 2013;34(4):940-951
- Emmert MY, Emmert LS, Martens A, Ismail I, Schmidt-Richter I, Gawol A, Seifert B, Haverich A, Martin U, Gruh I. Higher frequencies of BCRP+ cardiac resident cells in ischaemic human myocardium. *Eur Heart J*; 2012;DOI: 10.1093/eurheartj/ehs156
- Fiechter M, Ghadri JR, Sidler M, Martin U, Landmesser U, Kaufmann PA, Lüscher TF, Templin C. Cardiac quadruple-fusion imaging: A brief report on a novel integrated multimodality approach for in vivo visualization of transplanted stem cells. *Int J Cardiol*; 2012;161(1):62-63
- Folliguet TA, Laborde F, Zannis K, Ghorayeb G, Haverich A, Shrestha M. Sutureless pericardial aortic valve replacement: results of two European centers. *Ann Thorac Surg*; 2012;93(5):1483-1488
- Gotte JM, Rupp W, Schild A, Horke A, Bedda W, Doll N. Hybrid approach combining off-pump CABG with transapical aortic valve implantation via median sternotomy. *Thorac Cardiovasc Surg*; 2012;60(6):425-427
- Gottlieb J, Warnecke G, Hadem J, Dierich M, Wiesner O, Fühner T, Strüber M, Haverich A, Welte T. Outcome of critically ill lung transplant candidates on invasive respiratory support. *Intensive Care Med*; 2012;38(6):968-975
- Grabundzija I, Wang J, Sebe A, Erdei Z, Kajdi R, Devaraj A, Steine-mann D, Szuhai K, Stein U, Cantz T, Schambach A, Baum C, Izsvak Z, Sarkadi B, Ivics Z. Sleeping Beauty transposon-based system for cellular reprogramming and targeted gene insertion in induced pluripotent stem cells. *Nucleic Acids Res*; 2013;41(3):1829-1847
- Haake C, Bonk S, Parsiegla J, Tomala M, Loya K, Sgodda M, Cantz T, Schambach A, Kasper C, Scheper T. Comparison of the activity and pluripotency maintaining potential of human leukemia inhibitory factor (LIF) produced in E.coli and CHO cells. *BMC Proc*; 2011;5(Suppl 8):P109
- Hahn A, Fuhlrott J, Loos A, Barcikowski S. Cytotoxicity and ion release of alloy nanoparticles. *J Nanopart Res*; 2012;14(1):1-10
- Hartung S, Schwanke K, Haase A, David R, Franz WM, Martin U, Zweigerdt R. Directing cardiomyogenic differentiation of human pluripotent stem cells by plasmid-based transient overexpression of cardiac transcription factors. *Stem Cells Dev*; 2012;DOI: 10.1089/scd.2012.0351
- Heijmen RH, Thompson MM, Fattori R, Goktay Y, Teebken OE, Orend KH. Valiant thoracic stent-graft deployed with the new captivia delivery system: procedural and 30-day results of the Valiant Captivia registry. *J Endovasc Ther*; 2012;19(2):213-225
- Heinrich A, von der Heyde AS, Boer U, Phu do T, Tzvetkov M, Oetjen E. Lithium enhances CRTc oligomer formation and the interaction between the CREB coactivators CRTc and CBP-implications for CREB-dependent gene transcription. *Cell Signal*; 2013;25(1):113-125
- Ismail F, Heuer W, Stump N, Eberhard J, Winkel A, Ismail I, Haverich A, Stiesch M. 16S rDNA-based metagenomic analysis of human oral plaque microbiota in patients with atherosclerosis and healthy controls. *Indian J Med Microbiol*; 2012;30(4):462-466
- Ius F, Kuehn C, Tudorache I, Sommer W, Avsar M, Boethig D, Fuehner T, Gottlieb J, Hoepfer M, Haverich A, Warnecke G. Lung transplantation on cardiopulmonary support: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 2012;144(6):1510-1516
- Kellner M, Heidrich M, Beigel R, Lorbeer RA, Knudsen L, Ripken T, Heisterkamp A, Meyer H, Kuhnel MP, Ochs M. Imaging of the

- mouse lung with scanning laser optical tomography (SLOT). *J Appl Physiol*; 2012;113(6):975-983
- Kensah G, Roa Lara A, Dahlmann J, Zweigerdt R, Schwanke K, Hegermann J, Skvorc D, Gawol A, Azizian A, Wagner S, Maier LS, Krause A, Dräger G, Ochs M, Haverich A, Gruh I, Martin U. Murine and human pluripotent stem cell-derived cardiac bodies form contractile myocardial tissue in vitro. *Eur Heart J*; 2012;DOI: 10.1093/eurheartj/ehs349
- Khaladj N, Pichlmaier U, Stachmann A, Peterss S, Reichelt A, Hagl C, Haverich A, Pichlmaier M. Cryopreserved human allografts (homografts) for the management of graft infections in the ascending aortic position extending to the arch. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2012;DOI: 10.1093/ejcts/ezs572
- Khalpey Z, Borstlap W, Myers PO, Schmitto JD, McGurk S, Maloney A, Cohn LH. The valve-in-valve operation for aortic homograft dysfunction: a better option. *Ann Thorac Surg*; 2012;94(3):731-5; discussion 735-6
- Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, Hadem J, Reising A, Haverich A, Kühn C, Fischer S. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrol Dial Transplant*; 2013;28(1):86-90
- Kleger A, Mahaddakar PU, Katz SF, Lechel A, Joo JY, Loya K, Lin Q, Hartmann D, Liebau S, Kraus JM, Cantz T, Kestler HA, Zaehres H, Schöler H, Rudolph KL. Increased reprogramming capacity of mouse liver progenitor cells, compared with differentiated liver cells, requires the BAF complex. *Gastroenterology*; 2012;142(4):907-917
- Kobashigawa J, Ross H, Bara C, Delgado JF, Dengler T, Lehmkuhl HB, Wang SS, Dong G, Witte S, Junge G, Potena L. Everolimus is associated with a reduced incidence of cytomegalovirus infection following de novo cardiac transplantation. *Transpl Infect Dis*; 2012;DOI: 10.1111/tid.12007
- Kugler C, Malehsa D, Schrader E, Tegtbur U, Guetzlaff E, Haverich A, Strüber M. A multi-modal intervention in management of left ventricular assist device outpatients: dietary counselling, controlled exercise and psychosocial support. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2012;42(6):1026-1032
- Kutty S, Kuehne T, Gribben P, Reed E, Li L, Danford DA, Beerbaum PB, Sarikouch S. Ascending aortic and main pulmonary artery areas derived from cardiovascular magnetic resonance as reference values for normal subjects and repaired tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Imaging*; 2012;5(5):644-651
- Kwon MH, Cevasco M, Schmitto JD, Chen FY. Ventricular restraint therapy for heart failure: A review, summary of state of the art, and future directions. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 2012;144(4):771-777.e1
- Lachmann N, Brenig S, Pfaff N, Schermeier H, Dahlmann J, Phaltane R, Gruh I, Modlich U, Schambach A, Baum C, Moritz T. Efficient in vivo regulation of cytidine deaminase expression in the haematopoietic system using a doxycycline-inducible lentiviral vector system. *Gene Ther*; 2013;20(3):298-307
- Lee LS, Kwon MH, Cevasco M, Schmitto JD, Mokashi SA, McGurk S, Cohn LH, Bolman RM 3rd, Chen FY. Postoperative recurrence of mitral regurgitation after annuloplasty for functional mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*; 2012;94(4):1211-6; discussion 1216-7
- Mattner F, Hesse N, Fegbeutel C, Strüber M, Gottlieb J, Sohr D, Welte T, Schulz TF, Simon AR, Engelmann I. Viremia after lung transplant: a cohort study on risk factors and symptoms associated with detection of Epstein-Barr virus. *Prog Transplant*; 2012;22(2):155-160
- Meyer AL, Malehsa D, Bara C, Haverich A, Strüber M. Implantation of rotary blood pumps into 115 patients: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2012;DOI: 10.1093/ejcts/ezs568
- Michalopoulos E, Knight RL, Korossis S, Kearney JN, Fisher J, Ingham E. Development of methods for studying the differentiation of human mesenchymal stem cells under cyclic compressive strain. *Tissue Eng Part C Methods*; 2012;18(4):252-262
- Minol JP, Baraki H, Akhyari P, Bagaev E, Suprunov M, Brandes G, Bara C, Hort W, Hurschler C, Sigler M, Haverich A, Hilfiker A, Lichtenberg A. Tracheal cartilage - evaluating the potential of a novel biomaterial for reconstructive cardiovascular procedures. *J Tissue Eng Regen Med*; 2012;DOI: 10.1002/term.1585
- Mokashi SA, Lee LS, Schmitto JD, Ghanta RK, McGurk S, Laurence RG, Bolman RM 3rd, Cohn LH, Chen FY. Restraint to the left ventricle alone is superior to standard restraint. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 2012;DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.027
- Morticelli L, Thomas D, Ingham E, Korossis S. Investigation of the Suitability of Decellularised Porcine Pericardium for Mitral Valve Reconstruction. *QScience Proceedings*; 2012;2012(4):39
- Mueller GC, Sarikouch S, Beerbaum P, Hager A, Dubowoy KO, Peters B, Mir TS. Health-Related Quality of Life Compared With Cardiopulmonary Exercise Testing at the Midterm Follow-up Visit After Tetralogy of Fallot Repair: A Study of the German Competence Network for Congenital Heart Defects. *Pediatr Cardiol*; 2012;DOI: 10.1007/s00246-012-0603-2
- Olmer R, Lange A, Selzer S, Kasper C, Haverich A, Martin U, Zweigerdt R. Suspension Culture of Human Pluripotent Stem Cells in Controlled, Stirred Bioreactors. *Tissue Eng Part C Methods*; 2012;18(10):772-784
- Ott E, Bange FC, Sohr D, Teebken O, Mattner F. Risk factors associated with surgical site infections following vascular surgery at a German university hospital. *Epidemiol Infect*; 2012;1-7
- Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L, Hacker MR, Rhee JS, Mitchell J, Mahmood F, Hess P, Farrell C, Koulisis N, Khankin EV, Burke SD, Tudorache I, Bauersachs J, del Monte F, Hilfiker-Kleiner D, Karumanchi SA, Arany Z. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature*; 2012;485(7398):333-338
- Peterss S, Fortmann C, Pichlmaier M, Bagaev E, Shrestha ML, Hagl C, Haverich A, Khaladj N. Advanced age: a contraindication for triple-valve surgery? *J Heart Valve Dis*; 2012;21(5):641-649
- Peterss S, Hagl C, Shrestha M, Khaladj N. Left atrial appendage perforation during interventional occluder implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2012;41(4):961

- Pischke S, Stiefel P, Franz B, Bremer B, Suneetha PV, Heim A, Ganzenmueller T, Schlue J, Horn-Wichmann R, Raupach R, Darnedde M, Scheibner Y, Taubert R, Haverich A, Manns MP, Wedemeyer H, Bara CL. Chronic hepatitis e in heart transplant recipients. *Am J Transplant*; 2012;12(11):3128-3133
- Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, Sorensen B, Hagl C, Pichlmaier M. Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Anesthesiology*; 2013;118(1):40-50
- Rajab TK, Schmitto JD, Gallegos RP. Technique for central aortic cannulation in extensive aortic dissection. *Ann R Coll Surg Engl*; 2012;94(6):439
- Rodriguez AA, Ständker L, Zaharenko AJ, Garateix AG, Forssmann WG, Beress L, Valdes O, Hernandez Y, Laguna A. Combining multidimensional liquid chromatography and MALDI-TOF-MS for the fingerprint analysis of secreted peptides from the unexplored sea anemone species *Phymanthus crucifer*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*; 2012;903:30-39
- Schlischewsky E, Fuehner T, Warnecke G, Welte T, Haverich A, Ganzenmueller T, Heim A, Gottlieb J. Clinical significance of quantitative cytomegalovirus detection in bronchoalveolar lavage fluid in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*; 2012;
- Schmeckebier S, Mauritz C, Katsirtaki K, Sgodda M, Puppe V, Duerr J, Schubert S, Schmiedl A, Lin Q, Palecek J, Draeger G, Ochs M, Zenke M, Cantz T, Mall M, Martin U. Keratinocyte growth factor and dexamethasone plus elevated cAMP levels synergistically support pluripotent stem cell differentiation into alveolar epithelial type II cells. *Tissue Eng Part A*; 2013;19(7-8):938-951
- Schmidt F, Sasse M, Boehne M, Müller C, Bertram H, Kuehn C, Warnecke G, Ono M, Seidemann K, Jack T, Köditz H. Concept of „awake venovenous extracorporeal membrane oxygenation“ in pediatric patients awaiting lung transplantation. *Pediatr Transplant*; 2012;DOI: 10.1111/ptr.12001
- Schmitto JD, Burkhoff D, Avsar M, Fey O, Ziehme P, Buechler G, Haverich A, Strüber M. Two axial-flow Synergy Micro-Pumps as a biventricular assist device in an ovine animal model. *J Heart Lung Transplant*; 2012;31(11):1223-1229
- Schotola H, Toischer K, Popov AF, Renner A, Schmitto JD, Gummert J, Quintel M, Bauer M, Maier LS, Sossalla S. Mild metabolic acidosis impairs the beta-adrenergic response in isolated human failing myocardium. *Crit Care*; 2012;16(4):R153
- Schrimpf C, Xin C, Campanholle G, Gill SE, Stallcup W, Lin SL, Davis GE, Gharib SA, Humphreys BD, Duffield JS. Pericyte TIMP3 and ADAMTS1 modulate vascular stability after kidney injury. *J Am Soc Nephrol*; 2012;23(5):868-883
- Shrestha M, Pichlmaier M, Martens A, Hagl C, Khaladj N, Haverich A. Total aortic arch replacement with a novel four-branched frozen elephant trunk graft: first-in-man results. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2013;43(2):406-410
- Stiefel P, Malehsa D, Bara C, Strüber M, Haverich A, Kugler C. Symptom Experiences in Patients after Heart Transplantation. *J Health Psychol*; 2012;DOI: 10.1177/1359105312454909
- Strüber M. Editorial comment: Adverse events in long-term ventricular assist device therapy. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2012;42(2):323-324
- Strüber M, Schmitto JD, Kutschka I, Haverich A. Placement of 2 implantable centrifugal pumps to serve as a total artificial heart after cardiectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 2012;143(2):507-509
- Stumpp NS, Eberhard J, Gellrich NS, Geurtsen W, Windhagen H, Haverich A, Lenarz T, Heuer W, Stiesch M. Die Biobank für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe (BIT). *DZZ*; 2012;67(4):260-264
- Tank J, Heusser K, Malehsa D, Hegemann K, Haufe S, Brinkmann J, Tegtbur U, Diedrich A, Bara C, Jordan J, Strüber M. Patients with continuous-flow left ventricular assist devices provide insight in human baroreflex physiology. *Hypertension*; 2012;60(3):849-855
- Teebken OE, Bisdas T. Biosynthetic prosthesis for peripheral vascular graft infection. *Vasa*; 2012;41(3):161-162
- Templin C, Martin U. Nichtinvasiver Nachweis transplantiert iPSCs. *Laborwelt*; 2012;13(4):22-24
- Templin C, Zweigerdt R, Schwanke K, Olmer R, Ghadri JR, Emmert MY, Müller E, Küest SM, Cohrs S, Schibli R, Kronen P, Hilbe M, Reinisch A, Strunk D, Haverich A, Hoerstrup S, Lüscher TF, Kaufmann PA, Landmesser U, Martin U. Transplantation and tracking of human-induced pluripotent stem cells in a pig model of myocardial infarction: assessment of cell survival, engraftment, and distribution by hybrid single photon emission computed tomography/computed tomography of sodium iodide symporter transgene expression. *Circulation*; 2012;126(4):430-439
- van Barneveld A, Zander I, Hyde R, Länger F, Simon A, Krüger M, Ballmann M, Derichs N, Tümmler B. Immunochemical Analysis of Mutant CFTR in Lung Explants. *Cell Physiol Biochem*; 2012;30(3):587-595
- Votteler M, Layland SL, Lill G, Brockbank KG, Horke A, Schenke-Layland K. RNA isolation from fetal and adult human tissues for transcriptional profiling. *Biotechnol J*; 2012;
- Wang S, Goecke T, Meixner C, Haverich A, Hilfiker A, Wolkers WF. Freeze-dried heart valve scaffolds. *Tissue Eng Part C Methods*; 2012;18(7):517-525
- Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Wiegmann B, Sommer W, Ius F, Kunze C, Gottlieb J, Varela A, Haverich A. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet*; 2012;380(9856):1851-1858
- Weimar T, Roser D, Liebrich M, Horke A, Doll N, Hemmer WB. Strategies for biological heart valve replacement: Stentless xenografts fail to evolve into an alternative pulmonary valve substitute in a Ross procedure. *Biotechnol J*; 2013;8(3):345-351

Werner OJ, Sohns C, Popov AF, Haskamp J, Schmitto JD. Ludwig Rehn (1849-1930): the German surgeon who performed the worldwide first successful cardiac operation. *J Med Biogr*; 2012;20(1):32-34

Wiesner O, Hadem J, Sommer W, Kühn C, Welte T, Hoepfer MM. Extracorporeal membrane oxygenation in a nonintubated patient with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*; 2012;40(5):1296-1298

Wilhelmi MH, Tiede A, Teebken OE, Bisdas T, Haverich A, Mischke R. Ovine blood: establishment of a list of reference values relevant for blood coagulation in sheep. *ASAIO J*; 2012;58(1):79-82

Wunderlich S, Haase A, Merkert S, Beier J, Schwanke K, Schambach A, Glage S, Göhring G, Curnow EC, Martin U. Induction of pluripotent stem cells from a cynomolgus monkey using a polycistronic simian immunodeficiency virus-based vector, differentiation toward functional cardiomyocytes, and generation of stably expressing reporter lines. *Cell Reprogram*; 2012;14(6):471-484

Yuan Q, Loya K, Rani B, Möbus S, Balakrishnan A, Lamle J, Cathomen T, Vogel A, Manns MP, Ott M, Cantz T, Sharma AD. MicroRNA-221 overexpression accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Hepatology*; 2013;57(1):299-310

Zhang R, Bobylev D, Stiefel P, Haverich A, Bara C. Lasting reduction of heart transplant tachycardia with ivabradine is effective and well tolerated: Results of 48-month study. *Clin Res Cardiol*; 2012;101(8):631-636

Zhang R, Bures M, Höffler HK, Zinne N, Länger F, Bisdas T, Haverich A, Krüger M. TissuePatchTM as a novel synthetic sealant for repair of superficial lung defect: in vitro tests results. *Ann Surg Innov Res*; 2012;6(1):12

Zhang R, Mietchen C, Krüger M, Wiegmann B, Golpon H, Dettmer S, Haverich A, Zardo P. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non small cell lung cancer: a prospective comparison study. *J Cardiothorac Surg*; 2012;7:51

Übersichtsarbeiten

Andree B, Bär A, Haverich A, Hilfiker A. Small intestinal submucosa segments as matrix for tissue engineering - Review. *Tissue Eng Part B Rev*; 2012;DOI: 10.1089/ten.TEB.2012.0583

Donndorf P, Strauer BE, Haverich A, Steinhoff G. Stem Cell Therapy for the Treatment of Acute Myocardial Infarction and Chronic Ischemic Heart Disease. *Curr Pharm Biotechnol*; 2013;14(1):12-19

Eberle I, Moslem M, Henschler R, Cantz T. Engineered MSCs from Patient-Specific iPSCs. *Adv Biochem Eng Biotechnol*; 2012;DOI: 10.1007/10_2012_156

Gross B, Pittermann E, Reinhardt D, Cantz T, Klusmann JH. Prospects and Challenges of Reprogrammed Cells in Hematology and Oncology. *Pediatr Hematol Oncol*; 2012;29(6):507-528

Pfaff N, Moritz T, Thum T, Cantz T. miRNAs involved in the generation, maintenance, and differentiation of pluripotent cells. *J Mol Med (Berl)*

2012;90(7):747-752

Schilling T, Haverich A. Im Spannungsfeld der Interdisziplinarität. *Chirurg*; 2012;83(4):332-338

Smith SW, Schrimpf C, Parekh DJ, Venkatachalam M, Duffield JS. Kidney pericytes: a novel therapeutic target in interstitial fibrosis. *Histol Histopathol*; 2012;27(12):1503-1514

Warnecke G, Haverich A. Lung re-transplantation: review. *Curr Opin Organ Transplant*; 2012;17(5):485-489

Buchbeiträge, Monografien

Beckmann E, Haverich A. Was gibt es Neues in der herzchirurgischen Forschung? In: Meßmer K Was gibt es Neues in der Chirurgie? Heidelberg: ecomed Medizin Verlag, 2012. S. 171-184 (Jahresband 2012)

Glasmacher B, Krolizki B, Müller M, Loos A, Löbler M. Blutverträglichkeit von Kunststoffen. In: Gesellschaft Kunststofftechnik Kunststoffe in der Medizintechnik. Düsseldorf: VDI-Verl, 2012. S. 273-290 (Kunststofftechnik)

Abstracts

2012 wurden 133 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Cantz, Tobias (PD Dr. med.): Pluripotente Stammzellen für regenerative Therapien metabolischer Leber-Erkrankungen.

Kugler, Christiane (PD Dr. rer. biol. hum.): Lebensqualität im Langzeitverlauf nach Lungentransplantation: der Einfluss von Symptombelastungen, Adherence und Bronchiolitis Obliterans.

Pichlmaier, Maximilian (PD Dr. med.): Therapie bakterieller Infektionen elektrischer Implantate zur Herzrhythmustherapie: klinische und labortechnische Untersuchungen.

Schmitto, Jan Dieter (PD Dr. med.): Experimentelle Untersuchungen der Chronisch-Ischämischen Kardiomyopathie induziert durch multiple, sequentielle, intrakoronare Mikroembolisationen.

Promotionen

Ahmad, Ammar al (Dr. med.): The first fifty consecutive bental operations with a prefabricated tissue-valved aortic conduit: a single-center experience.

Hartmann, Alexander (Dr. med.): Langzeitüberleben nach einem erneuten Aortenklappenersatz.

Hartung, Susann Andrea (Dr. rer. nat.): Directing cardiomyogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells by plasmid-based transient overexpression of cardiac transcription factors.

Kensah, George (Dr. rer. nat.): Pluripotent stem cell-based myocardial tissue engineering using advanced bioreactor technology.

Knigina, Ludmilla (Dr. med.): Behandlung von Patienten mit rezidivierenden oder persistierenden Infektionen kardialer elektronischer Implantate.

Redlich, Katharina (Dr. med.): Conventional aortic valve replacement in patients with concomitant coronary artery disease and previous coronary artery bypass grafting in the era of interventional approaches.

Vandersee, Claudia (Dr. med.): Inzidenz, Risikofaktoren und Verlauf der akuten Nierenschädigung nach herzchirurgischen Eingriffen: eine retrospektive Analyse an 8159 Patienten.

Vukadinovic-Nikolic, Zlata (PhD): Generation of a bio-artificial heart tissue by methods of tissue engineering.

Walter, Hannah Katharina (Dr. med.): Kardialer Patch: Bedingungen an ein Medium zur Ko-Kultivierung von neonatalen Rattenkardio-myozyten und humanen Endothelzellen.

Wambach-Vetter, Inken-Alexandra (Dr. med.): Kovariationen zwischen Surfactant, Entzündungsindikatoren und Parametern der Lungenphysiologie: eine klinische Studie.

Diplome

Lütznert, Stefanie (Dipl.): Untersuchung der Immunogenizität bioartifizierender Gefäßprothesen durch Erfassung der humoralen und zellulären Immunantwort im heterogenen Tiermodell Schaf.

Master

Ulrich, Saskia (M.Sc.): Differentiation of human pluripotent stem cells into respiratory epithelial progenitor cells.

Stipendien

Asch, Silke (Medizinstudentin): Entwicklung eines funktionellen bioartifizierbaren Myokardersatzes zur Restoration von Myokardinfarkten im Rattenmodell, Stipendium über das StrucMed Programm, 08/2011 bis 04/2012.

Bakar, Mine (M.Sc.): Electrophysiological properties of transplantable stem cell-derived artificial cardiac tissue allowing efficient coupling to the host myocardium, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 09/2013.

Braniste, Tudor (Universität Moldawien): GaN particles (nano- and micro-) for living cells growth stimulation, Förderung über EU FP7 MOLD-ERA, 12/2012.

Dahlmann, Julia (M.Sc.): Development of Biocompatible Matrices for the Generation of Surgically Implantable Bioartificial Cardiac Tissue for Reconstructive Therapy, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 01/2013.

Engels, Lena (M.Sc.): TALEN-based targeted transgene integration into safe harbour sites: development of a novel system for generation of multi-transgenic human iPSC lines with pre-defined levels of transgene expression, Stipendium über PhD Programm 'Regenerative Sciences', ab 10/2012 bis 09/2015.

Haller, Ralf (M.Sc.): Differentiation of human pluripotent stem cells into alveolar epithelial cells, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 09/2013.

Hartung, Susann (PhD): Directing cardiomyogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells by plasmid-based transient

overexpression of cardiac transcription factors, PhD Program 'Molecular Medicine', ab 10/2007 bis 11/2012.

Jara-Avaca, Monica (Dipl. Biol.): Comparative Characterisation of the Cardiogenic Differentiation Potential of Individual Murine induced Pluripotent Stem (iPS) Cell Clones, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 04/2013.

Katsirntaki, Katherina (Dipl. Biol.): Die Differenzierung von murinen embryonalen Stammzellen und induziert pluripotenten Stammzellen in Zellen des Bronchialepithels, Stipendium HTTG intern, 09/2008-02/2013.

Kempf, Henning (M.Sc.): Improving cardiomyogenic differentiation of human pluripotent stem cells (hPSC) by the application of small molecules, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 09/2013.

Manikowski, Dominique (M.Sc.): Development of a vascularized myocardial construct for restoration of cardiac muscle, Stipendium HTTG intern, 10/2011 bis 10/2014.

Merkert, Sylvia (M.Sc.): Generation and Characterization of Patient-Specific iPS Cells, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2008 bis 04/2013.

Osetek, Katarzyna (M.Sc.): Induction of pluripotent stem cells from young versus aged somatic cells: differences in reprogramming rates, karyotypic abnormalities and frequency of accumulated mutations, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 09/2013.

Ramm, Robert (M.Sc.): Development of antigen reduced xenogeneic heart valve matrices for tissue engineering purposes, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 09/2012, Förderverein dtsh. Kinderherzzentren eV.

Roa Lara, Angelica (M.Sc.): Generation of Bioartificial Cardiac Tissue Based on Non-Human and Human Primate Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes, PhD Program 'Regenerative Sciences', ab 10/2007 bis 01/2013.

Robles-Diaz, Diana (TA): Leonardo Da Vinci Stipendium der EU, ab 11/2012 bis 03/2013.

Rotärmel, Alexander (Medizinstudent): Evaluation of iPS-cell derived cardiomyocytes as a potential cell source for cardiomyoplasty after myocardial ischemia in mice, Stipendium über das StrucMed Programm, 08/2011 bis 04/2012.

Schmeckebier, Sabrina (Dipl. Biol.): Differentiation of Embryonic Stem Cells into Type II Alveolar Epithelial Cells, PhD Program 'Regenerative Sciences', ab 10/2007 bis 01/2013.

Shunsuke, Saito (Dr. med.): Myokardiales Tissue Engineering, Stipendium über Core to Core Austauschprogramm Osaka, Helsinki, Hannover.

Ulrich, Saskia (M. Sc.): Differentiation of human induced pluripotent stem (iPS) cells into airway epithelial cells, Doktorandin, Stipendium über PhD Programm 'Regenerative Sciences' ab 10/2012 bis 09/2015.

Vukadinovic, Zlata (Dr. rer. nat.): Generation of Bioartificial Heart Tissue for Reconstructive Surgery by Methods of Tissue Engineering, PhD Program 'Regenerative Sciences', 10/2008 bis 02/2012.

Witthuhn, Anett (M. Sc.): LINE-1 mediated retrotransposition in human pluripotent stem cells: Consequences for genomic stability of hES and hiPS cells and its derivatives, Doktorandin, Stipendium über PhD Program 'Regenerative Sciences' ab 10/2011 bis 09/2014.

Yablonski, Pavel (Arzt): Development of decellularised ovarian mitral valves for valve replacement therapy, Förderung: CORTISS, 11/2012 bis 10/2013.

Wissenschaftspreise

Aper, Thomas (Dr. med.): Erster Preis Klinische Forschung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin „Präoperativ bestimmtes mitt-regionales Adrenomedullin und NTproBNP sagen postoperative Myokardinfarkte und Organversagen voraus“ (Gillmann HJ, Meinders A, Larmann J, Sahlmann B, Lichtinghagen R, Rustum S, Aper T, Teebken O, Großhennig A, Theilmeier G). Deutscher Anästhesiekongress, Leipzig.

Aper, Thomas (Dr. med.): Wissenschaftspreis StartUp-Impuls (Prof. Dr. Mathias Wilhelmi, Dr. Thomas Aper, Prof. Dr. Axel Haverich), Hannover.

Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.): Wissenschaftspreis StartUp-Impuls (Prof. Dr. Mathias Wilhelmi, Dr. Thomas Aper, Prof. Dr. Axel Haverich), Hannover.

Mauritz, Christina (Dr. med. vet.): Posterpreis „Key factors for the differentiation of pluripotent stem cells into respiratory epithelial cells“, European Respiratory Society - Lung Science Conference, Estoril, Portugal.

Optenhöfel, Jörg (Dipl.Ing.): Terumo Europe N.V. - Beste Originalarbeit des Jahres 2011 „Erste Einsätze einer neuen Diagonalpumpe in extrakorporalen Unterstützungssystemen bei Kindern und Säuglingen“ (Tiedge, Sebastian, Optenhöfel, Jörg).

Rustum, Saad (MD): Erster Preis Klinische Forschung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin „Präoperativ bestimmtes mitt-regionales Adrenomedullin und NTproBNP sagen postoperative Myokardinfarkte und Organversagen voraus“ (Gillmann HJ, Meinders A, Larmann J, Sahlmann B, Lichtinghagen R, Rustum S, Aper T, Teebken O, Großhennig A, Theilmeier G). Deutscher Anästhesiekongress, Leipzig.

Sarikouch, Samir (PD Dr. med.): Outstanding Research Award in Pediatric Cardiology, "Myocardial Deformation as provided by CMR Based Feature Tracking is related to Exercise Capacity and Outcome in Patients with Repaired Tetralogy of Fallot." Diller GP, Orwat S, Kempny A, Radke R, Peters B, Beerbaum P, Sarikouch S, Baumgartner H for the German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators, Jahreskongress der American Heart Association, Los Angeles.

Schrimpf, Claudia (Dr. med.): Travel Award, "Elevated levels of copeptin improve the positive predictive power of troponin T and RCRI for postoperative myocardial infarction in high risk vascular

surgery patients.", European Society of vascular Surgery.

Shrestha, Malakh (PD Dr. med.): Hans Borst Prize 2012, European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS), Barcelona, Spain.

Teebken, Omke (Prof. Dr. med.): Erster Preis Klinische Forschung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin „Präoperativ bestimmtes mitt-regionales Adrenomedullin und NTproBNP sagen postoperative Myokardinfarkte und Organversagen voraus“ (Gillmann HJ, Meinders A, Larmann J, Sahlmann B, Lichtinghagen R, Rustum S, Aper T, Teebken O, Großhennig A, Theilmeier G). Deutscher Anästhesiekongress, Leipzig.

Tiedge, Sebastian (Dipl.Ing.): Terumo Europe N.V. - Beste Originalarbeit des Jahres 2011 „Erste Einsätze einer neuen Diagonalpumpe in extrakorporalen Unterstützungssystemen bei Kindern und Säuglingen“ (Tiedge, Sebastian, Optenhöfel, Jörg).

Wiegmann, Bettina (Dr. med.): Entwicklung einer Bioartifizierten Lunge - Verhindern der Abstoßung allogener Endothelzellen durch HLA-Klasse I Silencing - DFG-Projekt, DFG, 2012; 3. Preis bei dem Wettbewerb „Visisens- Oxygen in Action“, Firma Presens.

Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.): Wissenschaftspreis StartUp-Impuls (Prof. Dr. Mathias Wilhelmi, Dr. Thomas Aper, Prof. Dr. Axel Haverich).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Aper, Thomas (Dr. med.): Reviewer: Circulation, Tissue Engineering, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie.

Bara, Christoph (PD Dr. med.): Reviewer: American Journal of Cardiology, International Journal of Cardiology, Artificial Organs, Journal of Heart and Lung Transplantation, The Journal of Cardiovascular Surgery; Mitglied der DSMBs (Data Safety Monitoring Board) - Herakles-Studie, Senator-Studie, Hephaistos-Studie, Spartacus-Studie, Mitglied des Steering Committees (Mandela und Cargo II), Mitglied der TF Transplantat-vasculopathie der AG Thorakale Organtransplantation der Dt. Ges. f. Kardiologie, Gutachter für IFB-Tx.

Bisdas, Theodosios (Dr. med.): Reviewer: European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, VASA, Annals of Thoracic Surgery, Journal of Cardiovascular Surgery, Radiological Research and Practice, BMC Surgery, European Journal of Cardiothoracic Surgery, Mitglied der European Society of Vascular Surgery, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Griechische Gesellschaft für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie, International Society for Vascular Surgery, International Society for Laparoscopic and Minimally Invasive Surgery, Nationaler Vertreter der Deutschen Assistenzärzte für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie in European Society for Vascular Trainees.

Böer, Ulrike (Dr. rer. nat.): Reviewer: Biomaterials, Tissue Engineering, Journal of Science and Engineering.

Böthig, Dietmar (PD Dr. med.): Reviewer: European Journal of

Cardio-Thoracic Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, European Heart Journal, Mitglied in der Arbeitsgruppe „Chirurgie angeborener Herzfehler“ in der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Cebotari, Serghei (Dr. med.): Reviewer: The Journal of Cardiovascular Surgery, Circulation, European Journal of Cardiothoracic Surgery, Acta Biomaterialia, Regenerative Medicine, Cardiovascular Research, Future Cardiology, Materials Sciences and Applications

Gruh, Ina (Dr. rer. nat.): Gutachter für Acta Biomaterialia

Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.): Präsidentschaft Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Vize-Präsident der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; Mitglied der Senatskommission „Klinische Forschung“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied der Kommission für Stammzellforschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied im Hochschulrat der Leibniz Universität Hannover, Mitglied im Nominierungsausschuss des Leibniz-Programms der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Fachgutachter im Leibniz-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Fachgutachter der Helmholtz Gemeinschaft; Sprecher der Exzellenzinitiative REBIRTH, Sprecher des SFB Transregio 37, Sprecher CrossBIT, DFG Gutachter für zwei SFBs, Gutachter für BONFOR, Gutachter für die Universität Wien, Consultant für Wellcome Trust Strategic Translation Award, Associate-Editor European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Editorial Board Member: Langenbeck's Archives of Surgery, Clinical Research in Cardiology, Reviewer: European Heart Journal, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Annals of Thoracic Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Circulation, Journal of Endovascular Therapy, Der Chirurg, Transplant International, Transplantation, Programmgestaltung Wissenschaftliche Kommission Niedersachsen „Regenerative Medizin“, Programmgestaltung des Hannover-Teils „Our common future“ Volkswagen Stiftung.

Horke, Alexander (Dr. med.): Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Stv. Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Chirurgie angeborener Herzfehler“ in der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Mitglied in der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie: Beteiligung bei der Erstellung den Leitlinien für Patienten mit a) Pulmonalklappeninsuffizienz, b) Aortenklappenstenose, c) Transposition der großen Gefäße (d-TGA).

Hilfiker, Andres (Dr. phil.): Förderverein deutscher Kinderherzzentren e.V., Medizinische Universität Innsbruck, TERM = Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, TEN = Tissue Engineering, Acta Biomaterialia, BRC = Basic Research in Cardiology.

Kensah, George (Dr. rer. nat.): Reviewer: Journal of Healthcare Engineering.

Korossis, Sotiris (PhD): Reviewer: Engineering and Physical Sciences Research Council (UK), Heart Research United Kingdom.

Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Reviewer: Transplantation, Journal of Psychosomatic Research, British Medical Journal, Journal of Heart and Lung Transplantation, Transplant International, Editorial Board Member and Reviewer: Progress in Transplantation, ITNS Board of Directors (elected board position, President), Gutachtertätigkeiten für den Tiroler Sachverständigenrat des Bundesforschungsministeriums Österreich.

Loos, Anneke (Dr. rer. nat.): DIN-Experte in den ISO Arbeitsgruppen TC150 „Implants of Surgery“ SC7 (Tissue engineered medicinal products) and WG2SC2 WG7 (Cardiovascular absorbable implants) sowie in TC194 „Biological Evaluation of Medical Devices“ WG17 (Nanomaterials) und WG 8 (Irritation/ Sensitization), DIN Arbeitsausschuss NA 027-02-21 AA „Medizinische Produkte auf Basis des Tissue Engineering“ sowie Arbeitsausschuss NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“.

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.): Reviewer: Association Francaise contre les Myopathies, A-Star Singapore, Baden-Württemberg Stiftung gGmbH, BSF (USA-Israel Binational Science Foundation), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Herzstiftung, Deutsch-Israelische Stiftung für wissenschaftliche Forschung und Entwicklung (GIF), Europäische Kommission, Europäischer Forschungsrat (ERC), FWF Österreich, Israel Science Foundation, Hessisches Forschungsförderungsprogramm LOEWE, Medical Research Council (MRC), Schweizerische Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF), Langenbeck's Archives Surgery, American Journal of Physiology, Biotechniques, Cell Research, BMC Developmental Biology, Circulation, Cellular Reprogramming, Developmental Dynamics, Development, Genes and Evolution, Differentiation, European Heart Journal, Human Immunology, Human Molecular Genetics, Journal of Cellular and Molecular Cardiology, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Endocrinology, Journal of General Virology, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Molecular Reproduction and Development, Molecular Therapy, Nature Biotechnology, Nature Communications, Naturwissenschaften, Stem Cell Research, Stem Cells, Stem Cells and Development, PNAS, Thoracic and Cardiovascular Surgery, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Tissue Engineering, Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung, International Stem Cell Society, The New York Academy of Sciences, Mitglied des Kollegiums der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen, Bad Neuenahr-Ahrweiler, Ehrenmitglied der Italienischen Gesellschaft für Stammzellforschung (SCR Italy).

Ono, Masamichi (Dr. med.): Mitgliedschaft: Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.

Sarikouch, Samir (PD Dr. med.): Mitglied im Lenkungsausschuss des Kompetenznetzes für Angeborene Herzfehler, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, Sprecher des Ausschusses für Magnetresonanztomographie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Reviewer: Circulation, JACC, Heart, Cardiology in the Young, Journal of Heart Valve Disease,

Journal of Magnetic Resonance Imaging, International Journal of Cardiovascular Imaging, European Radiology, Saudi Medical Journal, Wiener Klinische Wochenschrift.

Schmitto, Jan D. (PD Dr. med.): Member of the Editorial Board of World Journal of Transplantation, Journal of Cardiovascular Disease Research, Member of the Editorial Board BioMed Research International Journal World Journal of Anesthesiology, Reviewer: American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO) Journal, International Journal of Artificial Organs, Artificial Organs, Journal of Pathology, Journal of Cardiovascular Surgery (Torino), Journal of Cardiothoracic Surgery, Open Journal of Cardiovascular Surgery, Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory & Pulmonary Medicine, Clinical Medicine: Cardiology, Clinical Medicine Reviews in Vascular Health, Clinical Medicine Reviews in Cardiology, Minerva Anesthesiologica, Journal of Cardiovascular Disease Research, Coronary Artery Disease, Interactive Cardio-Vascular and Thoracic Surgery, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, European Journal of Clinical Investigation, PlosOne.

Shrimpf, Claudia (Dr. med.): Reviewer: Medical Science Monitor.

Shrestha, Malakh (PD Dr. med.): Reviewer: European Journal of cardio-thoracic Surgery (EJCTS), Journal of Heart Valve Disease (JHVD), JTCVS, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, American Thoracic Society, EACTS Annual Meeting, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Member of American Association for Thoracic Surgery (AATS).

Teebken, Omke (Prof. Dr. med.): Vorsitzender der Expertengruppe Herzklappen und Gefäße, Deutsche Gesellschaft für Gewebespende; Gutachter für: Gremien der Medizinischen Hochschule Hannover, z.B. für den Senat, die Sektion im Rahmen von Promotionen und Habilitationen; Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Gesellschaft für Gefaesschirurgie (DGG), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Medizinische Fakultäten deutscher Universitäten (Habilitationen u. a.), Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG), European Society for Vascular Surgery (ESVS), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), National Medical Research Council (NMRC) Singapore, Medical Research Council Great Britain; Reviewer: Transplantation, European Journal of Cardiothoracic Surgery, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery, International Journal of Surgery, VASA; Editor: VASA - European Journal of Vascular Medicine, Editorial Board: European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; International Journal of Vascular Medicine; Mitgliedschaften in: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, European Association for Cardio-thoracic Surgery, Berufsverband der Deutschen Chirurgen, European Society for Vascular Surgery, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Endovaskuläre Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin, Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin.

Warnecke, Gregor (PD Dr. med.): Member of the Editorial Board: Transplantation; Reviewer: Annals of Thoracic Surgery, European

Journal of Cardio-Thoracic Surgery; Reviewer: DFG.

Wiegmann, Bettina (Dr. med.): Reviewer: ASAIO Journal, Artificial Organs, EACTS Journal, Mitglied im Wahlausschuss des IFB-Tx.

Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.): Reviewer: JAMA, Am Journal of Kidney Disease, Annals of Thoracic Surgery, Journal of Vascular Research, EJCTS, Future Medicine, EJVES, TERM, Journal of Zhejiang University-Science B, Tissue Engineering; Editorial Board Member: Case Reports in Vascular Medicine, Annals of Biomedical Engineering (ABE), Regenerative Medicine, Acta Biomaterialia, Journal of Tissue Science and Engineering, Editorial Board Member: Case Reports in Vascular Medicine, Mitglied des Fachausschuss "Biomaterialien" der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Mitglied der Kommission "Wissenschaft in der Gefäßchirurgie" der DGG, Mitglied der Kommission "Hämodialyse" der DGG.

Zhang, Ruoyu (Dr. med.): Reviewer: Annals of Thoracic Surgery (ATS), Open Journal of Cardiovascular Surgery, Journal of Cardiothoracic Surgery (JCS), International Journal of Cardiology.

Klinik für Kinderchirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Benno Ure

Tel.: 0511/532-9060 • E-Mail: ure.benno@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/246.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Kinderchirurgie der MHH ist in mehreren Forschungsbereichen ausgewiesen. Von zentralem Interesse ist die Immunantwort des Neu- und Frühgeborenen auf chirurgischen Stress und Infektionen mit dem Ziel, Operationen möglichst schonend und verträglich stattfinden zu lassen. Deshalb gehört zu diesem Forschungsbereich auch die Entwicklung neuer operativer Verfahren. Immunologisch wird zudem über das Frühgeborenen-Krankheitsbild der Nekrotisierenden Enterokolitis geforscht. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist Klärung der Ätiologie, Prävention und Therapie der Gallengangatresie. Neue Forschungsschwerpunkte der letzten Jahre sind Fast-Track Kinderchirurgie und die Performance von Chirurgen.

Folgende Forschungsschwerpunkte sind etabliert:

1. Immunreaktion des Neugeborenen mit besonderem Fokus auf Makrophagen. Neben der Charakterisierung der Besonderheiten von Immunzellen bei Neugeborenen erfolgen Untersuchungen zum Transfer und zur Funktionsmodulation von Makrophagen (DFG-Förderung).
2. Etablierung eines neuen Mausmodells für die Nekrotisierende Enterocolitis (NEC). Untersuchung der Rolle des Kindlin-1 (KIND1) Gens bei in Neonaten und Kindlin-1+/- knockout Mäusen in diesem Zusammenhang. Sequenzierung der 15 Exone des Kindlin-1 Gens bei Patienten mit NEC (DFG-Förderung).
3. Immunologische Aspekte der Gallengangatresie im Hinblick auf eine virale und autoimmunologische Genese. Europäische Zentrale für Gallengangatresie (Europäisches Register EBAR) (Stiftungsförderung).
4. Qualitätskontrolle und Ökonomische Analyse der Chirurgie angeborener Fehlbildungen (Ösophagusatresie, Bauchwanddefekte) gemeinsam mit der Techniker Krankenkasse und der Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie der Leibniz-Universität Hannover.
5. Minimal invasive Verfahren für Neugeborene und Kleinkinder mit Fokussierung auf thoraxchirurgische Eingriffe.
6. Einfluss Umweltfaktoren und Organisationsmaßnahmen im Operationssaal auf die Performance von Chirurgen.

Neben diesen Forschungsschwerpunkten erfolgen klinische Studien zur Ösophagusatresie, Leistenhernie, Hypospadie und anderen.

Forschungsprojekte

IL-17 produzierende gamma delta T-Zellen ($17\gamma\delta$ T) in der Pathogenese der Gallengangatresie

Die Gallengangatresie (biliary atresia, BA) ist eine nur in den ersten Lebensmonaten auftretende entzündlich-destruierende Erkrankung des Gallenwegsystems, wobei der irreversible Verschluss der extrahepatischen Gallengänge das klinisch führende Symptom ist. Der Entzündungsprozess führt bei den Patienten zu einem fibrotischen Umbau der Leber, so dass die BA die häufigste Ursache für eine Lebertransplantation im Kindesalter darstellt. Da die Ätiologie der BA bis heute nicht bekannt ist, gibt es bislang keine kausale Therapie. An der MHH wird etwa die Hälfte der deutschlandweit (35 - 40 Patienten/ Jahr) auftretenden Fälle behandelt.

Die heute führende Hypothese zur Pathophysiologie der BA favorisiert eine viral getriggerte Autoimmunantwort, die Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte ist. Das Immunsystem des Neugeborenen befindet sich in einem Reifungsprozess, der durch weit gehendes Fehlen der adaptiven Immunität charakterisiert ist. Gamma delta ($\gamma \delta$) T-Zellen verfügen über Eigenschaften sowohl des angeborenen als auch des adaptiven Immunsystems, und stellen besonders im neonatalen Organismus eine wichtige Säule in der Immunabwehr dar. Unter der Annahme, dass die bei der BA beobachtete überschießende Entzündung der Gallengänge auf der Aktivierung spezifischer Zellen des neonatalen Immunsystems beruht, untersuchten wir die initialen Träger der Entzündungsreaktion. Hierzu nutzen wir das etablierte BA-Mausmodell, in dem Cholestase und BA bei neugeborenen Balb/c-Mäusen durch intraperitoneale Infektion mit Rhesus-Rotavirus (RRV) induziert wird.

Im Zentrum des Forschungsprojekts stehen IL-17 produzierenden $\gamma \delta$ T-Zellen, deren Rolle sowohl bei mikrobiell induzierten als auch autoimmunologischen Entzündungsprozessen nachgewiesen wurde. Diese Zellen werden (zumindest in Mäusen) ausschließlich präpartal gebildet und gelten als wesentliche Quelle für die Expression von IL-17 im Rahmen unterschiedlicher Infektionen. Bei Spezifität gegenüber Autoantigenen können sie verantwortlich für schwere Autoimmunphänomene sein. Da die Rolle von $\gamma \delta$ T-Zellen und IL-17 in der Entstehung der BA bisher noch nicht untersucht wurde, prüfen wir die Hypothese, dass IL-17 produzierenden $\gamma \delta$ T-Zellen eine zentrale Rolle bei der Entstehung der Gallengangatresie spielen.

Erste Ergebnisse zeigen, dass IL-17 produzierenden $\gamma \delta$ T-Zellen in RRV infizierten und an BA erkrankten Mäusen (RRV+BA+) nachweisbar sind (Abb. 1). Neben IL-17 exprimieren diese $\gamma \delta$ T-Zellen auch den Master-Transkriptionsfaktor ROR γ t. Als Vergleichsgruppe dienten RRV infizierte, aber nicht erkrankte Tiere (RRV+BA-), sowie nicht infizierte Kontrolltiere (RRV-, hier nicht dargestellt). In beiden Kontrollgruppen waren keine 17T $\gamma \delta$ -Zellen nachweisbar. Konventionelle $\gamma \delta$ -T-Helfer-17-Zellen (Th17) konnten im gesamten Entzündungsverlauf nicht nachgewiesen werden (Daten nicht gezeigt).

T-Zellen sind den gesamten Krankheitsverlauf über nachweisbar und zeigen einen deutlichen Anstieg mit dem Fortschreiten des Krankheitsverlaufs (Abb. 2, links). Der Gipfel der Interferon- γ exprimierenden $\gamma \delta$ T-Zellen wird am 7. Tag der Erkrankung erreicht, und folgt damit der Kinetik der Virus-Last und deren Elimination aus der Leber (Abb. 2, Mitte). Dagegen steigt der Anteil von IL-17 produzierenden T $\gamma \delta$ -Zellen steigt über den gesamten Beobachtungszeitraum bis zum Tode der Tiere nahezu exponentiell an (Abb. 2, rechts). Bereits am 3. Lebenstag und somit vor dem Auftreten klinisch apparenter Unterschiede zwischen erkrankenden Tieren und Kontrollen, wird die geringe Erhöhung des Anteils an 17T $\gamma \delta$ -Zellen in der erkrankenden Gruppe signifikant ($p < 0,05$). Das Signifikanzniveau steigt im weiteren Verlauf der Erkrankung deutliche an ($p < 0,001$) (Abb. 2, rechts).

In der Überstandanalyse von antigenunspezifisch stimulierten, leberinfiltrierenden Leukozyten (IHL) und MACS isolierten, intrahepatischen T Zellen (IHTCs) infizierter Tiere zeigten sich in der BA- Gruppe deutlich größere Mengen proinflammatorischer Zytokine wie IL-17 (Abb. 3), IFN- γ , TNF- α und IL-6 (nicht dargestellt) als in den klinisch inapparenten (RRV+BA-) und uninfizierten Kontrollgruppen.

Um die funktionelle Relevanz unserer Beobachtungen zu untersuchen, wurde RRV infizierten neugeborenen Balb/c-Mäusen Interleukin-17-neutralisierende Antikörper (Klon MM17F) sowie anti-TCR $\gamma \delta$ -Antikörper (Klon GL3) appliziert. Letzterer führt nicht zu einer kompletten $\gamma \delta$ T-Zell-Depletion, sondern zu einer funktionellen Inhibition, da der TCR $\gamma \delta$ -Rezeptor internalisiert wird.

Unsere Ergebnisse zeigen eine geringe, aber hoch signifikante Verbesserung des Überlebens in der Behandlungs-

gruppe (Abb. 4). Bisher haben wir uns auf drei frühe Applikationen beschränkt, vermuten aber, dass der beobachtete Effekt durch repetitive und spätere Injektionen noch deutlicher wird.

Zusammenfassend können wir bisher zeigen, dass eine distinkte Interleukin-17 produzierende $\gamma\delta$ T-Zellpopulation ausschließlich in symptomatischen Tieren mit Gallengangatresie auftritt. Die funktionelle Inhibition dieser Zellen oder ihres Effektorzytokines führt zu einer Verbesserung des klinischen Verlaufes. Da es bekannt ist, dass $\gamma\delta$ T-Zellen im neonatalen Immunsystem eine wichtige Rolle spielen und schwere Autoimmunreaktionen induzieren können, scheint es sich abzuzeichnen, dass Interleukin-17 produzierenden $\gamma\delta$ T-Zellen bei der Entstehung der experimentellen Gallengangatresie eine Schlüsselfunktion zukommt. Sollten sich diese Beobachtungen weiterhin bestätigen und derselbe Mechanismus auch bei der humanen BA gezeigt werden können, so würden sich potentiell therapeutische Ansätze für eine bisher unheilbare Krankheit abzeichnen.

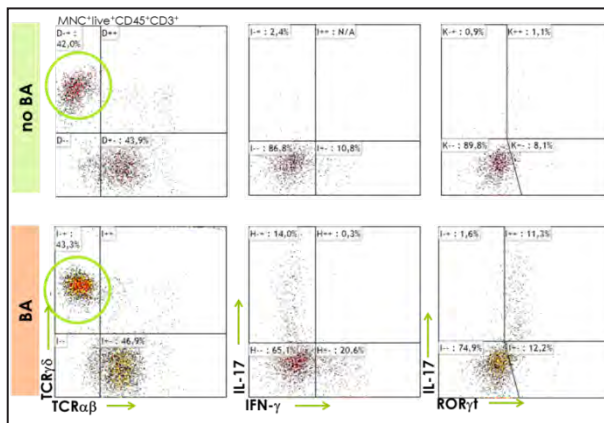


Abb. 1: FACS-Analyse mononukleärer Leberzellen aus 5 Tage alten BALB/c Mäusen mit postpartaler RRV-Infektion. In der oberen Reihe repräsentative Abbildungen von Tieren ohne klinische Krankheitszeichen (RRV+BA). In der unteren Reihe Tiere mit Zeichen einer sich entwickelnden Gallengangatresie (RRV+BA+). Die beiden linken Plots zeigen CD3 positive T-Zellen mit einem hohen Anteil von $\gamma\delta$ T-Zellen im Vergleich zu T $\gamma\delta$ T-Zellen. In der Mitte und rechts ist die Expression von Interleukin-17A, Interferon- γ und ROR γ t in T $\gamma\delta$ T-Zellen abgebildet. In erkrankten Tieren zeigt sich ein deutlicher Anstieg von ROR γ t⁺ IL-17⁺ TCR $\gamma\delta$ T-Zellen.

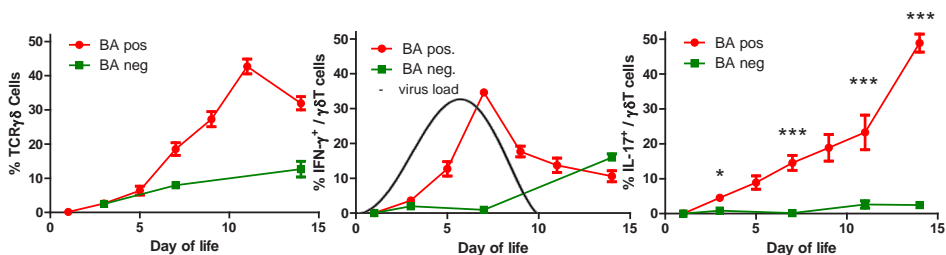


Abb. 2: FACS-Analyse mononukleärer (MNC) Leberzellen in BALB/c Mäusen nach postpartaler RRV-Infektion (rot) oder Kontrolle (grün). Der linke Plot zeigt den prozentualen Anstieg des Anteils von gamma delta T Zellen an den MNC. Der mittlere Plot zeigt die intrazelluläre Interferon- γ -Produktion von CD45+CD3+TCR $\gamma\delta$ + T Zellen, die ein Maximum am 7. Lebenstag aufweist. Die darübergelegte Kurve gibt die mittels real time PCR gemessene Viruslast der Leber an, deren Maximum der Interferon- γ Spitze kurz vorausgeht. Ab dem 10. Lebenstag war kein Virusnachweis mehr möglich. Der rechte Graph zeigt den nahezu exponentiellen Anstieg des Anteils von Interleukin-17 produzierenden T $\gamma\delta$ T-Zellen, die über den gesamten Beobachtungszeitraum (bis zum Tod) der Tiere nachweisbar waren. * p < 0,05, *** p < 0,001. (n = 6).

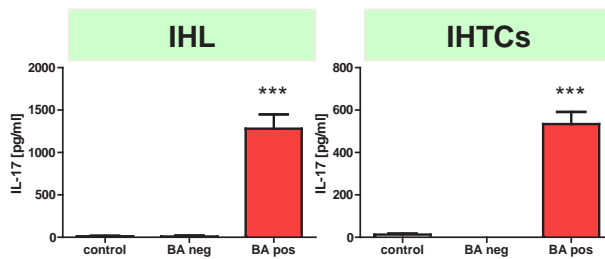


Abb. 3: IL-17 ELISA-Analyse der Überstände von Intrahepatischen Leukozyten (IHL) links und intrahepatischen T Zellen (IHTCs) rechts jeweils aus RRV+BA+ Tieren (rot) im Vergleich zu RRV+BA- Tieren und uninfizierten Kontrollen. 2×10^5 IHL und 1×10^5 MACS isolierter IHTCs wurden durch anti-CD3-Antikörper polyklonal stimuliert und nach dreitägiger Kultur die Überstände mit ELISA auf ihre IL-17 Produktion hin untersucht. Es zeigt sich eine deutlich höhere IL-17 Produktion durch Leukozyten und T Zell aus Tieren mit Gallengangatresie *** $p < 0,001$. ($n = 3$).

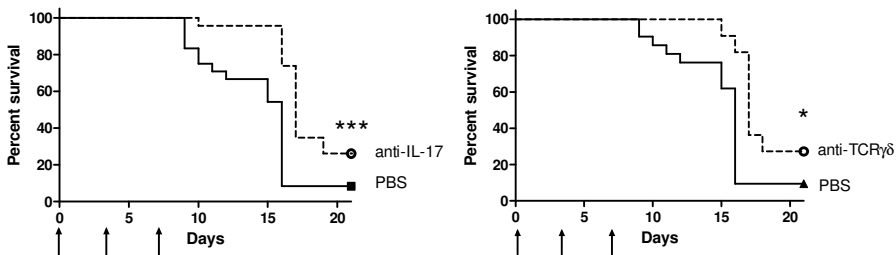


Abb. 4: Neonatale Mäuse wurden mit RRV infiziert und erhielten entweder anti-IL-17 (linker Kaplan-Meyer-Plot, Klon MM17F, 16,7 $\mu\text{g}/\text{Maus}$, $n = 23$), anti-TCR $\gamma \delta$ (rechter Kaplan-Meyer-Plot, Klon GL3 26,8 $\mu\text{g}/\text{Maus}$, $n = 21$) oder PBS ($n = 18$) i.p am 1, 3 und 7. Lebenstag. Die Überlebenskurven zeigen eine signifikante Verbesserung des klinischen Verlaufes in den Behandlungsgruppen. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$.

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Timmermans, JP (MSc, PhD, Dr. h.c.), Laboratory of Cell Biology & Histology/Core Facility Biomedical Microscopic Imaging, Universität Antwerpen; Förderung: Appenroth Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Charakterisierung der altersabhängigen Funktionen der Peritonealmakrophagen bei neonatalen und adulten Mäusen und Makrophagentransfer

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim F. (Dr. med.); Kooperationspartner: Henning, Christian (Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie/MHH; Förderung: DFG

Rolle des Kindlin-1 (KIND1) Gens bei Nekrotisierender Enterocolitis (NEC) und Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen (CED) im Kindesalter

■ Projektleitung: Lacher, Martin (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.), Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene/MHH, Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie/MHH, Reinhard Fässler (Prof. Dr. med.), Max Planck Inst. für Biochemie, Martinsried; Förderung: DFG

Weitere immunologische Aspekte der Gallengangatresie

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klemann, Christian (Dr. med) Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie/MHH; Prinz, Immo (PD Dr.) Inst. für Immunologie/MHH; Förderung: Appenroth Stiftung, HiLF-MHH

Störungen der mikrovaskulären Architektur in der Pathogenese der experimentellen Gallengangatresie

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Timmermans, JP (MSc, PhD, Dr. h.c.), Laboratory of Cell Biology & Histology/Core Facility Biomedical Microscopic Imaging, Universität Antwerpen; Förderung: Appenroth Stiftung

Aufbau eines Internet-gestützten Registers für Patienten mit Gallengangatresie und anderen seltenen neonatalen cholestatischen Erkrankungen - BARD-online

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Verkade, Henkjan (Prof. Dr. med.) Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology, UMCG Groningen/NL; Davenport, Mark (Prof. MD) Department of Pediatric Surgery, King's College, London/UK; Förderung: Appenroth Stiftung

Die komplizierte Ösophagusatresie: Evaluation der in Deutschland angewandten Therapieverfahren und Langzeitresultate

■ Projektleitung: Carmen Dingemann (Dr. med.); Kooperationspartner: Selbsthilfeorganisation für Kinder und Erwachsene mit erkrankter Speiseröhre; Förderung: KEKS, MHH

Neurologische Biomarker in der minimal invasiven Chirurgie bei Kleinkindern

■ Projektleitung: Carmen Dingemann (Dr. med.); Kooperationspartner: W. Alexander Osthaus (PD Dr. med.), Klinik für Anästhesiologie, MHH; Förderung: MHH

Qualitätsparameter in der Therapie der Ösophagusatresie in Deutschland

■ Projektleitung: Lacher, Martin (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Graf von der Schulenburg, J.-Matthias (Prof. Dr.), (Institut für Versicherungsbetriebslehre, Leibniz Universität Hannover und Jochen Blaser, Krankenhausreferent der Techniker Krankenkasse, TK-Landesvertretung Niedersachsen; Förderung: MHH

Prüfung von Thoraxwandstabilisatoren

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Krüger, Marcus (Dr. med.) Klinik für Herz-Thorax- und Transplantations-Chirurgie/MHH; Förderung: MHH

Verbesserung von "Performance and well being" sowie von Organisationsabläufen von/für Chirurgen im Operationsbereich

■ Projektleitung: Carsten Engelmann (Dr. med., Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Prof. Dr. C.Kirschbaum, Biopsychologie TU Dresden Prof. Dr. G. Grote, Arbeits- und Organisationspsychologie ETH Zürich Prof. Dr. S. Geyer, Medizinsoziologie MHH Prof. Dr. Arnold Windeler, TU Berlin; Förderung: MHH

Maternofetaler Mikrochimerismus bei der humanen Gallengangsatresie?

■ Projektleitung: Carsten Engelmann (Dr. med., Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Stuhmann-Spangenberg, Med. Genetik, MHH Prof. Dr. Peter Bader; Immunologie/päd. StammzellTx, Frankfurt/Main; Förderung: MHH

Isotone perioperative Substitution des Basisflüssigkeitsbedarfes bei kinderchirurgischen Patienten mit Vollelektrolytfertiglösung

■ Projektleitung: Carsten Engelmann (Dr. med., Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Prof. Dr. R. Sümpelmann, Anesthesiologie/MHH, Dr. Michael Brackhahn, Kinderklinik Bult; Förderung: MHH

Lebensqualität von Kindern mit anorektalen Malformationen

■ Projektleitung: Lacher, Martin (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Netzwerk für kongenitale urorektale Fehlbildungen - www.cure-net.de. Abt. Klinische Epidemiologie u. Altersforschung, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg; Förderung: MHH

Prospektive Erfassung und Klassifikation von Komplikationen in der Kinderchirurgie

■ Projektleitung: Sethi, M. Valeed A., Lacher, Martin (PD Dr. med.); Förderung: MHH

Originalpublikationen

Berger M., Ure B., Lacher M. Mitomycin C in the therapy of recurrent esophageal strictures: hype or hope?. *Eur.J.Pediatr.Surg.*; 2012;22(2):109-116

Chassin C., Hempel C., Stockinger S., Dupont A., Kübler J. F., Wedemeyer J., Vandewalle A., Hornef M. W. MicroRNA-146a-mediated downregulation of IRAK1 protects mouse and human small intestine against ischemia/reperfusion injury. *EMBO Mol. Med.*; 2012;4(12):1308-1319

Dingemann C., Baumann U., Petersen C., Lentze M. J., Ure B. Ileal exclusion for intractable pruritus in Alagille syndrome. *Eur.J.Pediatr.Surg.*; 2012;22(3):251-253

Dingemann C., Zoeller C., Bataineh Z., Osthaus A., Sümpelmann R., Ure B. Single- and Double-Lung Ventilation in Infants and Children Undergoing Thoracoscopic Lung Resection. *Eur.J.Pediatr.Surg.*; 2013;23(1):48-52

Dingemann C., Zoeller C., Ure B. Thoracoscopic Repair of Oesophageal Atresia: Results of a Selective Approach. *Eur.J.Pediatr.Surg.*; 2013;23(1):14-18

Dingemann J., Laje P., St Peter S. D., Ure B. M. IPEG survey on live case demonstrations in pediatric surgery. *J.Laparoendosc.Adv.Surg.Tech.A.*; 2012;22(7):705-709

Drube J., Schiffer E., Lau E., Petersen C., Kirschstein M., Kemper M. J., Lichtinghagen R., Ure B., Mischak H., Pape L., Ehrich J. H. Urinary proteome analysis to exclude severe vesicoureteral reflux. *Pediatrics*; 2012;129(2):e356-63

Engelmann C., Schneider M., Grote G., Kirschbaum C., Dingemann J., Osthaus A., Ure B. Work Breaks during Minimally Invasive Surgery in Children: Patient Benefits and Surgeon's Perceptions. *Eur.J.Pediatr.Surg.*; 2012;22(6):439-444

Engelmann C., Ure B. Effects of intraoperative breaks on mental and somatic operator fatigue: a randomized clinical trial (*Surg Endosc* 2011;25:12; 1245-1250). *Surg.Endosc.*; 2012;26(12):3704

Gosemann J. H., Kuebler J. F., Pozzobon M., Neunaber C., Hensel J. H., Ghionzoli M., de Coppi P., Ure B. M., Holze G. Activation of regulatory T cells during inflammatory response is not an exclusive property of stem cells. *PLoS One*; 2012;7(4):e35512

Hennig M., Kuebler J. F., Petersen C., Metzelder M. L. General practitioners assessment highlights excellent patient satisfaction following bar removal after Nuss procedure in children and adolescents. *Eur.J.Pediatr.Surg.*; 2012;22(3):222-227

Lacher M., Muensterer O. J., Yannam G. R., Aprahamian C. J., Perger L., Megison M., Yu D. C., Beierle E. A., Anderson S. A., Chen M. K., Harmon C. M. Feasibility of single-incision pediatric endosurgery for treatment of appendicitis in 415 children. *J.Laparoendosc.Adv.Surg.Tech.A.*; 2012;22(6):604-608

Oetzmann von Sochaczewski C., Petersen C., Ure B. M., Osthaus A., Schubert K. P., Becker T., Lehner F., Kuebler J. F. Laparoscopic versus conventional Kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia. *J.Laparoendosc.Adv.Surg.Tech.A.*; 2012;22(4):408-411

Saryyeva A., Nakamura M., Capelle H. H., Krauss J. K. Stereotactic drainage of empyema of the cavum septi pellucidi et vergae. *Stereotact.Funct.Neurosurg.*; 2012;90(1):59-62

Schukfeh N., Al-Gamrah A., Petersen C., Kuebler J. F. Detection of hepatotropic viruses has no impact on the prognosis after Kasai procedure. *J.Pediatr.Surg.*; 2012;47(10):1828-1832

Schukfeh N., Metzelder M. L., Petersen C., Reismann M., Pfister E. D., Ure B. M., Kuebler J. F. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J.Pediatr.Surg.*; 2012;47(3):501-505

Übersichtsarbeiten

Baumann U., Ure B. Biliary atresia. *Clin.Res.Hepatol.Gastroenterol.*; 2012;36(3):257-259

Dingemann C., Ure B. M. Gastroösophageale Refluxkrankheit beim schwer mehrfach behinderten Kind. *Diagnostik und Therapie. Pädiatr Prax*; 2012;78(4):599-607

Dingemann J., Ure B. Imaging and the use of scores for the diagnosis of appendicitis in children. *Eur.J.Pediatr.Surg.*; 2012;22(3):195-200

Petersen C. Biliary atresia: the animal models. *Semin.Pediatr.Surg.*; 2012;21(3):185-191

Abstracts

2012 wurden 16 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bohlen, Gunnar (Dr. med.): Aktivierte Caspase-3 im Serum als neuer Biomarker für die Apoptose in der experimentellen und humanen Gallengangsatresie.

Pöter, Britta (Dr. med.): Qualitätssicherung in der medizinischen humanitären Hilfe: Praxis deutscher Nichtregierungsorganisationen.

Wolters, Mathias (Dr. med.): Fast Track Kinderchirurgie: prospektive Analyse von Fast Track-Konzepten bei 436 Säuglingen und Kindern.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ure, Benno M. (Prof. Dr. med.): European Journal of Pediatric Surgery: Editor in Chief; International Pediatric Endocurgical Group: President Elect; International Pediatric Surgical Research: Board Member; European Association of Pediatric Surgery: Member of Executive Board, Chairman Of the Scientific Office; British Association of Pediatric Surgeons: Council Member.

Petersen, Claus (Prof. Dr. med.): European Biliary Atresia Registry: Head of the program.

Kuebler, Joachim F. (Dr. med.): European Association of Pediatric Surgery: Member of Networking Office.

Patente

Carsten Engelmann (Dr. med. Dr. rer. nat.): Nr. 102012016049.6 "Verfahren und Spezialekatheter zur Durchführung einer endourethralen Vakuum-, Pharmako- und/oder Zelltherapie nach Naht oder Verletzung der Harnröhre" IPC Hauptklasse A 61 M1/00, Nebensklasse A61M25/14 Deutsches Patent und Markenamt 08/2012.

Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Peter Vogt

Tel.: 0511/532-8860 • E-Mail: vogt.peter@mh-hannover.de • www.mhh-phw.de

Forschungsprofil

The basic premise of health care is that the body heals itself.

C. A. Vacanti

Die Forschungsschwerpunkte der Abt. beinhalten die Entwicklung innovativer Lösungen zu experimentellen und klinischen Fragestellungen der Plastischen Chirurgie. Dabei soll eine Steigerung der Heilungskapazität des menschlichen Körpers erreicht werden. Dazu sollen neue therapeutische Konzepte in den Bereichen Wundheilung und Regenerationsmedizin entwickelt und in die Klinik transferiert werden. Hierzu zählen vor allem die Erforschung und Entwicklung biologischer und anorganischer Implantate. Eine wichtige Säule stellt die Forschungsarbeit mit mesenchymalen Stammzellen dar. Ihre Isolation, Charakterisierung und Differenzierung zur effektiven Neuzüchtung von Geweben ist eine wichtige Voraussetzung für neue Zelltherapien im Bereich der Behandlung peripherer Nervendefekte und Defekten von Weich- und Hartgeweben. Hier ist mit der Gewinnung von patienteneigenen Zellen in einzeitigen OP-Verfahren bereits die klinische Nutzung gegeben.

Nationale und internationale Forschungskooperationen sowie eine Vernetzung in großen Forschungsverbänden mit einem breiten interdisziplinären Spektrum erweitern sowohl grundlagenwissenschaftliche als auch klinische Forschungsansätze und tragen zum wissenschaftlichen Gedankenaustausch bei. So sollen im Tissue Engineering durch Erforschung von Wechselwirkungen zwischen Zellen und Matrices neue Möglichkeiten des Gewebeersatzes unter Minimierung der Spendermorbidity entwickelt werden. Dabei soll eine möglichst geringe Belastung des Patienten unter einer Maximierung der Funktionalität und der physiologischen und ästhetischen Gleichwertigkeit erreicht werden. Durch Differenzierung von aus dem Fettgewebe stammenden mesenchymalen Stammzellen entstehen Knochen- und Knorpelgewebe. Schwerpunktmäßig wird die Regeneration von Nerven und Haut als besonderer Problembereich der Plastischen Chirurgie unter Einsatz von zell- und implantatgestützten Therapien erforscht. Methoden zur Präparation und Kultivierung verschiedener Zelltypen sind etabliert und werden zur Induktion und Unterstützung von Heilungsprozessen eingesetzt.

Auch in den Gebieten der Tumorbiologie und der zellulären Signalwege sollen neue Lösungsmöglichkeiten komplexer klinischer Probleme entwickelt werden. Hier steht insbesondere die Untersuchung von Wechselbeziehungen der Zellen untereinander, aber auch zu ihrem Microenvironment im Mittelpunkt und liefert Aufschluss für neue therapeutische Ansätze. So ist die gestörte Regulation der Apoptose in Tumorzellen oder die Rolle, die das Komplementsystem bei Ischämie-Reperfusionsschäden nach Lappentransplantation spielt, von großer Bedeutung für klinische innovative Ansätze einer induktiven Chirurgie.

In den Räumlichkeiten der Spidersilk Laboratories wird das Biomaterial Spinnenseide gewonnen und in translationalen Forschungsansätzen erprobt. Zahlreiche Anwendungstechniken und Medizinprodukte wurden entwickelt und sollen optimiert werden. Das Ambystoma Mexicanum Bioregeneration Center verbindet die Sicherung wichtiger biologischer Ressourcen durch gezielte Zucht mit biomedizinischen Forschungsansätzen. Das zugrunde liegende Prinzip ist dabei die Identifizierung von Wirkmolekülen, die eine Anwendungsmöglichkeit im klinischen Alltag versprechen.

Forschungsprojekte

Zelltransplantation bei traumatischen Rückenmarkserkrankungen und Epilepsien im Hund

Derzeit gibt es keine standardisierten interventionellen Therapien bei Rückenmarksläsionen. Sowohl bei traumatischen oder degenerativ bedingten Läsionen des Rückenmarks als auch bei pharmakoresistenten Epilepsien stellt die Transplantation geeigneter Zellen daher eine intensiv untersuchte Therapiestrategie dar. Ziel ist dabei, verlorengegangene Zellen zu ersetzen, geschädigte Bereiche zu reparieren oder zu schützen, Transmitterungleichgewichte auszugleichen, oder Netzwerke funktionell zu reparieren und so einen therapeutischen Langzeiteffekt zu erreichen. Im hier beschriebenen Projekt werden verschiedene Nerven- oder Gliazellen bzw. ihre Vorläuferzellen hinsichtlich funktioneller Effizienz, Verhalten im Wirtsorganismus (Überleben und Integration) und Einfluss auf das Wirtsgewebe und dessen Regeneration vergleichend untersucht.

Für den Bereich der traumatischen Rückenmarkserkrankungen wurden canine „olfactory ensheathing cells“ (canine OECs) aus der olfaktorischen Mukosa bzw. aus dem Bulbus olfactorius sowie Schwann-Zellen verwendet. Rationaler Hintergrund ist hier, dass diese Zellen multiple neurotrophe Faktoren produzieren, welche die neuronale Vitalität unterstützen, das axonale Wachstum positiv beeinflussen und potentiell Myelin produzieren. OECs können im Vergleich zu Schwann-Zellen gliale Narben im ZNS durchbrechen und vermindern die Anreicherung von Proteoglykanen.

Die Erfahrungen der ersten Förderperiode führten zu einer Annäherung an translationale Transplantationsstrategien im Rahmen der genehmigten Fortsetzungsperiode. Wie geplant erfolgte die standardisierte fokale Läsionsinduktion zur Demyelinisierung im Funiculus dorsalis auf Höhe Th9/Th10 des Rückenmarks immunsupprimierter Ratten durch Mikroinjektion von Ethidiumbromid mit anschließender fokaler Röntgenbestrahlung (Abbildung 1). Diese Läsion führte zu einer kompletten Demyelinisierung und zeigte keine endogene Remyelinisierungstendenz für mindestens sechs bis acht Wochen (Abbildung 1 C), da es durch die o.g. Röntgenbestrahlung zum Zelltod endogener Oligodendrozyten kommt (Franklin et al., 1999). Es erfolgte eine quantitative Berechnung des Läsionsvolumen zur Bestimmung der Defektgröße und zur Qualitätskontrolle. Wir induzierten regelhaft und mit einer konstanten Größe Demyelinisierungsdefekte von $1,77 \pm 0,3 \text{ mm}^3$ im Funiculus dorsalis der adulten 250 g schweren Ratte.



Abbildung 1: Läsionsmodell

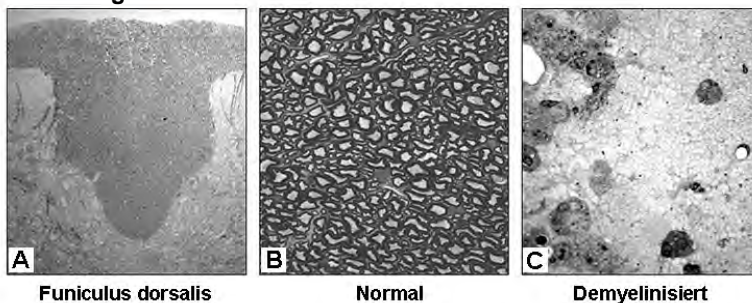


Abb. 1: Läsionsmodell modifiziert nach Lankford et al., 2002

In das longitudinale Zentrum dieser Läsionen wurden Transplantationen von vier verschiedenen Transplantationsgruppen vorgenommen: 1.) hochaufgereinigte OECs vom Bulbus olfactorius (OB-OECs), 2.) hochaufgereinigte OECs von der olfaktorischen Schleimhaut (OM-OECs) und 3.) hochaufgereinigte canine Schwann-Zellen (SCs) sowie 4.) eine Negativkontrollgruppe. Die Zelltransplantationsversuche wurden in zwei unabhängigen Serien wiederholt und verblindet durchgeführt. Die Verwendung der einzelnen glialen Zelltypen in Reinkultur war wesentlicher Gegenstand der Versuche, um Effekte der einzelnen Zellarten direkt in einer Versuchsreihe vergleichen zu können. Die Isolierung und Aufreinigung der Zelltypen erfolgte durch die AG3. Es konnten spezies-spezifische Unterschiede hinsichtlich der Kultivierung, Aufreinigung und phänotypischer Charakterisierung beobachtet werden

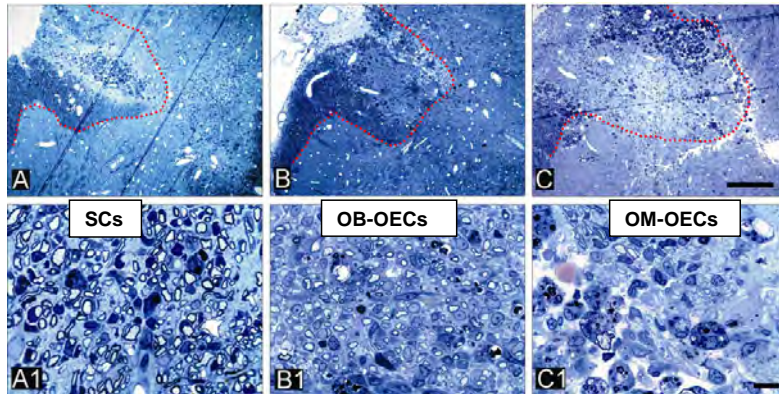


Abb. 2: Remyelinisierung nach Transplantation

Die Transplantation resultierte in allen Zelltransplantationsgruppen (SCs, OB-OECs, OM-OECs) in einer erfolgreichen Remyelinisierung (Abbildung 2 A-C bzw. in der Vergrößerung A1-C1). Intensive Remyelinisierung konnte nach Therapie mit SCs und OB-OECs, und weniger ausgedehnt nach Transplantation von OM-OECs beobachtet werden. Dieser Unterschied konnte im Weiteren auch quantifiziert werden (Abbildung 3).

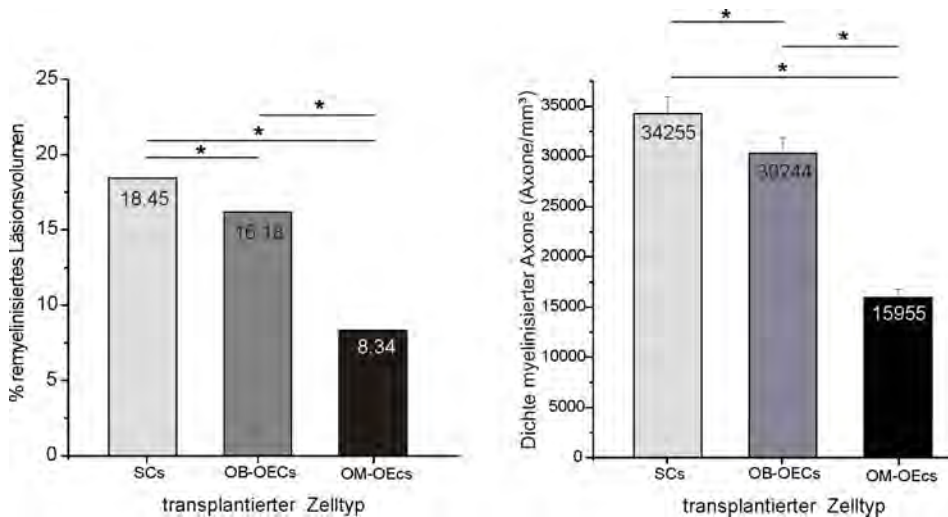


Abb. 3: Quantitative Auswertung der Remyelinisierung

Nach caniner SCs Transplantation erfolgte ein Remyelinisierung von ca. 18% des Läsionsvolumen, bei den OB-OECs von 16% und bei den OM-OECs eine Wiederherstellung von 8%. Weiterhin wurde die Dichte myelinisierte Axone bestimmt. Hier zeigten sich nach SC-Transplantation 34x104 Axone, nach OB-OEC-Transplantation 30x104 und nach OM-OEC-Transplantation ca. 16x104 Axone pro mm³.

Weiterhin konnte beobachtet werden, dass in allen Versuchsgruppen hinsichtlich der Qualität des Myelins nach Transplantation der Zellen in das zentrale Nervensystem charakteristisches peripheres Myelin gebildet wurde. Die Vergrößerungen in Abbildung 4 zeigen große zytoplasmatische Regionen mit großem Nukleus, welche jeweils ein einzelnes Individuelles Axon umgeben, mit extrazellulären Kollagenanreicherungen als Charakteristikum für peripheres Myelin.

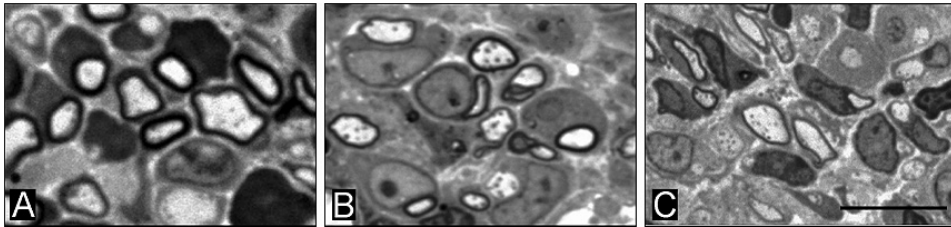


Abb. 4: Charakteristisches peripheres Myelin

Die Berechnung der G-Ratio nach Regeneration zur weiteren qualitativen Beschreibung der Myelindicke im Verhältnis zum Axondurchmesser zeigte in allen drei Versuchsgruppen erhöhte Werte im Vergleich zum Normalwert, allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen, den SCs und den OECs (Abbildung 5).

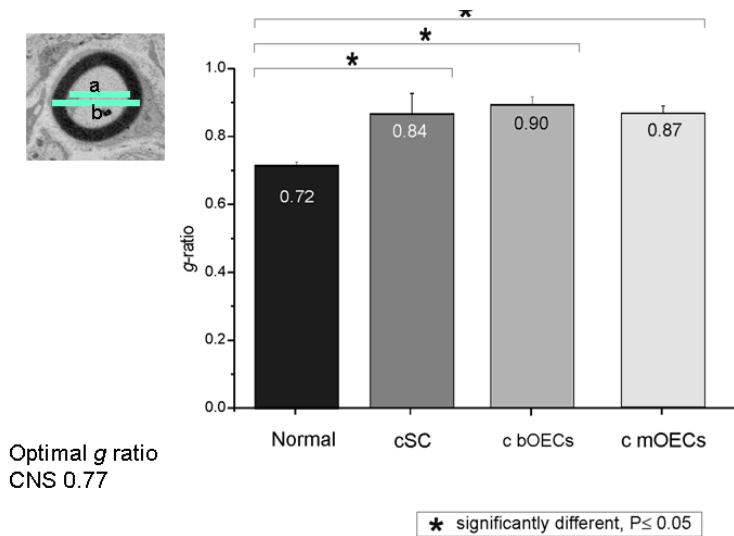


Abb. 5: Bestimmung G-ratio

Zusammenfassend ist zu sagen, dass alle drei Zelltypen den Transplantationsprozess in das demyelinisierte Rückenmark überlebten, in das pathologische Rückenmark integriert wurden und zu einer erfolgreichen Myelinisierung im zentralen Nervensystem führten. Da es sich um eine Läsion ohne endogene Remyelinisierung sowie um hochaufgeklärte Zellkulturen handelte, sind die beobachteten Effekte direkt den transplantierten Zellen zuzuschreiben. Dies klärt definitiv die bisher sehr kontrovers diskutierte Situation, ob olfaktorische Gliazellen endogen Myelin bilden können. Hinsichtlich der Myelinisierungskapazität und des remyelinisierten Volumens kann geschlussfolgert werden,

dass die caninen olfaktorischen Gliazellen vom Bulbus vergleichbare Ergebnisse wie die Schwann-Zellen erzielten, die olfaktorischen Gliazellen aus der Mukosa aber deutlich weniger Myelin produzierten. Bezüglich der Qualität des Myelins bildeten alle untersuchten Zelltypen kompatible Myelindicken entsprechender Qualität, nahezu annähernd zum Normalwert. Die bisherigen Ergebnisse des axonalen Läsionsmodells mit Untersuchung des funktionellen Ergebnisses zeigten hier bessere Resultate in der frühen postläsionalen Phase durch die Mukosa-OECs, welche auf einen erhöhten neuroprotektiven Effekt der olfaktorischen Gliazellen von der Mukosa schließen lassen. Bisherige Studien fokussierten jeweils auf einen einzelnen Zelltyp, ohne Möglichkeit des direkten Vergleiches hinsichtlich der Effektivität. Die Datenlage bezüglich caniner Zellen, gerade bei starken spezies-spezifischen Unterschieden und nicht reinen Zellkulturen, waren unzureichend zur Planung eines möglichen klinischen Transfers zur Therapie. Hinsichtlich der geplanten klinischen Translation der Zelltransplantation zur Therapie beim Hund sind somit entscheidende Fragen der Durchführbarkeit, besonders der Effektivität caniner Zellen zur Remyelinisierung und der Unterstützung axonaler Regeneration, sowie mögliche zu erwartende Ergebnisse beantwortet worden und somit die Grundlagen für den therapeutischen Transfer an den Patienten Hund geschaffen worden.

■ Projektleitung: Radtke, Christine (PD Dr.); Kooperationspartner: Tierärztliche Hochschule im Rahmen der FOR 1103; Förderung: DFG (FOR 1103/RA 1901/1-1 und FOR 1103/GE 1103/7-1)

Weitere Forschungsprojekte

In-situ conjugation of nanoparticles using ultra-short laser ablation in monomer solutions for electrospinning on burn wounds

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.); Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Coger, Vincent (MSc); Kooperationspartner: Barcikowski, Stephan (Prof. Dr.), Universität Duisburg-Essen; Pich, Andrij, (Prof. Dr.) RWTH Aachen; Förderung: DFG/SPP1327

Laserinduzierter Vorwärtstransfer (LIFT) von Biomaterialien zur Herstellung von Hautersatz für Verbrennungspatienten

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Vogt, Peter (Prof. Dr.); Michael, Stefanie (Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: Chichkov, Boris (Prof. Dr.), LZH; Steinhoff, Gustav (Prof. Dr.), Universität Rostock; Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie-Onkologie/MHH; Schambach, Axel (PD Dr. Dr.), Experimentelle Hämatologie/MHH; Förderung: DFG/SFB-TR37, MWK

Mikrofunktionalisierte FG-Implantate

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.); Strauß, Sarah (Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: Dietmar Kracht (Dr.), LZH; Stephan Barcikowski (Prof. Dr.) Universität Duisburg-Essen; Förderung: DFG/SFB-TR37

Characterization of complement activation in cutaneous ischemia-reperfusion (CI/R) injury: the role of MBL and C1q in CI/R, and the mechanism of CI/R related injury

■ Projektleitung: Busche, Marc (PD Dr.); Peck, Claas-Tido (Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: Riedemann, Niels C. (Prof. Dr.), Universitätsklinik Jena; Stahl, Gregory (Ph.D.), Harvard Medical School, Boston, USA; Förderung: DFG

Avascular transplantation of autologous lymph node fragments as an animal model for the treatment of secondary lymphedema: the effects of time point, location and dosage of VEGF-C on the regeneration and reconnection of lymphatics

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr.), Zentrum Anatomie; Hadamitzky, Catarina (Dr.), PHW; Kooperationspartner: Schindewolf, Lia (Dr.), Inst. für Immunomorphologie/TiHo; Büttner, Manuela (Dr.), Inst. für Funktionelle und

Angewandte Anatomie/TiHo; Breves, Gerhard (Prof. Dr.), Physiologisches Inst./TiHo; Förderung: DFG

Effects of lentiviral-induced human dendritic cell immunization on immune reconstitution in a humanized mouse model

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie-Onkologie; Hadamitzky, Catarina (Dr.), PHW; Kooperationspartner: Ingendoh, Alexandra, Hämatologie-Onkologie/MHH; Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie/MHH; Förderung: REBIRTH

Lehrprojekt PolyEurope - Postgraduate Lymphology Training in Europe

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.); Domingos Hadamitzky, Catarina (Dr.); Kooperationspartner: Uni Brescia, Center of Implementation of Research and Clinical Practice, Liverpool School of Tropical Medicine, Inst.o Português de Oncologia, Derby National Trust, ETZ, Sussex and Brighton University, Ärztekammer Niedersachsen; Förderung: EU

Prospektive Multi-Center-Studie der DAM (Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie) zum perioperativen Antikoagulationsregime in der autologen mikrochirurgischen Brustrekonstruktion mittels mikrovaskulärem Abdominallappen

■ Projektleitung: Jokuszies, Andreas (Dr.); Kooperationspartner: Harder, Yves (PD Dr.) Plastische Chirurgie/TUM München; Kneser, Ulrich (Prof. Dr.) Plastische Chirurgie/BG Unfallklinik Ludwigshafen; Förderung: Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie (DAM)

Evaluation eines Konzeptes zur Antitumortherapie durch Expressionsblockade Apoptoseinhibitorischer Proteine durch RNA Interferenz

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr.); Förderung: Arndt-Stiftung

Funktionelle Charakterisierung des antiapoptotischen Proteins LFG

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr.); Kooperationspartner: Hass, Ralf (Prof. Dr.), Gynäkologie/MHH; Förderung: Arndt-Stiftung

Stammzell-besiedelte Spinnenseide als autologer Faszienersatz für Hernienoperationen

■ Projektleitung: Kuhbier, Jörn; Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Translationale Anwendung von Spinnenseide in der peripheren Nervenrekonstruktion

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.), Radtke, Christine (PD Dr.); Förderung: Fritz-Behrens Stiftung

Schwanzregeneration nach Totalamputation - Darstellung des Transcriptoms von Blastemzellen durch serielle Analyse der Genexpression

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Allmeling, Christina; Förderung: Jung Stiftung für Wissenschaft und Forschung

Neovaskularisation in einer 3-dimensionalen Matrix aus Spinnenseide im Chorioallantois-Membran Modell

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Jung Stiftung für Wissenschaft und Forschung

Intravenous transplantation of mesenchymal stem cells to enhance peripheral nerve regeneration

■ Projektleitung: Radtke, Christine (PD Dr.); Förderung: Plus 3 der Boehringer Ingelheim Stiftung

Schule und Forschung - Spinnenseide in der Medizin (Bionik)

■ Projektleitung: Allmeling, Christina; Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ökogarten, IGS Peine; Förderung: Robert-Bosch Stiftung

Spinnenseide als Wundverschluss

■ Projektleitung: Allmeling, Christina; Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kasper, Cornelia (Prof. Dr.), Universität Wien; Waldmann, Karl-Heinz (Prof. Dr.), TiHo; Förderung: TUI Stiftung

In vivo- und in vitro-Untersuchung der Immunogenität von Spinnenseide als natürliches Biomaterial zum Einsatz im Tissue Engineering

■ Projektleitung: Kuhbier, Jörn; Schäfer-Nolte, Franziska; Kooperationspartner: Beckmann, Erik (Dr.) MHH, Kasper, Cornelia (Prof. Dr.), Universität Wien

Controlling the controllers - Untersuchung der Angiogenesekontrolle am Modell der Gliedmaßenregeneration von Amphibien

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Gülke, Eileen; Kooperationspartner: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.), MHH; Förderung: MHH

Hat der frühe Startzeitpunkt des Dangling Einfluss auf das Outcome freier Lappentransplantate zur unteren Extremität? Untersuchung mittels in situ Mikrodialyse im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.); Jokuszies, Andreas (Dr.); Kooperationspartner: Klinische Pharmakologie/MHH; Förderung: MHH

Kokultur von Fett und Keratinocyten

■ Projektleitung: Rennekampff, Hans-Oliver (Prof. Dr.); Lazaridis Andrea; Förderung: partielle Förderung Asklepios Medizintechnik

Evaluation der kutanen Mikrozirkulation unter Applikation vasoaktiver Substanzen

■ Projektleitung: Krämer, Robert (Dr.); Kooperationspartner: Rotter, Robert (Dr.), Universitätsklinik Rostock; Förderung: Pohl Boskamp GmbH

Narbenbehandlung durch transdermale Lasertherapie

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.); Hiller, Michael (Dr.); Förderung: PANTEC Biosolutions

Application of a laser-based sensor for real-time oxygen monitoring in three-dimensional tissue cultures

■ Projektleitung: Weyand, Birgit, (Dr.); Kooperationspartner: Schmäzlin, Elmar; Colibri Photonics GmbH, Postdam, Germany; Israelowitz, Meir; von Schroeder, Herbert; Biomimetics Technologies Inc., Toronto, Canada

Linking cytology with regenerative research and amphibian conservation

■ Projektleitung: Strauß, Sarah (Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: Ziegler, Thomas (PD Dr.), Zooaquarium Köln; Seutnjens, Robert, Zoo-Aquarium Berlin; Vences, Miguel (Prof. Dr.), TU Braunschweig, Miller, Konstantin (Prof. Dr.), Humangenetik, MHH

Die proinflammatorische Serumprotease alpha-1-antitrypsin (AAT) zur Förderung der Regeneration

■ Projektleitung: Radtke, Christine (PD Dr.), Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jankiausciene, Sabina (Prof. Dr.), Pulmonologie/MHH

Einrichtung einer Skin-Bank für Kadaverhaut

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.); Jokuszies, Andreas (Dr.); Branski, Ludwik; Kooperationspartner: Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation mbH

Der Alkoholmarker Carbohydrat-defizientes Transferrin bei Schwerbrandverletzten

■ Projektleitung: Sorg, Heiko (Dr.)

Originalpublikationen

- An Y, Reimers K, Allmeling C, Liu J, Lazaridis A, Vogt PM. Validation of differential gene expression in muscle engineered from rat groin adipose tissue by quantitative real-time PCR. *Biochem Biophys Res Commun*; 2012;421(4):736-742
- Bucan V, Mandel K, Bertram C, Lazaridis A, Reimers K, Park-Simon TW, Vogt PM, Hass R. LEF-1 regulates proliferation and MMP-7 transcription in breast cancer cells. *Genes Cells*; 2012;17(7):559-567
- Ennker IC, Ennker J. Komplikationen nach Sternotomie-eine interdisziplinäre Herausforderung. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*; 2012;1:Doc18
- Ennker IC, Ennker J. Management of sterno-mediastinitis. *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia*; 2012;4(4):233-241
- Ennker IC, Robicsek F, Vogt P. Results and complications of plastic reconstruction in postoperative wound healing disorders in the sternum region. *GMS German plastic, reconstructive and aesthetic surgery - burn and hand surgery*; 2012;(2)DOC08
- Ennker J, Albert A, Ennker IC. Stentless aortic valves. Current aspects. *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia*; 2012;4(2):77-82
- Ennker J, Ennker IC. Coronary artery surgery - now and in the next decade. *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia*; 2012;4(4):217-223
- Ennker J, Ennker IC. Gerüstloser Aortenklappenersatz. *Z Herz-Thorax-Gefäßchir*; 2012;DOI: 10.1007/s00398-012-0962-2
- Gebhardt D, Schmid F, Weber F, Heinke M, Ennker IC, Melicherik J, Ismer B. What range of pace-sense-compensation should be provided in biventricular pacing systems for heart failure? *Biomed Tech (Berl)*; 2012;DOI: 10.1515/bmt-2012-4159
- Gohritz A, Dellon LA, Guggenheim M, Spies M, Steiert A, Vogt PM. Otfrid foerster (1873-1941)-self-taught neurosurgeon and innovator of reconstructive peripheral nerve surgery. *J Reconstr Microsurg*; 2013;29(1):33-44
- Henseler H, Vogt P. Objective quantification of subjective parameters in scars by use of a portable stereophotographic system. *Ann Plast Surg*; 2012;69(5):588-9; author reply 589-90
- Herold C, Vogt P, Busche M, Jokuszies A, Park J, Rennekampff HO. Supplementation of fat grafts with adipose-derived regenerative cells in reconstructive surgery. *GMS Ger Plast Reconstr Aesthet Surg*; 2012;2:Doc07
- Hille U, Jentschke M, Soergel P, Heckmann A, Hillemanns P, Vogt P, Breuing KH. Erste Erfahrungen mit azellulärer porciner dermaler Matrix in der rekonstruktiven Brustchirurgie mit Implantaten. *Senologie*; 2012;9(2):106-110
- Israelowitz M, Weyand B, Rizvi S, Vogt PM, Von Schroeder HP. Development of a laminar flow bioreactor by computational fluid dynamics. *J Healthc Eng*; 2012;3(3):455-476
- Janssen I, Reimers K, Allmeling C, Matthes S, Vogt PM, Radtke C. Schwann cell metabolic activity in various short-term holding conditions: implications for improved nerve graft viability. *Int J Otolaryngol*; 2012;2012:742183
- Jeschke MG, Williams FN, Finnerty CC, Rodriguez NA, Kulp GA, Ferrando A, Norbury WB, Suman OE, Kraft R, Branski LK, Al-mousawi AM, Herndon DN. The effect of ketoconazole on post-burn inflammation, hypermetabolism and clinical outcomes. *PLoS One*; 2012;7(5):e35465
- Jokuszies A, Neubert N, Herold C, Vogt PM. Early Start of the Dangling Procedure in Lower Extremity Free Flap Reconstruction does not Affect the Clinical Outcome. *J Reconstr Microsurg*; 2013;29(1):27-32
- Jokuszies A, Radtke C, Herold C, Vaske B, Vogt P. A survey of anticoagulation practice among German speaking microsurgeons - Perioperative management of anticoagulant therapy in free flap surgery. *GMS Ger Plast Reconstr Aesthet Surg*; 2012;2:Doc03
- Koch L, Deiwick A, Schlie S, Michael S, Gruene M, Cogger V, Zychlinski D, Schambach A, Reimers K, Vogt PM, Chichkov B. Skin tissue generation by laser cell printing. *Biotechnol Bioeng*; 2012;109(7):1855-1863
- Kraemer R, Kabbani M, Sorg H, Herold C, Branski L, Vogt PM, Knobloch K. Diabetes and peripheral arterial occlusive disease impair the cutaneous tissue oxygenation in dorsal hand microcirculation of elderly adults: implications for hand rejuvenation. *Dermatol Surg*; 2012;38(7 Pt 2):1136-1142
- Kraemer R, Wuerfel W, Lorenzen J, Busche M, Vogt PM, Knobloch K. Analysis of hereditary and medical risk factors in Achilles tendinopathy and Achilles tendon ruptures: a matched pair analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*; 2012;132(6):847-853
- Kraft R, Herndon DN, Branski LK, Finnerty CC, Leonard KR, Jeschke MG. Optimized fluid management improves outcomes of pediatric burn patients. *J Surg Res*; 2012;DOI: 10.1016/j.jss.2012.05.058
- Kress S, Sieker F, Westenberger P, Weyand B, Kasper C. Analyzing Biomaterials by Nanofocus Computed Tomography: Characterizing Ceramic Biomaterials for Bone Tissue Engineering Applications. *Imaging & Microscopy*; 2012;(3)
- Lavrentieva A, Hatlapatka T, Neumann A, Weyand B, Kasper C. Potential for Osteogenic and Chondrogenic Differentiation of MSC. *Adv Biochem Eng Biotechnol*; 2012;DOI: 10.1007/110_2012_133
- Michael S, Sorg H, Peck CT, Reimers K, Vogt PM. The mouse dorsal skin fold chamber as a means for the analysis of tissue engineered skin. *Burns*; 2013;39(1):82-88
- Mirastshijski U, Sander JT, Weyand B, Rennekampff HO. Rehabilitation of burn patients: An underestimated socio-economic burden. *Burns*; 2013;39(2):262-268

- Nachev P, van 'T Zand DD, Coger V, Wagener P, Reimers K, Vogt PM, Barcikowski S, Pich A. Synthesis of hybrid microgels by coupling of laser ablation and polymerization in aqueous medium. *J Laser Appl*; 2012;24(042012):1-7
- Penna V, Stark GB, Wewetzer K, Radtke C, Lang EM. Comparison of schwann cells and olfactory ensheathing cells for peripheral nerve gap bridging. *Cells Tissues Organs*; 2012;196(6):534-542
- Radtke C, Rennekampff HO, Reimers K, Vogt PM, Kocsis JD. Paracrine loop of keratinocyte proliferation and directed neuritic outgrowth in a neuroepithelial coculture. *Ann Plast Surg*; 2013;70(2):162-167
- Rotter R, Kraemer R, Stratos I, Vogt P, Vollmar B, Mittlmeier T, Knobloch K. Compartmental and muscular response to closed soft tissue injury in rats investigated by oxygen-to-see and intravital fluorescence microscopy. *J Trauma Acute Care Surg*; 2012;73(1):73-79
- Schulze M, Liu T-H, Xie J, Zhang W, Wolf K-H, Callies T, Windhagen H, Marschollek M. Unobtrusive ambulatory estimation of knee joint angles during walking using gyroscope and accelerometer data - A preliminary evaluation study. *Proc - IEEE-EMBS Int Conf Biomed Health Informatics: Global Grand Chall Health Informatics, BHI*; 2012;559-562
- Sommer T, Buettner M, Bruns F, Breves G, Hadamitzky C, Pabst R. Improved Regeneration of Autologous Transplanted Lymph Node Fragments by VEGF-C Treatment. *Anat Rec (Hoboken)*; 2012;295(5):786-791
- Sommer T, Meier M, Bruns F, Pabst R, Breves G, Hadamitzky C. Quantification of Lymphedema in a Rat Model by 3D-Active Contour Segmentation by Magnetic Resonance Imaging. *Lymphat Res Biol*; 2012;10(1):25-29
- Sorg H, Knobloch K. Die außerplanmäßige Professur in der Medizin. Wie hat sich das Anforderungsprofil verändert? *Forschung Lehre*; 2012;19(6):482-483
- Sorg H, Knobloch K. Quantitative evaluation of the requirements for the promotion as associate professor at German Medical Faculties. *GMS Z Med Ausbild*; 2012;29(5):Doc69
- Sorg H, Limbourg A, Roushan AH, Küther G, Braunschweig G, Gutenbrunner C, Vogt PM, Rennekampff HO. Verbesserung der Wundheilung durch CO₂-Behandlung: Organisation und Management der Therapie. *Z Wundheilung*; 2012;17(1):23-27
- Sorg H, Mademann A, Lamprecht S, Vogt PM, Knobloch K. Prophylaxe und Behandlung von Dekubitalulzera. Zwischen fünf und 50 Prozent. *Pflege Z*; 2012;65(12):726-729
- Sorg H, Mademann A, Vogt PM, Knobloch K. Dekubitus: erkennen, vorbeugen und behandeln. *Orthopädie-Technik*; 2012;63(2):60-62
- Sorg H, Rennekampff H O, Vogt P M. Verbrennungschirurgie. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date*; 2013;6(06):399-417
- Sorg H, Waizy H, Stukenborg-Colsman C, Vogt PM, Knobloch K. Präoperative Perfusionsuntersuchung vor Sprunggelenkersatzoperationen. *Handchir Mikrochir Plast Chir*; 2012;44(6):360-365
- Steiert A, Reimers K, Burke W, Zapf A, Vogt P. Covalent vectored binding of functional proteins by bifunctional crosslinking at silicone interfaces. *J Biomed Mater Res A*; 2012;100(5):1248-1255
- Strauss S, Dudziak S, Hagemann R, Barcikowski S, Fliess M, Israelowitz M, Kracht D, Kuhbier JW, Radtke C, Reimers K, Vogt PM. Induction of osteogenic differentiation of adipose derived stem cells by microstructured nitinol actuator-mediated mechanical stress. *PLoS One*; 2012;7(12):e51264
- Trelles MA, Mordon SR, Bonanad E, Moreno Moraga J, Heckmann A, Unglaub F, Betrouni N, Leclere FM. Laser-assisted lipolysis in the treatment of gynecomastia: a prospective study in 28 patients. *Lasers Med Sci*; 2013;28(2):375-382
- Wachstein J, Tischer S, Figueiredo C, Limbourg A, Falk C, Immenschuh S, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. HSP70 Enhances Immunosuppressive Function of CD4(+)CD25(+)FoxP3(+) T Regulatory Cells and Cytotoxicity in CD4(+)CD25(-) T Cells. *PLoS One*; 2012;7(12):e51747
- Weyand B, Kasper C, Israelowitz M, Gille C, von Schroeder HP, Reimers K, Vogt PM. A Differential Pressure Laminar Flow Reactor Supports Osteogenic Differentiation and Extracellular Matrix Formation from Adipose Mesenchymal Stem Cells in a Macroporous Ceramic Scaffold. *BioRes Open Access*; 2012;1(3):145-156
- Weyand B, Vogt PM. Potential of Mesenchymal Stem Cell Applications in Plastic and Reconstructive Surgery. *Adv Biochem Eng Biotechnol*; 2012;DOI: 10.1007/10_2012_162
- Zhang Y, Li W, Ou L, Wang W, Delyagina E, Lux C, Sorg H, Riehemann K, Steinhoff G, Ma N. Targeted delivery of human VEGF gene via complexes of magnetic nanoparticle-adenoviral vectors enhanced cardiac regeneration. *PLoS One*; 2012;7(7):e39490

Übersichtsarbeiten

- Branski LK, Rennekampff HO, Vogt PM. Therapie von hypertrophen Narben und Keloiden. Ein Update. *Chirurg*; 2012;83(9):831-4, quiz 845-6
- Jokuszies A, Herold C, Niederbichler AD, Vogt PM. Anticoagulative strategies in reconstructive surgery-clinical significance and applicability. *Ger Med Sci*; 2012;10:Doc01
- Knobloch K, Vogt PM. High-energy focussed extracorporeal shockwave therapy reduces pain in plantar fibromatosis (Ledderhose's disease). *BMC Res Notes*; 2012;5(1):542
- Radtke C, Kocsis JD. Peripheral nerve injuries and transplantation of olfactory ensheathing cells for axonal regeneration and remyelination: fact or fiction? *Int J Mol Sci*; 2012;13(10):12911-12924
- Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res*; 2012;49(1):35-43
- Sorg H, Betzler C, Rennekampff HO, Vogt PM. Verbrennungen. *Unfallchirurg*; 2012;115(7):635-648
- Sorg H, Harder Y, Krueger C, Reimers K, Vogt PM. The Nonhematopoietic Effects of Erythropoietin in Skin Regeneration and Repair: From Basic Research to Clinical Use. *Med Res Rev*; 2012;DOI: 10.1002/med.21259

Yoon U, Knobloch K. Assessment of reporting quality of conference abstracts in sports injury prevention according to CONSORT and STROBE criteria and their subsequent publication rate as full papers. *BMC Med Res Methodol*; 2012;12:47-2288-12-47

Buchbeiträge, Monografien

Branski LK, Dibildox M, Shahrokhi S, Jeschke MG. Treatment of burns - established and novel technology. In: Jeschke MG, Kamholz LP, Sjöberg F, Wolf SE Handbook of burns. Wien u.a.: Springer Wien, 2012. S. 311-324

Israelowitz M, Weyand B, Rizvi SWH, Gille C, von Schroeder HP. Protein Modelling and Surface Folding by Limiting the Degrees of Freedom. In: Geris L Computational Modeling in Tissue Engineering. Heidelberg: Springer Berlin, 2013. S. 19-45 (Studies in Mechanobiology, Tissue Engineering and Biomaterials; 10)

Mirastachijski U, Jokuszies A, Vogt P. Skin wound healing: repair biology, wound, and scar treatment. In: Gurtner GC Principles. 3rd Ed. London u.a.: Elsevier Saunders, 2013. S. 267-296 (Plastic surgery)

Vogt P, Niederbichler AD, Jokuszies A. Electrical injury: reconstructive problems. In: Herndon DN Total Burn Care. 4th Edition Philadelphia, Pa.: Saunders, 2012. S. 441-448

Abstracts

2012 wurden 87 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Herold, Christian (PD Dr. med.): Vitalitätsuntersuchungen und Volumenerhalt bei der autologen Fetttransplantation.

Promotionen

An, Yang (Dr. med.): Large volume vascularized muscle grafts engineered from rat groin adipose tissue in perfusion bioreactor culture.

Arayesh, Anthony (Dr. med.): Retrospektive Untersuchung (1999-2008) zur Letalitätswahrscheinlichkeit bei schwerbrandverletzten Patienten.

Bergmann, Juri (Dr. med.): The effect of amnion-derived cellular cytokine solution on the epithelialization of partial-thickness donor site wounds in normal and streptozotocin-induced diabetic swine.

Welte, Gabriel Simon (Dr. med.): Interleukin-8 derived from local tissue-resident stromal cells promotes tumor cell invasion.

Stipendien

Hadamitzky, Catarina (Dr.): Habilitationsstipendium zum Thema: Autologe Lymphknoten Transplantation in der Behandlung des sekundären Lymphödems.

Wissenschaftspreise

Radtke, Christine (PD Dr.): Von-Langenbeck-Preis der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

Allmeling, Christina: Robert Bosch Preis "Schule trifft Wissenschaft" mit dem Projekt "Schule und Forschung - Spinnenseide in der Medizin (Bionik)".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Vogt, Peter (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeiten: DFG, DGPRÄC und Stiftungen, Norddeutsche Schlichtungsstelle LÄK Niedersachsen, Wilhelm Sander Stiftung Reviewer: Science, Burns, IPRAS, GMS Medical HaMiPla, GMSPRAS, Tissue Engineering Herausgeber: Plastische Chirurgie, GMS - Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery Beirat: Der Chirurg, Unfallchirurg, HaMiPla Associate Editor: European Journal of Trauma and Emergency Surgery, Annals of Burns and Fire Diseases Präsidenschaften: DGPRÄC, DGfW Vizepräsident, Dritter Vizepräsident Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, EBA Vorstand, DGCH Beirat, DGV, DGH Delegate, IPRAS, EURAPS, Fellow der American Association of Plastic Surgeons (ASPS), Vorsitz Stipendien Kommission, Mitglied: Ärztekammer, Niedersachsen - Ethik-Kommission Fachberater: Bundesärztekammer Ethik-Kommission, Medizinische Fakultäten Heidelberg, Bochum.

Reimers, Kerstin (Prof. Dr.): Reviewer: Tissue Engineering, Materials Characterization, Cell Transplantation, Wound Repair Regeneration, FEBS Open Bio, African Journal of Biotechnology, Molecular genetics and genomics, BBA Molecular Cell research, Molecular Biotechnology, PLOS One Gutachter: DFG, AO Research Foundation, Wilhelm Sander Stiftung.

Radtke, Christine (PD Dr.): Reviewer: Brain Research, PLoS One Neuroscience letters, Neuroscience, JoVE Editorial board: GMS German Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery - Burn and Hand Surgery Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Berufsverband Dt. Chirurgen e.V. (BDC), Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Mikrochirurgie - (DAM), Plastic Surgery Research Council (PSRC), European Plastic Surgery Research Council (EPSRC), Society of Neuroscience (SfN), American Burn Society (ABA).

Rennekampff, Oliver (Prof. Dr.): Editorial Board Mitglied: Burns, J Burn Care Research, eplasty, HaMiPla, Annals Plastic Surgery Reviewer: Arch Dermatol Res Gutachter: BMBF Beiratmitglied BMBF Gesundheitsregion REGINA.

Knobloch, Karsten (Prof. Dr.): Editorial Board Member: British Journal of Sports Medicine, Plastic Surgery International, Anaplastology, Current Research, Open Sports Medicine Journal, Air Medical Journal, Sportorthopädie Sporttraumatologie Reviewer: New England Journal of Medicine, The Lancet, The Breast, American Journal of Sports Medicine, Plastic Reconstructive Surgery, Knee Surg Sports Traumatol, Acta Physiologica, Sportverletzung Sportschaden, BMC Musculoskeletal Disorders, American Journal of Cardiology, European Journal of Cardiothoracic Surgery, British Journal of Sports Medicine Gutachter: Sheffield University Charity Trust (UK), Studienstiftung des deutschen Volkes (Auswahlkommission), Studienanfänger der MHH (Auswahlkommission), National Council for Research and Development (Romania), Forschungsfonds der Medizinischen Universität Innsbruck für den Bereich „Composite Tissue Allograft Transplantation“, Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF) Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCh), Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Mikrochirurgie (DAM), American

College of Surgeons (ACS), American Society of Plastic Surgeons (ASPS), Plastic Surgery Research Council (PSRC), American College of Sports Medicine (ACSM), European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy (ESSKA), International Confederation of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgeons (IPRAS), International Society for Medical Shockwave Treatment (ISMST), European Wound Management Association (EWMA), Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. (DGfW), ständiges Mitglied in der Ethikkommission der MHH.

Allmeling, Christina: Reviewer: Journal of Biomedical Material Research A Haltung und Zucht Ambystomatidae Ambystoma Bioregeneration Center nach §11 Mitglied: DGHT.

Branski, Ludwik: Reviewer: Burns, Journal of Burn Care and Reconstruction, Critical Care, Clinics.

Bucan, Vesna (Dr.): Gutachter: Association for International Cancer Research Reviewer: Oncology Journal.

Ennker, Ina Carolin (PD Dr.): Reviewer: The Thoracic and Cardiovascular Surgeon.

Kuhbier, Jörn Wolfram: Reviewer: Cell Proliferation, Journal of Biomedical Materials Research A, International Journal of Molecular Sciences, Advanced Biomaterials, Journal of Biomaterials Science: Polymer Edition.

Sorg, Heiko (Dr.): Reviewer: PNAS, Cells, Immunobiology.

Klinik für Orthopädie (Annastift)

■ Direktor: Prof. Dr. Henning Windhagen

Tel.: 0511/5354-340 • E-Mail: orthopaedie.dka@ddh-gruppe.de • www.diakoniekrankenhaus-annastift.de

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivitäten der Orthopädischen Klinik konzentrieren sich auf die In-vitro- und In-vivo-Gelenkinematik, die computerassistierte Navigation, die Verbesserung und Weiterentwicklung minimalinvasiver Operationstechniken sowie auf die Untersuchungen neuer Implantate und Biomaterialien. Die Orthopädische Klinik ist seit dem Jahr 2003 am Sonderforschungsbereich (SFB) 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ beteiligt. Dieser SFB wurde 2010 für vier weitere Jahre bewilligt. Neben dem SFB 599 konnten umfangreiche Mittel für Forschungsprojekte von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, von verschiedenen öffentlichen Stiftungen sowie Industrieförderungen akquiriert werden.

Die Forschungsabteilung der Orthopädie besteht aus dem Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) und dem Zentrum für klinische Forschung. Im LBB stehen Materialprüfmaschinen, ein Roboter mit serieller Kinematik, Gelenkinematoren, biomechanische In-vivo-/In-vitro-Messsysteme, Präparationsmöglichkeiten sowie Softwareprogramme zur Simulation von In-vivo-Belastungen und zur Erstellung von Knochenmodellen aus CT-Daten zur Verfügung. Das histologische Labor verfügt über umfassende Ausstattungen zur Schnittherstellung/-bearbeitung sowie zur Dokumentation und Auswertung von Hart- und Weichgeweben. Tierversuche werden in Kooperation mit dem Inst. für Tierversuchskunde der MHH sowie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover durchgeführt. Zellbiologische Experimente erfolgen in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig sowie dem Zentrum für Materialforschung und Küstenforschung des Helmholtz-Zentrums Geesthacht.

Die Experimentelle Orthopädie ist interdisziplinär aufgebaut und kooperiert mit der Leibniz Universität Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung sowie der Technischen Universität Braunschweig, der Technischen Universität Dortmund, dem HASYLAB Hamburg, der Harvard-Universität Boston/USA, der North Carolina State University, der University of Cincinnati, der University of Pittsburgh und den Universitäten Leiden und Delft in den Niederlanden.

Im Zentrum für klinische Forschung wird die angewandte klinische Forschung der Orthopädischen Klinik vor allem über klinische Studien realisiert. Diese werden vom Klinischen Studien-Management in Zusammenarbeit mit der Ärzteschaft, der Stabsstelle für Qualitätsmanagement in der klinischen Forschung der MHH und dem Hannover Clinical Trial Center durchgeführt. Die Aufgaben des Klinischen Studien-Managements beinhaltet die Betreuung und Unterstützung der Entwicklung, Planung, Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Klinischen Studien.

Zur Umsetzung der Forschungsziele, wie z.B. Weiterentwicklung der Qualitätsstandards bei der Endoprothesen-Migrationsforschung, stehen die Röntgen-Stereogrammetrische Analyse (RSA) und die Methode der Osteodensitometrie zur Verfügung. Das angegliederte Inst. für Orthopädische Bewegungsdiagnostik (OrthoGO) dokumentiert messtechnisch klinische Ergebnisse der angewandten modernen Orthopädie und orthopädischen Chirurgie.

Die Orthopädische Klinik ist durch die Führung des Querschnittsbereiches Implantatimmunologie am Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie CrossBIT beteiligt.

Forschungsprojekte

Entwicklung von computergestützten Visualisierungsmethoden komplexer Bewegungsabläufe beim Menschen

Als erste Einrichtung der MHH ist das Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) der MHH-Klinik für Orthopädie nun Partner in einem so genannten Marie Curie Initial Training Network (ITN) - einem Förderinstrument der Europäischen Union zur Förderung von innereuropäischer Mobilität. Im ITN werden Promovierende und Post-Docs in einem Netzwerk europäischer Forschungseinrichtungen weitergebildet. Gemeinsame Workshops und Konferenzen, Praktika und eine intensive Zusammenarbeit innerhalb des Netzwerkes fördern Forschungs Kooperationen und die Karriere der Nachwuchswissenschaftler durch exzellente Qualifikationen und Kontakte. Das LBB arbeitet mit sechs anderen Kooperationspartnern wie der Leibniz Universität Hannover sowie Partnern aus der Schweiz, Portugal und Italien zusammen.

Das gemeinsame Forschungsziel ist der so genannte "Multi-Scale-Human" (MSH): Die Forscher entwickeln Daten-, Visualisierungs- und Managementsysteme, die von der Molekularebene über die Zellular-, Gewebe- und Organebene bis hin zur Verhaltensebene des Menschen reichen. Damit sollen zum Beispiel bei Gelenkbeschwerden die Entstehung und der Verlauf von Erkrankungen besser verstanden, Diagnosemöglichkeiten verbessert und neue Behandlungsstrategien entwickelt werden.

Das MultiScaleHuman-Projekt wird durch die EU (ITN - Call: FP7-People-2011-ITN) mit einer Gesamtfördersumme von 3,5 Millionen Euro gefördert, von der für das Labor für Biomechanik und Biomaterialien der Orthopädischen Klinik rund 475.000 Euro entfallen. Es hat die Zielsetzung, eine dreidimensionale Visualisierung der Funktionalität des menschlichen Körpers zu ermöglichen. Beginnend mit dem Abbild des Knies soll dieses dabei dynamisch in unterschiedlichen biologischen Multi-Skalen darstellbar sein und sowohl molekulare und zelluläre Ebenen, als auch Gewebe, Organe und kombinierte Verhaltensreaktionen umfassen. Optional kann die Darstellung eines gesunden und eines pathologischen Knies gewählt werden.

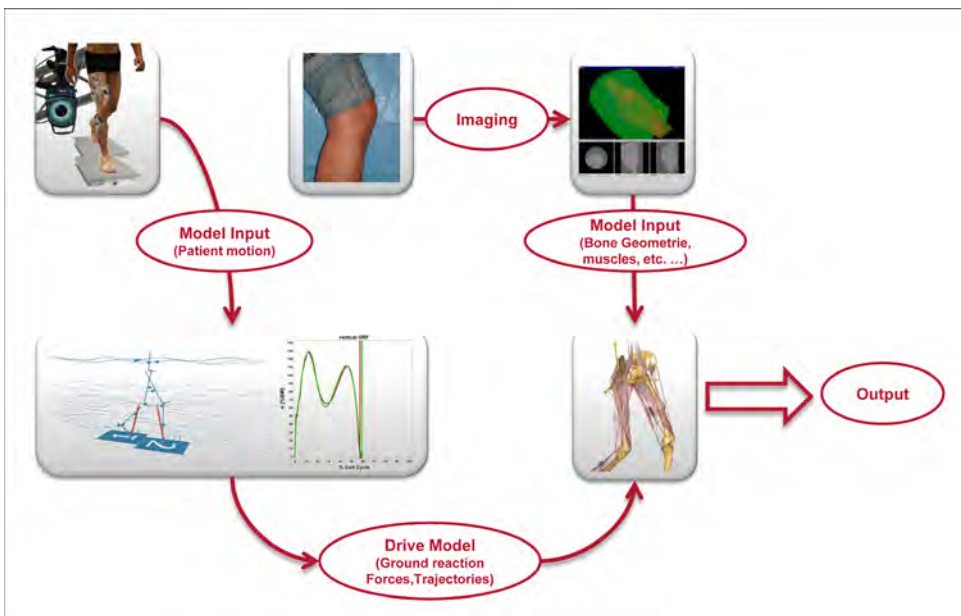


Abb. 1: Schematische Darstellung des Transfers von Bewegungsanalysedaten in ein patientenspezifisches Mehrkörpersimulationsmodell.

Aufgabe des LBB ist es, die komplexen Bewegungsabläufe beim Menschen eingehend zu beleuchten. Diese werden bisher immer noch vereinfacht dargestellt. Das Labor für Biomechanik und Biomaterialien wird computergestützte Visualisierungsmethoden entwickeln, die Bewegungen von Gelenken viel exakter als bisher abbilden. Das Ziel ist eine für den Kliniker präzise Darstellung, woraufhin bessere Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten folgen werden.

Im Versuchsteil des MSH werden gesunde und mit der neuartigen Methode behandelte Knie-Kadaver untersucht und der Einfluss auf die Gelenkbewegungen festgestellt. Die Ergebnisse werden anschließend mit der in-situ-Situation verglichen. Zur Aufnahme der Messwerte des Knies wird sowohl eine spezielle Apparatur zur Simulation der Kniekinematik, als auch ein optisches Messsystem für die Erfassung der Gelenkinematik eingesetzt.

Die im Projektverlauf implementierten Methoden und erhobenen Daten werden innerhalb des MSH zusammengeführt, um eine Mehrkörpersimulation des Knies zu entwickeln, welche eine vollständige Darstellung und Simulation der Funktionalität des Gelenks ermöglicht. Die Forschungshypothese ist, dass die kinematische Analysen in vitro die funktionellen Zusammenhänge im Kniegelenk mit und ohne Prothese genauer beschreiben.

■ Projektleitung: Hurschler Christof (Dr.-Ing.), Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) der Orthopädischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover; Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover sowie Partner aus der Schweiz, Portugal und Italien; Förderung: Europäische Union

Weitere Forschungsprojekte

AIF - Magnesium-Implantat zur Fusion an der HWS

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Hannover, RWTH Aachen; Förderung: AiF

Anatomische Studie ASK Hüfte

■ Projektleitung: Thorey, Fritz (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Biomechanical investigations of the influence of the medial support in proximal humeral fractures - a study with the PHILOS®-plate and the new MuliLoc®-nail in human specimens

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Diakoniekrankenhaus Friederikenstift gGmbH; Förderung: Arbeitsgemeinschaft Osteosynthese - Association for the Study of Internal Fixation (AO Foundation)

Biomechanical properties of the TomoFix™ in conjunction with the Dynamic Locking Screws 5.0mm (DLS) compared to the TomoFix™ medial proximal tibia plate in conjunction with conventional Locking Screws 5.0mm (LS)

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: BG-Unfallklinik Tübingen; Förderung: Arbeitsgemeinschaft Osteosynthese - Association for the Study of Internal Fixation (AO Foundation)

Biomechanische Ausreißversuche von biodegradablen Mg-Interferenzschrauben im Vergleich zu herkömmlichen Polylactid-Schrauben

■ Projektleitung: Ezechieli, Marco (Dr. med.); Kooperationspartner: Syntellix AG, Hannover; Förderung: Industrie

Biomechanische Stabilität der augmentierten Naht des vorderen Kreuzbandes im Vergleich zur Kreuzbandplastik

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Chirurgisch-Traumatologisches Zentrum, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg; Förderung: Industrie

Biomechanische Testung der METHA-Kurzschafthoprothese

■ Projektleitung: Flörkemeier, Thilo (Dr. med.); Förderung: HiLF

Degradable Osteosynthese-Systeme

■ Projektleitung: Waizy, Hazibullah (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Inst. für Kontinuumsmechanik und Inst. für Werkstoffkunde (IW) sowie Inst. für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen der Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP R6)

Design, prozesssichere Herstellung und Einsatzverhalten lasttragender resorbierbarer Großfragment-schrauben aus Magnesium

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Inst. für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen, Leibniz Universität Hannover, Syntellix AG Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP T3)

Die Behandlung der osteochondralen Läsionen des Talus im Stadium 2 und 3, Mikrofrakturierung vs. retrogarder Ausräumung und Auffüllung

■ Projektleitung: Plaaß, Christian (Dr. med.); Förderung: Industrie

Die Behandlung des Hallux valgus mittels Halluxsan Orthese

■ Projektleitung: Plaaß, Christian (Dr. med.); Förderung: Industrie

Einfluss der femoralen Rotation auf die periprothetische Mineralisationsdichte nach Kurzschafthimplantation

■ Projektleitung: Lerch, Matthias (Dr. med.); Förderung: HiLF

Einfluss der Patella-Pro Orthese auf die Patellakinematik

■ Projektleitung: Becher, Christoph (Dr. med.); Kooperationspartner: Otto Bock HealthCare Deutschland GmbH; Förderung: Industrie

Einfluss des operativen Zuganges im Hinblick auf die Knochendichte nach METHA-Kurzschafthoprothese

■ Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Einfluss muskulo-tendinöser Stabilisatoren auf die Luxationsgefahr des Schultergelenkes nach Implantation einer inversen Schultergelenksprothese- DFG-Sachhilfeantrag

■ Projektleitung: Wellmann, Mathias (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Inst. für mechantronische Systeme (imes), Leibniz Universität Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Einfluss propriozeptiver Einlagen auf die Wirbelsäulenstatik bei leichten idiopathischen Skoliosen

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Evaluierung neuer Parameter in der Diagnostik von Protheseninfekten

■ Projektleitung: Becher, Christoph (Dr. med.); Kooperationspartner: Nephrologische Klinik der MHH, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Industrie

Fibrinkleber Evicel in der Knieendoprothetik

■ Projektleitung: Budde, Stefan (Dr. med.); Kooperationspartner: Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Industrie

Hüft-ASK: Vergleich MRT vs. intraoperativer Befund

■ Projektleitung: Budde, Stefan (Dr. med.); Kooperationspartner: Radiologie am Schwarzen Bär, Hannover

Implantate mit variabler Steifigkeit

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover; Laser Zentrum Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D10)

Implantatoberflächen

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Inst. für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D7)

Keramikimplantate

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Inst. für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D4)

meb-GO; Messtechnik-basierte Gangbildoptimierung bei transfemural Amputierten

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: TU Berlin, IKMM, Fachgebiet Medizintechnik; TU Berlin, Inst. für Energie und Automatisierungstechnik, Fachgebiet Regelungssysteme; Rehabtech Research Lab GmbH; Otto Bock HealthCare GmbH; Förderung: BMBF, Innovationspreis Medizintechnik 2010, Fördermodul II (Innovationswettbewerb TRANSFER)

Mg-Verbindungen auf Dauerimplantaten

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Inst. für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover; Inst. für Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP DR1)

MultiScaleHuman - Multi-scale Biological Modalities for Physiological Human Articulation

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Université de Genève (MIRALab, Coordinator, Schweiz); Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG, Schweiz); Universidade do Minho (UMINHO, Portugal); Consiglio Nazionale Delle Ricerche (CNR-IMATI, Italien); Softeco Sismat S.r.l. (Softeco, Italien); Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover (Welfenlab, Deutschland), Inst. für Mensch-Maschine-Kommunikation, FG Graphische Datenverarbeitung; Förderung: EU - Marie Curie Initial Training Networks (ITN) Call: FP7-PEOPLE-2011-ITN

Multizentrische Studie nach HemiCAP an den Femurkondylen

■ Projektleitung: Becher, Christoph (Dr. med.); Förderung: Industrie

Multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von co.don chondrosphere in der Behandlung von Knorpeldefekten

■ Projektleitung: Becher, Christoph (Dr. med.); Förderung: Industrie

Nanos-RSA-Studie

■ Projektleitung: Budde, Stefan (Dr. med.); Förderung: Industrie

Objektive Funktionsanalyse zur Optimierung des Weichteil-Balancings bei der Implantation totaler Knieendoprothesen

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Inst. für mechantronische Systeme (imes), Leibniz Universität Hannover; Förderung: Industrie

Outcome nach LWS-Spondylodese mit und ohne Orthese - eine RSA-Studie

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Paradigm DCI - Biomechanische Untersuchung des DCIs zur BSP und Fusion an der humanen HWS

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Paradigm Spine; Förderung: Industrie

Partial Knee Clinix

■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.); Kooperationspartner: Inst. für Medizinische Informatik der MHH; Förderung: Deutsche Arthroshilfe e.V.

Patientencompliance bei der Anwendung von Orthesen der unteren Extremität

■ Projektleitung: Plaaß, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Technische Universität Berlin; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Prä- und postoperative Bewertung der Meniskustransplantation anhand funktioneller Parameter

■ Projektleitung: von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Gent, Belgien; Förderung: Stiftung

QuReGe - Funktionelle Qualitätssicherung von Regenerativen Gewebeersatzmaterialien für Knorpel und Meniskus

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: EndoLab Mechanical Engineering GmbH TTT GmbH, co.don AG, TETEC AG, Arthro Kinetics AG, Jenpolymers Ltd Orteq, Ltd Hannover (Labor für Biomechanik und Biomaterialien), Eisenberg (AG Experimentelle Rheumatologie), Mannheim (Labor für Biomechanik und experimentelle Orthopädie), München (Zentrum für muskuloskeletale Forschung der TUM), Heidelberg (Division of Experimental Orthopaedics), Aachen (IAM und Orthopädische Klinik); Förderung: BMBF

REFAMAG Offenporige Implantate aus Mg-Fasern

■ Projektleitung: Witte, Frank (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer Inst. IFAM, Dresden; Förderung: BMBF-DLR

Reverse TSA: Influence of glenosphere size and humeral cup on maximal adduction (Notching)

■ Projektleitung: Smith, Tomas (Dr. med.); Förderung: Industrie

RSA-Studie bei Wallis-Spacer

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

RS Mg alloys as biomaterials

■ Projektleitung: Witte, Frank (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Technion, Haifa, Israel; Förderung: German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF)

T2-mapping mit 3-Tesla-MRT nach Mikrofrakturierung am Talus

■ Projektleitung: Becher, Christoph (Dr. med.); Kooperationspartner: Radiologische Praxis am Raschplatz; Förderung: Radiologische Praxis am Raschplatz

Tensiometrische Messungen verschiedener Materialien zur Thoraxwandrekonstruktion

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: HTTG, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: HTTG, Medizinische Hochschule Hannover

TExoPro - Technische Realisierung transkutaner, knochenverankerter Extremitätenprothesen zur Verbesserung der Mobilität und Sicherheit amputierter Patienten

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Zahnärztliche Prothetik, Medizinische Hochschule Hannover; Inst. für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Inst. für Konstruktion Mikro- und Medizintechnik, Industrie; Förderung: BMBF

Totalendoprothesendesign

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Inst. für Umformtechnik und Umformmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D6)

Validierung Partial Knee Clinix

■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.); Kooperationspartner: Peter L. Reichertz Inst. für Medizinische Informatik (PLRI); Förderung: Arthro-Hilfe

Validierung von Tiermodellen für die in vitro-Testung verschiedener Wirbelsäulenimplantate

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.); Förderung: HiLF

Validierungsmessungen im Rahmen des Forschungsvorhabens „Erfassung von Gang- und Laufbewegungsabläufen und gleichzeitige Befundung mit bisher etablierten Methoden unter Berücksichtigung der neu gestellten Anforderungen einer mathematischen Modellierung“

■ Projektleitung: Seehaus, Frank (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Philosophische Fakultät II, Inst. für Medien, Kommunikation & Sport Department Sportwissenschaft, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Fa. Hasomed, Magdeburg; Förderung: AIF

Vergleichende Studie der Behandlung der OCL des Talus mittels Ossoskopie und Mikrofrakturierung

■ Projektleitung: Plaaß, Christian (Dr. med.); Förderung: D.A.F. Forschungsstipendium

Versagensanalyse der femoralen Komponente eines zementfreien Oberflächenersatzes des Hüftgelenkes an humanen Retrievals

■ Projektleitung: Lerch, Matthias (Dr. med.); Kooperationspartner: Dortmunder Initiative zur Rechnerintegrierten Fertigung (RIF) e.V., Dortmund; Förderung: Industrie

VITAS-Studie

■ Projektleitung: Flörkemeier, Thilo (Dr. med.); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Essen; Förderung: Industrie

Originalpublikationen

Arnold H, Stukenborg-Colsman C, Hurschler C, Seehaus F, Bobrowitsch E, Waizy H. Biomechanical in vitro - stability testing on human specimens of a locking plate system against conventional screw fixation of a proximal first metatarsal lateral displacement osteotomy. *Open Orthop J*; 2012;6:133-139

Bartsch I, Willbold E, Yarmolenko S, Witte F. In vivo fluorescence imaging of apoptosis during foreign body response. *Biomaterials*; 2012;33(29):6926-6932

Becher C, Ostermeier S. Biologisch rekonstruktive Therapie des retropatellaren Knorpelschadens. *Orthopädie im Profil*; 2012;(8)8-9

Becher C, Plaaß C, Waizy H, Stukenborg-Colsman C, Thermann H. Therapieoptionen in der Behandlung chondraler und osteochondraler Läsionen am Talus. *Fuss und Sprunggelenk*; 2012;10(2):114-120

Becher C, Plaaß C, Waizy H, Thermann H, Stukenborg-Colsman C. Bildgebende Diagnostik und Klassifikation chondraler und osteochondraler Läsionen am Talus. *Fuss und Sprunggelenk*; 2012;10(2):106-113

Budde S. Sprunggelenksarthrose-Hyaluronsäure ist nicht besser als Kochsalzlosung. *Z Orthop Unfall*; 2012;150(1):12

Budde Stefan, Windhagen Henning, Lerch Matthias, Broese Maximilian, Götte Patric, Thorey Fritz. Clinical and radiological results after implantation of the femoral neck preserving Delfi M hip prosthesis: A case series. *Tech Health Care*; 2012;20(2):85-93

Daentzer D. ACDF vs. ACCF - Zervikale Myelopathie, was tun? *Z Orthop Unfall*; 2012;150(3):243-244

Daniilidis K, Höll S, Gosheger G, Dieckmann R, Martinelli N, Ostermeier S, Tibesku CO. Femoro-tibial kinematics after TKA in fixed- and mobile-bearing knees in the sagittal plane. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 2012;DOI: 10.1007/s00167-012-1986-6

Dziuba D, Meyer-Lindenberg A, Seitz JM, Waizy H, Angrisani N, Reifenrath J. Long-term in vivo degradation behaviour and biocompatibility of the magnesium alloy ZEK100 for use as a biodegradable bone implant. *Acta Biomater*; 2012;DOI: 10.1016/j.actbio.2012.08.028

- Ettinger M, Maslaris A, Kenaway M, Petri M, Krettek C, Jagodzinski M, Liodakis E. A preliminary clinical evaluation of the „greater trochanter-head contact point“ method for the intraoperative torsional control of femoral fractures. *J Orthop Sci*; 2012;17(6):717-721
- Ettinger M, Petri M. Ätiologie und Klassifikation der septischen Koxitis. *Unfallchirurg*; 2012;115(11):967-971
- Ettinger M, Petri M, Guenther D, Liu C, Krusche C, Liodakis E, Albrecht UV, Krettek C, Jagodzinski M. Anatomic double-bundle ACL reconstruction restricts knee extension in knees with hyperextension. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 2012;DOI: 10.1007/s00167-012-2190-4
- Ezechieli M, Berger S, Siebert CH, Miltner O. Injury rates of the German Women's American Football National Team from 2009 to 2011. *Orthop Rev (Pavia)*; 2012;4(3):e28
- Ezechieli M, Dietzek J, Becher C, Ettinger M, Calliess T, Ostermeier S, Windhagen H. The influence of a single-radius-design on the knee stability. *Technol Health Care*; 2012;20(6):527-534
- Floerkemeier S. Tibiakopfeotomie-Können Patienten nach einer HTO wieder Sport treiben? *Z Orthop Unfall*; 2012;150(1):15
- Floerkemeier S, Staubli AE, Schroeter S, Goldhahn S, Lobenhoffer P. Outcome after high tibial open-wedge osteotomy: a retrospective evaluation of 533 patients. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 2013;21(1):170-180
- Floerkemeier T, Hirsch S, Budde S, Radtke K, Thorey F, Windhagen H, von Lewinski G. Bone turnover markers failed to predict the occurrence of osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study. *J Clin Lab Anal*; 2012;26(2):55-60
- Floerkemeier T, Tscheuschner N, Calliess T, Ezechieli M, Floerkemeier S, Budde S, Windhagen H, von Lewinski G. Cementless short stem hip arthroplasty METHA(R) as an encouraging option in adults with osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg*; 2012;132(8):1125-1131
- Floerkemeier T, Witte F, Nellesen J, Thorey F, Windhagen H, Wellmann M. Repetitive recombinant human bone morphogenetic protein 2 injections improve the callus microarchitecture and mechanical stiffness in a sheep model of distraction osteogenesis. *Orthop Rev (Pavia)*; 2012;4(1):e13
- Huehnerschulte TA, Reifenrath J, von Rechenberg B, Dziuba D, Seitz JM, Bormann D, Windhagen H, Meyer-Lindenberg A. In vivo assessment of the host reactions to the biodegradation of the two novel magnesium alloys ZEK100 and AX30 in an animal model. *Biomed Eng Online*; 2012;11:14
- Kauth T, Hopmann C, Kujat B, Bach FW, Welke B, Hurschler C, Kalla K, Daentzer D. Mechanical testing of an absorbable hybrid fusion cage for the cervical spine. *Biomed Tech*; 2012;57(5):353-358
- Lerch M. Verletzungen im Powerlifting - Schluss mit den Vorurteilen. *Z Orthop Unfallchir*; 2012;150(5):460
- Lerch M, Kurtz A, Stukenborg-Colsman C, Nolte I, Weigel N, Bouguecha A, Behrens BA. Bone remodeling after total hip arthroplasty with a short stemmed metaphyseal loading implant: Finite element analysis validated by a prospective DEXA investigation. *J Orthop Res*; 2012;30(11):1822-1829
- Lerch M, Kurtz A, Windhagen H, Bouguecha A, Behrens BA, Wefstaedt P, Stukenborg-Colsman CM. The cementless Bicontact((R)) stem in a prospective dual-energy X-ray absorptiometry study. *Int Orthop*; 2012;36(11):2211-2217
- Lerch M, Stukenborg-Colsman C. Reply to comments on the article: Bone remodelling around the Metha short stem in total hip arthroplasty: a prospective dual-energy X-ray absorptiometry study. *Int Orthop*; 2012;36(3):681-682
- Liu C, Abedian R, Meister R, Haasper C, Hurschler C, Krettek C, von Lewinski G, Jagodzinski M. Influence of perfusion and compression on the proliferation and differentiation of bone mesenchymal stromal cells seeded on polyurethane scaffolds. *Biomaterials*; 2012;33(4):1052-1064
- Matityahu A, Hurschler C, Badenhop M, Stukenborg-Colsman C, Waizy H, Wentz B, Marmor M, Krettek C. Reduction of Pullout Strength Caused by Reinsertion of 3.5-mm Cortical Screws. *J Orthop Trauma*; 2013;27(3):170-176
- Minol JP, Baraki H, Akhyari P, Bagaev E, Suprunov M, Brandes G, Bara C, Hort W, Hurschler C, Sigler M, Haverich A, Hilfiker A, Lichtenberg A. Tracheal cartilage - evaluating the potential of a novel biomaterial for reconstructive cardiovascular procedures. *J Tissue Eng Regen Med*; 2012;DOI: 10.1002/term.1585
- Nüesch C, Huber C, Pagenstert G, von Tscharnar V, Valderrabano V. Muscle activation of patients suffering from asymmetric ankle osteoarthritis during isometric contractions and level walking - A time-frequency analysis. *J Electromyogr Kinesiol*; 2012;22(6):939-946
- Patzer T, Habermeyer P, Hurschler C, Bobrowitsch E, Wellmann M, Kircher J, Schofer MD. The influence of superior labrum anterior to posterior (SLAP) repair on restoring baseline glenohumeral translation and increased biceps loading after simulated SLAP tear and the effectiveness of SLAP repair after long head of biceps tenotomy. *J Shoulder Elbow Surg*; 2012;21(11):1580-1587
- Petri M, Broese M, Simon A, Liodakis E, Ettinger M, Guenther D, Zeichen J, Krettek C, Jagodzinski M, Haasper C. CaReS((R)) (MACT) versus microfracture in treating symptomatic patellofemoral cartilage defects: a retrospective matched-pair analysis. *J Orthop Sci*; 2013;18(1):38-44
- Pfeifer R, Hustedt M, Wesling V, Hurschler C, Olender G, Mach M, Gösling T, Müller CW. Noninvasive induction implant heating: An approach for contactless altering of mechanical properties of shape memory implants. *Med Eng Phys*; 2013;35(1):54-62
- Plaass C. Hüftfrakturen - Transfusionsmanagement nach Hüfteingriffen. *Z Orthop Unfall*; 2012;150(2):134
- Re'em T, Witte F, Willbold E, Ruvinov E, Cohen S. Simultaneous regeneration of articular cartilage and subchondral bone induced by

spatially presented TGF-beta and BMP-4 in a bilayer affinity binding system. *Acta Biomater*; 2012;8(9):3283-3293

Sander K, Rosenbaum D, Böhm H, Layher F, Lindner T, Wegener R, Wolf SI, Seehaus F. Instrumentelle Gang- und Bewegungsanalyse bei muskuloskelettalen Erkrankungen. *Der Orthopäde*; 2012;41(10):802-819

Schulze M, Calliess T, Gietzelt M, Wolf KH, Liu TH, Seehaus F, Bocklage R, Windhagen H, Marschollek M. Development and clinical validation of an unobtrusive ambulatory knee function monitoring system with inertial 9DoF sensors. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS*; 2012;1968-1971

Schwarz M, Hurschler C. Forschung im Netzwerk Muskuloskelettale Biomechanik (MSB-Net). *Orthopäde*; 2012;41(10):800-801

Seehaus F, Olender GD, Kaptein BL, Ostermeier S, Hurschler C. Markerless Roentgen Stereophotogrammetric Analysis for in vivo implant migration measurement using three dimensional surface models to represent bone. *J Biomech*; 2012;45(8):1540-1545

Sorg H, Waizy H, Stukenborg-Colsman C, Vogt PM, Knobloch K. Präoperative Perfusionsuntersuchung vor Sprunggelenkersatzoperationen. *Handchir Mikrochir Plast Chir*; 2012;44(6):360-365

Struck M. Rotatorenmanschettenruptur - Sind Nichtraucher besser dran? *Z Orthop Unfallchir*; 2012;150(3):241

Stukenborg-Colsman CM, von der Haar-Tran A, Windhagen H, Bougouecha A, Wefstaedt P, Lerch M. Bone remodelling around a cementless straight THA stem: a prospective dual-energy X-ray absorptiometry study. *Hip Int*; 2012;22(2):166-171

Thorey F, Budde S, Ettinger M, Albrecht UV, Ezechieli M. Accessibility of extra-articular pathologies of iliopectus tendon and bursitis of greater trochanter in hip arthroscopy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 2012;20(11):2348-2352

Waizy H, Olender G, Mansouri F, Floerkemeier T, Stukenborg-Colsman C. Minimally invasive osteotomy for symptomatic bunionette deformity is not advisable for severe deformities: a critical retrospective analysis of the results. *Foot Ankle Spec*; 2012;5(2):91-96

Waizy H, Weizbauer A, Maibaum M, Witte F, Windhagen H, Lucas A, Denkena B, Meyer-Lindenberg A, Thorey F. Biomechanical characterisation of a degradable magnesium-based (MgCa0.8) screw. *J Mater Sci Mater Med*; 2012;23(3):649-655

Waizy H, Weizbauer A, Modrejewski C, Witte F, Windhagen H, Lucas A, Kieke M, Denkena B, Behrens P, Meyer-Lindenberg A, Bach FW, Thorey F. In vitro corrosion of ZEK100 plates in Hank's Balanced Salt Solution. *Biomed Eng Online*; 2012;11:12

Wehrhahn T, Ettinger M, Petri M, Lioudakis E, Hurschler C, Albrecht UV, Krettek C, Jagodzinski M. Implantatfreie tibiale Fixierung des hinteren Kreuzbandes: Entwicklung und biomechanische Testung. *Unfallchirurg*; 2012;DOI: 10.1007/s00113-012-2167-2

Wellmann M, Smith T. Epidemiologie, Anatomie, Biomechanik und Bildgebung von Akromioklavikulargelenkverletzungen. *Unfallchirurg*; 2012;115(10):867-871

Witte F. Biodegradable Metals as temporary implants: historically from beside to bench and back. *Eur Cell Mater*; 2012;23(Suppl.2):1

Witte F, Kalla K, Meier M. Magnesium corrosion associated gas cavity formation imaged in vivo using MRI. *Eur Cell Mater*; 2012;23(Suppl.2):38

Witte F, Willbold E, Czayka W, Nellesen J, Tillman W. Basic setup for microtomography of biosamples under cryo conditions. *Eur Cell Mater*; 2012;23(Suppl.2):29

Übersichtsarbeiten

Plaaß C, Valderrabano V, Wiewiorski M, Leumann A. Ätiologie und Pathophysiologie der osteochondralen Läsion des Talus. Fuß & Sprunggelenk; 2012;10(2):96-105

Waizy Hazibullah, Seitz Jan-Marten, Reifenrath Janin, Weizbauer Andreas, Bach Friedrich-Wilhelm, Meyer-Lindenberg Andrea, Denkena Berend, Windhagen Henning. Biodegradable magnesium implants for orthopedic applications. *J Mater Sci*; 2013;48(1):39-50

Buchbeiträge, Monografien

Flörkemeier T, Windhagen H, von Lewinski G. Short stem hip arthroplasty in Osteonecrosis of the Femoral Head. In: Bianchi GI, Giordano PC Osteonecrosis Diagnosis, Treatment and Management. Hauppauge NY: Nova Biomedical, 2012. S. 83-94

Abstracts

2012 wurden 87 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.): Biomechanische Analysen zu Bewegungsverhalten und intradiskalen Drücken beim Einsatz arthroplastischer Implantate in der zervikalen Wirbelsäule: Vergleichende Untersuchungen an der Halswirbelsäule des Schafs.

Promotionen

Haar-Tran, Annelene von der (Dr. med.): Verlauf der periprothetischen Knochendichte an zwei unzementierten Hüft-Totalendoprothesen: ein 12 Monats-Follow-up mit der DEXA-Methode.

Rappold, Tomke (Dr. med.): Studie zur Detektion periprothetischer Infektionen mittels Ultraschallbad explantierter Prothesen im Vergleich zu intraoperativen periprothetischen Abstrichen.

Salmoukas, Katharina (Dr. med.): Auswirkungen verschiedener Kapselraffungstechniken auf die Beweglichkeit und hintere Kapseldehnung des Schultergelenks im Vergleich.

Master

Krämer, Manuel (M.Sc.): Integration und experimentelle Optimierung eines Rechenalgorithmus zur Bestimmung der Helical Axes of Motion mit einem optischen Navigationssystem: Anwendungsbeispiel an polysegmentalen Wirbelsäulenpräparaten.

Sukau, Andreas (M.Sc.): Untersuchung des Einflusses von Beckenosteotomien zur Korrektur der Hüft dysplasie bei Kindern und Jugendlichen auf die Gelenkkinetik der Hüfte.

Bachleor

Badenhop, Markus (B.Sc.): Synchronisation einer Hydraulikanlage mit einem 6-Achs-Roboter und optischen Navigationssystem für biomechanische Testungen - Konzeption und technische Realisierung.

Gerdes, Hauke (B.Sc.): Entwicklung einer Applikation in MATLAB zur Auswertung biomechanischer Versuche an polysegmentalen Wirbelsäulenpräparaten.

Wissenschaftspreise

Waizy, Hazibullah (Dr. med.): Erhielt im März 2012 in Dresden von der Deutschen Assoziation für Fuß und Sprunggelenk e.V. (D.A.F) den mit 600 Euro dotierten 2. Posterpreis für die Präsentation „Stress shielding als auslösender Faktor zur Entstehung periprothetischer Zysten nach OSG TEP-Implantation. Eine Numerische Simulation“.

Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.): Erhielt im Dezember 2012 in Stuttgart von der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft e.V. (DWG) den mit 750 Euro dotierten 3. Vortragspreis für das AiF-Projekt „Radiologische und biomechanische Ergebnisse nach Implantation eines bioresorbierbaren zervikalen Bandscheibenersatzes - vorläufige Resultate einer tierexperimentellen Studie im Schafmodell mit einem Magnesium-Polymer-Cage“.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.): Prof. Dr. med. Henning Windhagen, ist Vizepräsident Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC). Er wird damit 2014 Präsident der Gesellschaft. Ausgewiesener Ausbilder für „Minimal-invasive Hüftoperation“ und „Hüft-Navigation“ der Aesculap Academy. Gutachter von Journal of Orthopaedic Research, Clinical Orthopaedics and Related Research CORR, Biomaterials. Wissenschaftliches Beiratsmitglied von Der Orthopäde. Editorial Board Mitglied von Der Orthopäde, Opinion, Zeitschrift für Orthopädie und Traumatologie. Präsident der Association of Orthopaedic Research (AFOR). Gutachter bei der Stipendiumvergabe des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF). Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik (AE).

Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.): Gutachter von Journal of Biomechanics, Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Annals of Biomedical Engineering, Clinical Biomechanics, BMC Muskuloskeletale Disorders, Journal of Rheology, Journal of Orthopaedic Research. Stellvertretender Sprecher: Cluster-Gang-Bewegungsanalyse des Forschungsnetzwerkes Muskuloskeletale Biomechanik (MSB-NET) - Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC).

Witte, Frank (PD Dr. med.): Gutachter von Nature Materials, Biomaterials, Journal Biomedical Materials Research A + B, Acta Biomaterialia, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, Advanced Functional Materials, Advanced Biomaterials, Journal of Orthopaedic Research, Journal of Materials Research, Materials Letters, Journal of Alloys and Compounds, Applied Surface Science, Advanced Engineering Materials. Editorial Board Mitglied von Acta Biomaterialia, Journal of Materials Science and Engineering B, Journal of Biomechanics & Biomedical Science. Special Guest Editor von Acta Biomaterialia und Journal of Materials Science and Engineering

B. Gutachter bei der Vergabe von wissenschaftlichen Projekten bei der International Bone Research Association (IBRA). Gutachter für die Vergabe von internationalen wissenschaftlichen Projekten für die Regierungen von Neuseeland und Israel. Mitglied des Research Committee der International Bone Research Association (IBRA). Vorstandsmitglied der European Young Society for Biomaterials (ESB). Arbeitskreisleiter „Magnesium-BIO-Werkstoffe“ der Deutschen Gesellschaft für Materialkunde (DGM). Global Site Coordinator des NSF-Engineering Research Center for Revolutionizing Metallic Biomaterials. Adjunct Professor for Bioengineering, North Carolina A&T State University, Greensboro, NC, USA. Adjunct Professor for Bioengineering, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

Becher, Christoph (Dr. med.): Gutachter von Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Journal of Biomechanics, Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery (AOTS), Knee Surgery, Sports Traumatology and Arthroscopy (KSSTA), BMC Muskuloskeletale Disorders, Current Orthopaedic Practice, Cartilage, Journal of Orthopaedic Surgery and Research, International Journal of Sports Medicine. Editorial Board Mitglied von Knee Surgery, Sports Traumatology and Arthroscopy (KSSTA). Advisory Board Mitglied von Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery (AOTS).

Budde, Stefan (Dr. med.): Gutachter von Orthopaedic Review.

Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.): Gutachter von International Journal of General Medicine Osteoporose, Journal of Pediatric Surgery, Yonsei Medical Journal, The Open Orthopaedics Journal.

Ettinger, Max (Dr. med.): Gutachter von Experts on Drug Monitoring, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, Orthopedic Research and Reviews.

Flörkemeier, Thilo (Dr. med.): Gutachter von Journal International Orthopaedics.

Lerch, Matthias (Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research, The Open Orthopaedics Journal, International Orthopaedics.

von Lewinski, Gabriela (PD Dr. med.): Gutachter von American Journal Sports Medicine, Knee Surgery Sport Traumatology Arthroscopy (KSSTA), Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Journal of Biomechanics. Ausgewiesene Ausbilderin für „Minimal-invasive Hüftoperation“ und „Hüft-Navigation“ der Aesculap Academy.

Seehaus, Frank (Dr. rer. biol. hum.): Koordinator: Cluster-Gang-Bewegungsanalyse des Forschungsnetzwerkes Muskuloskeletale Biomechanik (MSB-NET) - Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC).

Smith, Tomas (Dr. med.): Ausgewiesener Ausbilder für Schulterendoprothetik des DePuy Inst.es.

Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.): Gutachter von Journal Operative Orthopädie und Traumatologie, Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy (KSSTA). Wissenschaftliche Leitung Operationskurs Sehnenchirurgie - DAF-Zertifikat Fußchirurgie. Wis-

senschaftliche Leitung Operationskurs Primäre Knieendoprothetik und Weichteilbalancing in Kooperation mit Stryker Europe (EMEA).

Waizy, Hazibullah (Dr. med.): Gutachter von Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery, Fuß und Sprunggelenk. Instructor der Deutsche Assoziation für Fuß und Sprunggelenk e.V. (D.A.F).

Wellmann, Mathias (PD Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research, Journal of Arthroscopy and Related Research.

Klinik für Unfallchirurgie

■ Direktor: Krettek, Christian, Prof. Dr., FRACS

Tel.: 0511/532-2050 • E-Mail: Krettek.Christian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/unfallchirurgie.de

Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Unfallchirurgischen Klinik ist durch die Schwerpunkte Polytrauma-, Schock und Sepsisforschung, computerassistierte Chirurgie mit Robotik, Tissue Engineering (TE), Biomechanik sowie Forschung an speziellen Fragestellungen der operativen Versorgung im Bereich Sporttraumatologie, Wirbelsäulenchirurgie, Becken- und Oberschenkelverletzungen, Tumorchirurgie und Rheuma- und Handchirurgie gekennzeichnet.

Die Polytrauma-, Schock- und Sepsisforschung evaluiert sowohl in diversen Tiermodellen aber auch klinisch die Relevanz unterschiedlicher Parameter des Immunsystems und der genetischen Prädisposition für systemische Komplikationen nach Polytrauma und hämorrhagischem Schock. In etablierten Tiermodellen von Sepsis, hämorrhagischem Schock und Polytrauma werden Grundlagen der Pathophysiologie und der Bedeutung solch klinisch zu evaluierenden Faktoren des angeborenen Immunsystems erforscht. Ebenso werden Therapiestrategien erarbeitet und überprüft.

Die Arbeitsgruppe computerassistierte Chirurgie und Robotik implementiert Verfahren zur verbesserten intraoperativen Bildgebung mit navigations- und robotikgestützten Verfahren in den chirurgischen Alltag und beschäftigt sich mit robotergesteuerten Frakturpositionen und erhöht damit die Präzision des Eingriffes. Standardeingriffe wie Operationen an der Wirbelsäule und am Becken, Osteotomien mit Achskorrekturen und Frakturversorgung langer Röhrenknochen und die Endoprothetik des Kniegelenkes werden routinemäßig navigiert durchgeführt.

Die Arbeitsgruppe Tissue Engineering beschäftigt sich mit dem Einsatz mesenchymaler Stammzellen zur Generierung von Matrices, die in der Überbrückung knöcherner Defekte und zur Rekonstruktion von Bändern und Sehnen herangezogen werden sollen. Die optimierten Konstrukte werden in vivo im Klein- und Großtiermodell getestet und 2007 bereits erstmalig beim Menschen für die Rekonstruktion der Femurkondylen verwendet.

Die Arbeitsgruppen Biomechanik, Sporttraumatologie, Wirbelsäulenverletzungen, Becken- und Hüftverletzungen, Knochentumoren und Rheuma- und Handchirurgie sowie Fußchirurgie widmen sich spezifischen klinischen und experimentellen Fragestellungen der operativen Versorgung von Verletzungen in den jeweiligen Teilgebieten der orthopädischen Unfallchirurgie.

Die Unfallchirurgische Klinik hat national wie international in vielen hier angeführten Forschungsprojekten eine führende Stellung eingenommen und weist somit ein Spektrum auf, das den gesamten Forschungsbereich der Unfallchirurgie inkl. begleitender Forschungsgebiete wie Schock und Sepsis abdeckt.

Forschungsprojekte

Einfluss des Repositionsmanövers auf die Knochenheilung bei Femurschaftfrakturen. Quantitative Analyse mithilfe einer robotergesteuerten Femurreposition im Rattenmodell

Frakturen gehören zu den häufigsten Begleitverletzungen beim polytraumatisierten Patienten. Laut Literatur erleiden bis zu 90% der Mehrfachverletzten eine oder mehrere Frakturen der Extremitäten, wovon Brüche des Femurschaftes die häufigsten Verletzungen der langen Röhrenknochen darstellen. Grundsätzlich werden zwei Arten der Versorgung von Femurschaftfrakturen bei polytraumatisierten Patienten unterschieden: Early total care (ETC) und Damage Control Orthopaedics (DCO). Die Entscheidung, welches dieser Verfahren zum Einsatz kommt, hängt im Wesentlichen vom Gesundheitszustand des Patienten und dessen Begleitverletzungen in der Initialphase nach dem Trauma ab.

Hämodynamisch und respiratorisch stabile Patienten können nach dem ETC Konzept bereits initial mittels definitiver Versorgung z.B. mittels intramedullärer Nagelung des Femur, therapiert werden, wohingegen instabile Polytraumata nach dem DCO-Konzept initial mittels temporärer Stabilisierung (z.B. Fixateur externe) versorgt werden sollten. Bei beiden Versorgungsprinzipien spielen der Zeitpunkt und die Dauer der Operation eine wesentliche Rolle. Letztere wird zu großen Anteilen durch die Schwierigkeiten einer manuell durchzuführenden Reposition bestimmt. Trotz zunehmender Technologisierung mit verbesserter Visualisierung der Frakturen mittels radiologischem Bildwandler oder mobilen CT Geräten sowie stetiger Verbesserung der Implantate, verbleibt auch heute noch eine hohe Komplikationsrate nach operativen Eingriffen bei Femurfrakturen. Problematisch erweist sich hierbei insbesondere die Repositionskontrolle für die Rotation. Darüber hinaus hat eine Frakturpositionierung durch das induzierte Weichteiltrauma immer eine systemische Entzündungsantwort des Immunsystems zur Folge, was eine zusätzliche Belastung für den Patienten bedeutet. Man weiß, dass die verspätete Stabilisierung von Schaftfrakturen mit einer erhöhten Komplikationsrate aufgrund systemischer Inflammation einhergeht. Hieraus kann eine Kaskade an Organschäden resultieren, das sog. SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), welches u. a. akutes Lungen-, Nieren- und Leberversagen beinhaltet. Hierbei wird eine intensivmedizinische Therapie erforderlich; bei schweren Verläufen kann es bis zum Tode führen. Der Grad der systemisch inflammatorischen Antwort des menschlichen Organismus kann anhand einiger biochemischer Marker quantifiziert werden. Dies ist insbesondere dann interessant, wenn die Schwere einer Schädigung und deren Konsequenzen eingeschätzt werden sollen. Es macht dabei keinen Unterschied, ob die Schädigung durch eine elektive Operation oder durch ein akzidentelles Trauma herbeigeführt wurde. Dem Zytokin Interleukin-6 (IL-6) wird eine zentrale Rolle bei der Bestimmung sowohl der Verletzungs- als auch der operationsbedingten Schädigungen zugesprochen. Es wurde nachgewiesen, dass der Anstieg der IL-6-Konzentration im Patientenserum direkt mit der Schwere der lokalen Weichteil- und Knochenschädigung korreliert. Denkbar ist eine gesteigerte Aktivierung der Kaskade durch einen iatrogenen Gewebsschaden bei wiederholten oder brüskten Repositionsmanövern. Speziell ältere Patienten oder Mehrfachverletzte könnten durch eine Aktivierung einem erhöhten Risiko an postoperativen Komplikationen ausgesetzt sein. In der Altersgruppe der über 65-jährigen Patienten besteht aufgrund der Vielzahl der Komorbiditäten eine hohe Komplikationsrate, so liegt die Inzidenz von Komplikationen aufgrund von Fehlstellungen und ausbleibender Heilung und damit einhergehenden Reoperationen zwischen 4% und 28%. Dies führt zu erhöhter Pflegebedürftigkeit und Immobilität, was letztendlich in einer erhöhten Morbidität und Mortalität resultiert. Letztere wird bei Patienten über 65 Jahren mit Femurfrakturen nach Trauma auch heute noch mit bis zu 25% angegeben. Lediglich 29% der Patienten erzielen innerhalb des ersten Jahres eine volle soziale Wiedereingliederung. Gerade bei Patienten in höherem Lebensalter dürfte darüber hinaus eine hohe Dunkelziffer bezüglich aufgetretener Komplikationen bestehen, da diese häufig keiner Reoperation zugeführt werden. Auch hier ist davon auszugehen, dass die Art der Reposition einer Femurfraktur maßgeblich das klinische Outcome beeinflusst.

Bisher ist unbekannt, in welchem Umfang derartige Repositionsmanöver Einfluss auf die lokale als auch systemische Inflammationskaskade haben und somit das Outcome für Patienten postoperativ beeinflussen können. Quantitative Analysen existieren in der Literatur bisher nicht und wurden anhand des unten genannten Rattenmodells erstmals ermittelt.

Die Versuche wurden an CD-Ratten (Charles River, Sulzfeld, Deutschland) durchgeführt. Zunächst erfolgte eine Kombinationsnarkose mit Ketamin und Domitor. Nach Überprüfung der Narkosetiefe durch Schmerzreiz wurde den Tieren ein modifizierter Fixateur externe in das rechte Femur implantiert (Abbildung 1).

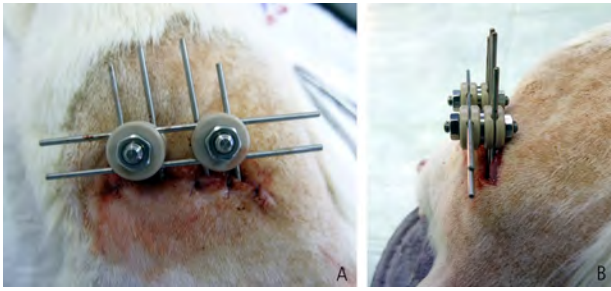


Abb. 1: Linkes Femur mit anliegendem Fixateur externe (a: ap Ansicht, b: seitliche Ansicht)

Anschließend erfolgte bei angelegtem Fixateur externe eine Miniosteotomie des Femur mittels Gigli Säge auf Höhe der Schaftmitte. Die korrekte Lage der Pins sowie der durchgeführten Osteotomie wurde sowohl im Situs als auch mittels Bildwandler überprüft (Abbildung 2).

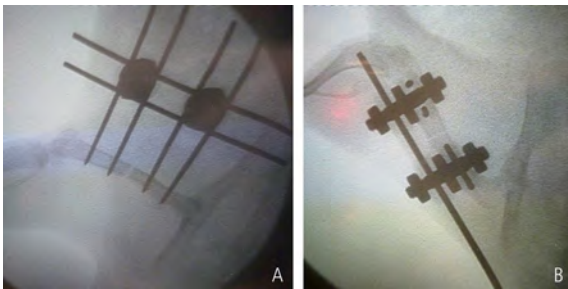


Abb. 2: Bildwandlerkontrolle nach Fixateur externe Anlage und durchgeführter Osteotomie am linken Femur (a: laterale Ansicht, b: ap Ansicht).

Nach schichtweisem Wundverschluss wurde den Tieren eine Regenerationszeit von sieben Tagen postoperativ eingerichtet, um den Einfluss der Operation auf serologische Parameter weitestgehend zu minimieren. Die Repositionsversuche erfolgten anschließend erneut in Narkose. Hierfür wurde ein Konnektor am distalen Teil des Fixateur mit dem Roboter verbunden. Die proximalen Fixateur Pins wurden an einer Haltevorrichtung am Tisch befestigt. Bei entferntem Verbindungsstab des Fixateur externe war es somit möglich, eine Bewegung des distalen Fragments gegenüber dem proximalen zielgerichtet durchzuführen (Abbildung 3).

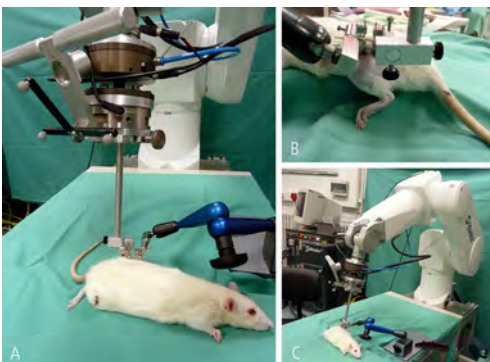


Abb. 3: Anbringen des Roboterarmes für das Repositionsmanöver

Die bei der Reposition auftretenden Kräfte wurden mit einem Drehmoment-Sensor aufgezeichnet. Neben einer Vergleichsgruppe ohne Bewegung der Fragmente zueinander konnten mithilfe des Roboters nun zwei verschiedene Gruppen der Reposition generiert werden. Eine Gruppe mit direkter Reposition, in der nach Dislokation durch den Roboter auf direktem Wege wieder die Ausgangspose angefahren wurde und eine Gruppe mit prolongierter Reposition. Das Ausmaß der herbeigeführten Dislokation betrug hierbei eine Schaftbreite des Femurs. Die endgültige Fixierung der Fraktur nach erfolgter Reposition erfolgte durch die Wiederanlage der horizontalen Verbindungsstangen am Fixateur externe.

Zur Beurteilung der systemischen Belastung wurden im Blut der Ratten die Konzentrationen von verschiedenen Zytokinen vor Reposition (0 Std., Tier in Narkose) und 6 Stunden nach Reposition durch Punktion der Schwanzvene (wachses, fixiertes Tier) entnommen. Die Tiere wurden 24 Stunden postoperativ nach Einleitung einer ausreichend tiefen Narkose euthanasiert, das Blut durch kardiale Punktion entnommen und anschließend die Analyse der Zytokine mittels FACS und ELISA durchgeführt.

Durch die o.g. Studie konnte erstmals eine quantitative Untersuchung des Repositionsvorganges an langen Röhrenknochen hinsichtlich der auftretenden inflammatorischen Zytokine erfolgen. Es zeigte sich, dass das proinflammatorische Zytokin Interleukin 6 nach Reposition (6 und 24 Std.) signifikant bei prolongierter Reposition im Vergleich zu den einfachen Repositions- und den Kontrolltieren erhöht war. Gleichzeitig war das antiinflammatorische Zytokin Interleukin 10 in der prolongierten Repositionsgruppe signifikant erniedrigt. Das bei der Reposition aufgetretene Weichteiltrauma ist ebenfalls Gegenstand der Untersuchung, hier laufen die Auswertungen derzeit noch. Erste makroskopische Bilder scheinen die Vermutung zu stützen, dass durch die repetitive Reposition das Weichteiltrauma und damit einhergehende Muskelnekrosen erhöht sind [Abbildung 4].

In Folgeversuchen soll nun der Einfluss des Repositionsvorganges auf die Frakturheilung bei Femurfrakturen in einem

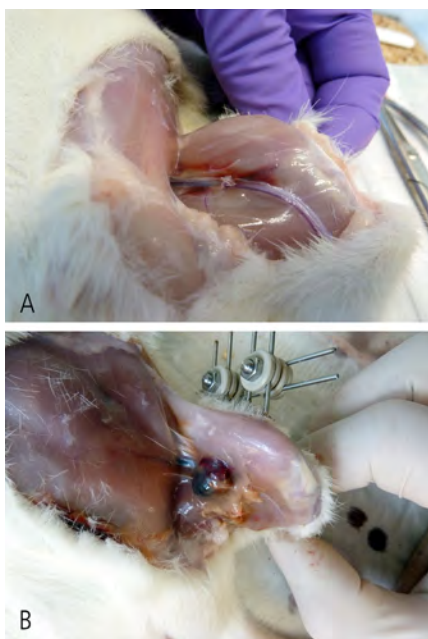


Abb. 4: a: Weichteilschaden nach einfacher Reposition, b: Hämatombildung nach prolongierter Reposition.

standardisiertem Tiermodell untersucht werden. Sollte sich eine bessere Knochenheilung nach schonender Reposition durch einen Roboter zeigen, ergeben sich hierdurch neue klinische Anwendungsbereiche der Roboter- und Computer-assistierten Chirurgie, um das operative Ergebnis zu optimieren. So könnte die schonende Reposition mit Hilfe eines Roboters die Knochenheilung durch Verringerung des Repositionstraumas verbessern, die Anzahl der Revisionseingriffe durch eine bessere Reposition der Frakturenden reduzieren und die systemische Entzündungsreaktion insbesondere beim Polytrauma vermindern. Alle Faktoren könnten zu einem verbesserten Outcome des Patienten beitragen.

■ Projektleitung: Haas, Philipp (Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal, Ralph (Dr. Ing.), TU Braunschweig, Sehmisch, S. (PD Dr. med.) Universitätsklinik Göttingen; Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Entwicklung einer intraprothetischen Schraubenverankerung zur Versorgung periprothetischer Frakturen und Weiterentwicklung der Prothesenbohrmaschine mit dem Ziel der Marktreife.

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr. med.); Kooperationspartner: Bach, F. -W. (Prof. Dr. Ing.) Institut für Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG, Industrie

Klinisch vergleichende Nachuntersuchung nach versorgter periprothetischer Femurfraktur sowie nach elektiver Hüft-Totalendoprothese.

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr. med.), Petri, Maximilian (Dr. med.)

CT-Analyse: Was passiert mit dem Hinterkantenfragment nach Berstungsfraktur?

■ Projektleitung: Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.)

Identifikation von Fehllagen bei transpedikulärer Schraubenplatzierung

■ Projektleitung: Hüfner, Tobias (Prof. Dr. med.)

Das konventionell-radiologische Röntgen der HWS bei Nicht-Polytraumata

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (Dr. med.)

Beeinflussung der Knochenheilung durch Implantate mit variabler Steifigkeit auf Basis von Formgedächtnislegierungen: Untersuchung der Steifigkeitsänderung und deren Auswirkung auf die Frakturheilung durch kontaktfreie elektromagnetische Induktion im Schafsmodell.

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (Dr. med.); Kooperationspartner: Hurschler, Christoph (PD) Annastift, Pfeifer, R., Laserzentrum Hannover; Förderung: DFG

Möglichkeiten der Wirbelkörperreposition und Patientenoutcome durch Radiofrequenz-Kyphoplastie

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (Dr. med.); Förderung: DFINE

Biomechanik und klinisches Outcome nach lumbopelviner Stabilisierung bei Sakrumausbruchsverletzung

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (Dr. med.)

Langzeitergebnisse des Repositionsergebnisses nach operativer Versorgung thorakolumbalen Wirbelkörperfrakturen

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (Dr. med.)

Wirbelsäulenverletzungen im Straßenverkehr

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (Dr. med.); Kooperationspartner: Otte, Dietmar (Prof. Dipl. Ing.) Verkehrsunfallforschung MHH; Förderung: Bundesanstalt für Straßenwesen (BAST)

Verletzungen „besonderer“ Verkehrsteilnehmer im Straßenverkehr

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (Dr. med.); Kooperationspartner: Otte, Dietmar (Prof. Dipl. Ing.)
Verkehrsunfallforschung MHH; Förderung: Bundesanstalt für Straßenwesen (BAST)

Biomechanische Untersuchungen zur tibiokalkanearen Fixation

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (PD Dr. med.), Krettek Christian (Prof. Dr. med); Kooperationspartner: M. v. Rheinbaben,
Anatomisches Institut MHH

Biomechanische Untersuchungen zur Primärstabilität von Fingermittegelenkarthrosen

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (PD Dr. med.)

Sozioökonomische Folgen der Kalkaneusfraktur

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (PD Dr. med.)

Prospektiv randomisierte Studie zur Therapie von MHK V-Frakturen kons. vs. Op

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (PD Dr. med.)

Antomische Analyse der Strecksehnenvarianten an der Hand

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (PD Dr. med.)

Klinische und radiologische Ergebnisse nach radioskapulärer Arthrorese

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (PD Dr. med.)

Klinische und radiologische Ergebnisse nach Handgelenkarthrodese

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (PD Dr. med.)

Klinische Ergebnisse und Patientenzufriedenheit nach Dehnungslappenplastik

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (PD Dr. med.)

Kraftmessung der Hand. Vergleich von JAMAR-Dynamometer mit dem Martin-Vigorimeter

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (PD Dr. med.)

Enhanced migration of human bone marrow stromal cells in CaReS1S® after matrix modification

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Förderung: Industrie

Spectrometric evaluation of the influence of stem cell seeding in the treatment of osteochondral lesions in a mini-pig model

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.), Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med); Kooperationspartner: Andraea, A. (Dr.) - MedImplant GmbH

Untersuchung der Verankerungsfestigkeit von Kunstknorpelimplantaten

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.), Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med); Förderung: Industrie

Untersuchung einer Zementaugmentation von Kunstknorpelimplantaten

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.), Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Industrie

Biometrisches Modell zur Optimierung der Maße eines SaluCartilage-Zylinders in der Behandlung des Knorpeldefekts an der medialen Femurkondyle

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.), Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.)

Bimechanische Untersuchung der Folgen der HTO auf das Sprunggelenk

■ Projektleitung: Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Westphal, Ralph (Dr. ing.), TU Braunschweig;
Förderung: Robert-Mathys Institut

Denervation der Patella während der Knieendoprothetik - Eine Möglichkeit vorderen Knieschmerz zu reduzieren?

■ Projektleitung: Lioudakis, Emmanouil (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Brand, Jürgen (Prof. Dr. med), Praxis Grand/Dyck/Schulz, Uelzen; Förderung: Endostiftung

Verbesserte Therapie von Knochendefekten durch Einsatz induzierter pluripotenter Stammzellen zur Erzeugung mesenchymaler Zelltypen

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.), Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ulrich, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Förderung: DFG

Die Bedeutung der entzündungsabhängigen Phosphorylierung der ubiquitären Transkriptionsfaktoren E12/E47 durch TGF-beta aktivierte Kinase-1 (TAK1) für Gewebeentwicklungsprozesse

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.), Noack, Sandra (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF MHH 2011

Charakterisierung von humanen mesenchymalen Stammzellen aus Knochenmark

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.), Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: Studienstiftung des Deutschen Volkes; Promotionsförderung für Luisa M. Schäck (Dipl.-Biochem.); Traumastiftung

Biohybrid-Implantate

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Warnecke, Athanasia (Dr. med.), Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde; Boris Chichkov (Prof. Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V. und Leibniz Universität Hannover; Gerhard Gross (PD Dr. rer. nat.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI); Förderung: SFB 599

Press-Fit Rekonstruktion des VKB mittels Quadriceps- oder Beugesehen

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Institut für Sportmedizin; Förderung: Wolf Stiftung

In-vivo Kultivierung von osteochondralen Konstrukten

■ Projektleitung: Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Tanja, (Dr. med.) Tierärztliche Hochschule; Förderung: Industrie

Proximale Humerusfrakturen und Rotatorenmanschettenrupturen

■ Projektleitung: Meller, Rupert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Biostatistik

Die arthroskopische Latarjet Prozedur. Biomechanische Analyse und Vorstellung eines neues Klassifikationssystemes.

■ Projektleitung: Meller, Rupert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Biometrie, Institut für angewandte Anatomie; Förderung: Industrie

Navigation in der Schulterendoprothetik.

■ Projektleitung: Meller, Rupert (PD Dr. med.)

Einfluss der selektiven IL-6-Blockade auf die posttraumatische Inflammation in einem murinen Polytrauma-Modell

■ Projektleitung: Mommsen, Phillip (Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

Einfluss der akzidentellen Hypothermie auf das Outcome beim Schwerverletzten mit Schädel-Hirn-Trauma und Thoraxtrauma

■ Projektleitung: Mommsen, Phillip (Dr. med.)

Korrelation zwischen Unfallmechanismus und Verletzungsschwere polytraumatisierter Patienten in der Luftrettung

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Otte, Dietmar (Prof. Dipl. Ing.)
Verkehrsunfallforschung MHH

Antibiotikatherapieregime bei offenen Frakturen unter der Nutzung bakteriologischer VAC-Abstriche

■ Projektleitung: Mommsen, Phillip (Dr. med.), Hildebrand, Frank (Prof. Dr. med.)

Einfluss einer Trauma-Hämorrhagie auf die Differenzierung von Osteoprogenitorzellen in einem murinen Trauma-Modell

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung (HilF)

Einfluss von Finasterid auf die posttraumatische Immunantwort nach Trauma-Hämorrhagie

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.)

Vergleichende klinische Nachuntersuchung von Patienten mit Hüftprothesen nach Acetabulumfraktur und bei Coxarthrose

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (Dr. med.), Hildebrand, Frank (Prof. Dr. med.)

Proliferation und Differenzierung humaner stromaler Knochenmarks-Stammzellen (hBMSC) und Stimulation der Angiogenese unter Einfluß von Makrophagen-aktivierendem Lipopeptid 2 (MALP-2)

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (Dr. med.), Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Grote, Karsten (PD Dr. med.), Kardiologie & Angiologie MHH Kokemüller, Horst (PD Dr. med.), MKG-Chirurgie MHH

Behandlung osteochondraler Defekte im Kniegelenk mittels Knochenspan und Chondroide

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (Dr. med.); Kooperationspartner: von Falck (Dr. med.), Radiologisches Institut MHH

Vergleich des Outcomes von operativ versorgten AC-Gelenksverletzungen Rockwood III - V: Single-Row Tight Rope Verfahren vs. K-Draht Spickung des Acromioclaviculargelenkes (ACG)

■ Projektleitung: Meller, Rupert (PD Dr. med.)

Korrelation zwischen Unfallmechanismus und Verletzungsschwere polytraumatisierter Patienten in der Luftrettung

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Otte, Dietmar (Prof. Dipl. Ing.)
Verkehrsunfallforschung MHH

Korrelation zwischen präklinischer Einschätzung der Verletzungsschwere polytraumatisierter Patienten durch RTH Notarzt und klinisch bestimmtem ISS

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (PD Dr. med.)

Traumata im Breitenreitsport: Verletzungsmuster nach Sturz vom und Umgang mit dem Pferd

■ Projektleitung: Mommsen, Phillip (Dr. med.)

Effekt von Traumanetzwerken auf die Patientencharakteristik - werden wirklich schwerer verletzte Patienten verlegt?

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (PD Dr. med.)

Einfluss des Geschlechts auf das Outcome polytraumatisierter Patienten mit schwerem Thoraxtrauma

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (PD Dr. med.)

Präklinischer Einsatz eines Sonographiegerätes zur Diagnostik des Pneumothorax in der Luftrettung

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (PD Dr. med.)

Einfluss der Distraction auf die Operations- und Durchleuchtungszeit bei liegendem Fixateur externe

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (PD Dr. med.)

Originalpublikationen

Andruszkow H, Frink M, Frömke C, Matityahu A, Zeckey C, Mommsen P, Suntardjo S, Krettek C, Hildebrand F. Tip apex distance, hip screw placement, and neck shaft angle as potential risk factors for cut-out failure of hip screws after surgical treatment of intertrochanteric fractures. *Int Orthop*; 2012;36(11):2347-2354

Andruszkow H, Liodakis E, Lefering R, Krettek C, Hildebrand F, Haasper C, Trauma Registry of DGU. Knee injuries in severe trauma patients: a trauma registry study in 3.458 patients. *J Trauma Manag Outcomes*; 2012;6(1):7-2897-6-7

Brand S, Otte D, Mueller CW, Petri M, Haas P, Stuebig T, Krettek C, Haasper C. Injury patterns of seniors in traffic accidents: A technical and medical analysis. *World J Orthop*; 2012;3(9):151-155

Brand S, Otte D, Petri M, Müller C, Stübig T, Krettek C, Haasper C. Bicyclist-bicyclist crashes-a medical and technical crash analysis. *Traffic Inj Prev*; 2013;14(1):56-60

Brand S, Petri M, Haas P, Krettek C, Haasper C. Hybrid and electric low-noise cars cause an increase in traffic accidents involving vulnerable road users in urban areas. *Int J Inj Contr Saf Promot*; 2012;DOI: 10.1080/17457300.2012.733714

Citak M, O'Loughlin PF, Citak M, Suero EM, Bosscher MR, Musahl V, Pearle AD. Influence of the valgus force during knee flexion in neutral rotation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 2012;20(8):1571-1574

Citak M, Suero EM, Citak M, Dunbar NJ, Branch SH, Conditt MA, Banks SA, Pearle AD. Unicompartmental knee arthroplasty: Is robotic technology more accurate than conventional technique? *Knee*; 2012;DOI: 10.1016/j.knee.2012.11.001

Dirhold BM, Citak M, Al-Khateeb H, Haasper C, Kendoff D, Krettek C, Citak M. Current state of computer-assisted trauma surgery. *Curr Rev Musculoskelet Med*; 2012;5(3):184-191

Ettinger M, Maslaris A, Kenaway M, Petri M, Krettek C, Jagodzinski M, Liodakis E. A preliminary clinical evaluation of the „greater trochanter-head contact point“ method for the intraoperative torsional control of femoral fractures. *J Orthop Sci*; 2012;17(6):717-721

Ettinger M, Petri M. Ätiologie und Klassifikation der septischen Koxitis. *Unfallchirurg*; 2012;115(11):967-971

Flemming A, Meyne S, Hildebrand F, Koppert W, Krettek C, Adams HA. Das Programm ComPaS© - Erfassung und Zuweisung von Behandlungskapazitäten im Großschadens- und Katastrophenfall. *Anästhesiol Intensivmed*; 2012;53(3):130-142

Frink M, Flohe S, van Griensven M, Mommsen P, Hildebrand F. Facts and fiction: the impact of hypothermia on molecular mechanisms

following major challenge. *Mediators Inflamm*; 2012;2012:762840

Gaulke R, Krettek C. Die septische Koxitis des Erwachsenen: Ätiologie, Diagnostik, Operationsindikation und Operationstechnik der offenen Hüftgelenkrevison. *Unfallchirurg*; 2012;115(11):977-981

Gaulke R, Oszwald M, Liodakis E, Stüber V, Bachmann S, Krettek C. Comparative biomechanical analysis of two techniques of radiolunate plate-fusion: oblique screw vs. parallel screws. *Technol Health Care*; 2012;20(3):225-232

Hawi N, Haentjes J, Suero EM, Liodakis E, Krettek C, Stübig T, Hüfner T, Citak M. Navigated femoral shaft fracture treatment: current status. *Technol Health Care*; 2012;20(1):65-71

Hawi N, Kabbani AR, O'Loughlin P, Krettek C, Citak M, Liodakis E. Intraoperative measurement of femoral antetorsion using the anterior cortical angle method: a novel use for smartphones. *Int J Med Robot*; 2013;9(1):29-35

Hawi N, Liodakis E, O'Loughlin PF, Kabbani AR, Stüber V, Petri M, Stübig T, Krettek C, Citak M. Progress towards intra-operative measurement of femoral antetorsion. *Technol Health Care*; 2012;20(1):57-63

Hildebrand F, Weuster M, Mommsen P, Mohr J, Frohlich M, Witte I, Keibl C, Ruchholtz S, Seekamp A, Pape HC, Flohe S, van Griensven M. A Combined Trauma Model of Chest and Abdominal Trauma With Hemorrhagic Shock-Description of a New Porcine Model. *Shock*; 2012;38(6):664-670

Hüfner T, Citak M, Imrecke J, Krettek C, Stübig T. Handling moderner Bildgebung in einem Hightech-Operationssaal. *Unfallchirurg*; 2012;115(3):220-225

Javdan M, Zarezadeh A, Gaulke R, Eshaghi MA, Shemshaki H. Unicameral bone cyst of the scaphoid: a report of two cases. *J Orthop Surg (Hong Kong)*; 2012;20(2):239-242

Krettek C, Müller C, Meller R, Jagodzinski M, Hildebrand F, Gaulke R. Ist eine routinemässige Implantatentfernung nach unfallchirurgischen Eingriffen sinnvoll? *Unfallchirurg*; 2012;115(4):315-322

Lafosse L, Boyle S, Kordasiewicz B, Guttierrez-Arramberi M, Fritsch B, Meller R. Arthroscopic arthrolysis for recalcitrant frozen shoulder: a lateral approach. *Arthroscopy*; 2012;28(7):916-923

Liodakis E, Macke C, Kenaway M, Krettek C. Mini-navigator: a new system for navigated deformity corrections. *Int J Med Robot*; 2012;8(3):319-326

Meller R, Krettek C. Frakturen der lateralen Klavikula und des Akromions. *Unfallchirurg*; 2012;115(10):879-886

- Mommsen P, Barkhausen T, Zeckey C, Andruszkow H, Krettek C, Neunaber C. Effects of trauma-hemorrhage and IL-6 deficiency on splenic immune function in a murine trauma model. *Mediators Inflamm*; 2012;2012:186709
- Mommsen P, Bradt N, Zeckey C, Andruszkow H, Petri M, Frink M, Hildebrand F, Krettek C, Probst C. Comparison of helicopter and ground emergency medical service: a retrospective analysis of a German rescue helicopter base. *Technol Health Care*; 2012;20(1):49-56
- Petri M, Broese M, Simon A, Liodakis E, Ettinger M, Guenther D, Zeichen J, Krettek C, Jagodzinski M, Haasper C. CaReS((R)) (MACT) versus microfracture in treating symptomatic patellofemoral cartilage defects: a retrospective matched-pair analysis. *J Orthop Sci*; 2013;18(1):38-44
- Petri M, Friedrich L, Hildebrand F, Mommsen P, Brand S, Hubrich V, Middeke S, Krettek C, Zeckey C. Simulator training: reducing risk in helicopter rescue. *Air Med J*; 2012;31(3):117-123
- Petri M, Krettek C, Jagodzinski M. Evidenzbasierte Indikationsstellung bei Patellaluxation. *Unfallchirurg*; 2012;115(5):387-391
- Petri M, Liodakis E, Hofmeister M, Despang FJ, Maier M, Balcarek P, Voigt C, Haasper C, Zeichen J, Stengel D, Krettek C, Frosch KH, Lill H, Jagodzinski M. Operative vs conservative treatment of traumatic patellar dislocation: results of a prospective randomized controlled clinical trial. *Arch Orthop Trauma Surg*; 2013;133(2):209-213
- Petri M, Omar M, Horstmann H, Brand S, Krettek C. Eighteen-year follow-up after rotationplasty for a grade IIIC open fracture of the distal femur. *Arch Orthop Trauma Surg*; 2013;133(3):351-355
- Petri M, von Falck C, Broese M, Liodakis E, Balcarek P, Niemeyer P, Hofmeister M, Krettek C, Voigt C, Haasper C, Zeichen J, Frosch KH, Lill H, Jagodzinski M. Influence of rupture patterns of the medial patellofemoral ligament (MPFL) on the outcome after operative treatment of traumatic patellar dislocation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 2013;21(3):683-689
- Pfeifer R, Hustedt M, Wesling V, Hurschler C, Olender G, Mach M, Gössling T, Müller CW. Noninvasive induction implant heating: An approach for contactless altering of mechanical properties of shape memory implants. *Med Eng Phys*; 2013;35(1):54-62
- Stübig T, Brand S, Zeckey C, Beltran MJ, Otte D, Krettek C, Haasper C. Thoracic injuries sustained by severely injured front-seat passengers and drivers: injury patterns and their relationship to crash characteristics. *Int J Inj Contr Saf Promot*; 2012;DOI: 10.1080/17457300.2012.724692
- Stübig T, Petri M, Zeckey C, Brand S, Müller C, Otte D, Krettek C, Haasper C. Alcohol intoxication in road traffic accidents leads to higher impact speed difference, higher ISS and MAIS, and higher preclinical mortality. *Alcohol*; 2012;46(7):681-686
- Stübig T, Zeckey C, Min W, Citak M, Krettek C, Hüfner T, Gaulke R. Development of a WLAN-based real time localization system for patient tracking in a Level I Trauma center. *Technol Health Care*; 2012;20(4):317-327
- Suero EM, Citak M, Lo D, Krych AJ, Craig EV, Pearle AD. Use of a custom alignment guide to improve glenoid component position in total shoulder arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 2012;DOI: 10.1007/s00167-012-2177-1
- Tan XX, Clement ND, Frink M, Hildebrand F, Krettek C, Probst C. Pre-hospital trauma care: A comparison of two healthcare systems. *Indian J Crit Care Med*; 2012;16(1):22-27
- Trentzsch H, Huber-Wagner S, Hildebrand F, Kanz KG, Faist E, Piltz S, Lefering R, TraumaRegistry DGU. Hypothermia for prediction of death in severely injured blunt trauma patients. *Shock*; 2012;37(2):131-139
- Warnecke A, Sasse S, Wenzel GI, Hoffmann A, Gross G, Paasche G, Scheper V, Reich U, Esser KH, Lenarz T, Stöver T, Wissel K. Stable release of BDNF from the fibroblast cell line NIH3T3 grown on silicone elastomers enhances survival of spiral ganglion cells in vitro and in vivo. *Hear Res*; 2012;289(1-2):86-97
- Zeckey C, Mommsen P, Krettek C, Hildebrand F. What's new in emergencies trauma and shock? Studying outcome in traumatic spinal fractures. *J Emerg Trauma Shock*; 2012;5(4):277-278

Übersichtsarbeiten

Adams HA, Flemming A, Hildebrand F, Tecklenburg A, Koppert W, Krettek C, Bornscheuer A, Gebel U, Göllner O, Hobbie E, Hoepfer M, Köhlein T, Lamprecht T, Palmaers Th, Reiffen HP, Richter U, Stichternath J, Stoll M, Toussaint M, Weiß R, Ziemke F. Der Notfallplan des Krankenhauses. *Anästhesiol Intensivmed*; 2012;53(2):62-81

Andruszkow H, Frink M, Zeckey C, Krettek C, Hildebrand F, Mommsen P. Merits and capabilities of helicopter emergency medical service (HEMS) in traumatized patients. *Technol Health Care*; 2012;20(5):435-444

Hildebrand F, Flohe S, Leenen L, van Griensven M, Frink M. Post-traumatic immune response and its modulation. *Mediators Inflamm*; 2012;2012:731563

Buchbeiträge, Monografien

Adams HA, Flemming A, Lange C, Hildebrand F, Krettek C, Koppert W. Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall - das EVK-Konzept. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung Refresher Course - Aktuelles Wissen für Anästhesisten: Nr. 38, 5. - 7. Mai 2012, Leipzig. Ebelsbach: Aktiv Verl, 2012. S. 115-132 (Refresher Course; 38)

Abstracts

2012 wurden 66 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.): Posttraumatische Torsionsdeformitäten der unteren Extremität: neue Aspekte in der Prävention, radiologischen Analysen und navigierte Korrektur.

Zeckey, Christian (PD Dr. med.): Modulation der posttraumatischen und septischen Entzündungsreaktion: ein experimenteller Ansatz für eine Modulation der Immunreaktion nach Polytrauma.

Promotionen

Brunnemer, Ulf (Dr. med.): Androstenediol exerts salutary effects on chemokine response after trauma-hemorrhage and sepsis in mice.

Diekmann, Patrick (Dr. med.): Klinische und radiologische Ergebnisse nach Mittelhandknochenfrakturen.

Imrecke, Julia (Dr. med.): Indikation, Prognose und spezifische Komplikationen der Hüftendoprothetik bei leber- und nierentransplantierten Patienten.

Janzik, Janne Sofia Margret (Dr. med.): Vergleich von zwei Rekonstruktionstechniken des posterolateralen Komplexes am Kniegelenk in Pressfit-Technik: eine biomechanische Studie.

Krützmann, Anne (Dr. med.): Knie-Verletzungen bei Polytrauma-Patienten: eine Analyse am Traumaregister der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Liu, Chaoxu (Dr. med.): Influence of perfusion and compression on cell proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells seeded on a polyurethane meniscus implant.

Ludwig, Theresa Hildegard (Dr. med.): Die aseptische Pseudarthrose der Tibia: Einfluss auf die Lebensqualität betroffener Patienten und neue Ansätze in der Analyse einer möglichen Pathogenese; welche Rolle spielen genetische Polymorphismen?

Meisenburg-Hetzell, Ingo (Dr. med.): Entwicklung und Evaluation eines navigierten Bohrzielgerätes zur perkutanen Verschraubung der Sakroiliakalgelenke im Vergleich mit kommerziellen navigierten Bohrhülsen.

Puljic, Patrik (Dr. med.): Der prädiktive Wert verschiedener Thoraxtrauma-Scores beim Polytrauma.

Radtke, Hans-Georg (Dr. med.): Epidemiologie von Femurschaftfrakturen: eine Datenbankstudie.

Scharff, Birte (Dr. med.): Der Einfluss des Operationszeitpunktes auf die Mortalität von Patienten mit Schenkelhalsfraktur.

Schönaich, Marcus (Dr. med.): Qualitätskontrolle der Dokumentation bei der Versorgung Schädel-Hirntraumatisierter Patienten im geschlechtsspezifischen Vergleich.

Suntardjo, Stefanie (Dr. med.): Risikofaktoren des Durchschneidens der Hüftschraube nach osteosynthetischer Versorgung petrochantärer Frakturen.

Uksul, Nesrin (Dr. med.): Mechanical stability analysis of reference clamp fixation in computer-assisted spine surgery.

Wagner, Sebastian (Dr. med.): Unfallforensische Betrachtung der Schwere und des Outcomes von Verkehrsunfällen mit Sternumfrakturen.

Bachleor

Musolli, Daut (B.A.): Entwicklung einer Kinect Basierten Anwendung zur Berechnung der Menschlichen Bewegungsausmaße.

Robra, Lena: Analysis of the cell fusion potential of the human dopaminergic neuron-like cell line LUHMES with hematopoietic stem cells.

Schulze, Jennifer: Einflüsse des Transkriptionsfaktors Scleraxis auf die Sehnen- und Knorpelzellendifferenzierung von mesenchymalen Stammzellen.

Wissenschaftspreise

Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.): 2. AGA Best Research Paper Award.

Meller, Rupert (PD Dr. med.): Mel Post Award for Excellence in Research 2012, American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES).

Mommsen, Phillip (Dr. med.): Travel award US Shock Society 2012 (Co-Preisträger).

Zeckey, Christian (PD Dr. med.): Congress grant, 13th European Congress of Trauma & Emergency Surgery, Basel.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krettek, Christian (Prof. Dr. med.): Mitgliedschaften: European Society of Biomechanics; International Society of Biomechanics; Corresponding member, American Orthopedic Trauma Association (OTA); Member, American Academy of Orthopedic Surgery (AAOS); Member 'Long Bone Expert Group of the AO/ASIF' (AO LBEG); Member, 'Steering committee Computer Assisted Orthopaedic Surgery of the AO/ASIF'; Fellow of the Royal Australasian College of Surgeons (FRACS); Board of Directors, Victorian State Trauma Foundation, Melbourne, Australia; Founding member, International Society Computer Assisted Orthopaedic Surgery (CAOS International); Chairman of the 'Computer Navigation & Robotics Expert Group of the AO/ASIF (AO NREG); Medizinischer Beirat der Deutschen Rettungsflugwacht (DRF); Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG); Fachgutachter des Research Council Norwegen; Ehrenmitglied der Hellenic Association of Orthopaedic Surgery and Traumatology; Honorary Fellowship des Royal College of Surgeons of Edinburgh FRCS(Ed). Fachgutachter: DFG.

Gaulke, Ralph (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC); Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie (DGH); Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh); Beiratsmitglied der DGORh; Mitglied Regionales Kooperatives Rheumazentrum Hannover; Mitglied der Deutschen Assoziation für Fuß und Sprunggelenk (DAF); Mitglied im Deutschen Hochschulverband (DHV).

Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.): Leiter der AG Implantatfreie Kreuzbandrekonstruktion und biologische Optimierung; Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; Mitglied der GOTS - Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin; Mitglied der ESKA - European Society of Sports Traumatology Knee Surgery and Arthroscopy.

Meller, Rupert (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU); Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA).

Müller, Christian (Dr. med.): Mitglied der AG Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Delegierter der AOSpine Deutschland; Gründungsmitglied des Jungen Forums der Deutschen Gesellschaft für Wirbelsäulenchirurgie; Reviewer der AOSpine Europe; Associate Editor für BMC Research Notes.

Brand, Stephan (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU); Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA); Leiter Unfallforschung; Mitglied und Schriftführer AG Prävention DGU.

Haasper, Carl (PD Dr. med. M.Sc.): Vorsitzender der AG Prävention von Verletzungen der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Vorsitzender der Sektion Prävention der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie; Mitglied der AG Arthroskopische Chirurgie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied im Knorpel und Trauma Komitee der Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA); Mitglied in der Expertengruppe Medizin der German in-depth accident study (GIDAS).

Hildebrand, Frank (Prof. Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (Sektion Notfall-, Intensivmedizin und Schwerverletztenversorgung, Sektion Grundlagenforschung); Wissenschaftsausschuss der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; AO Trauma; Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (Sektion „Trauma“, Sektion „Schock“); ComGen der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik North American Shock Society European Society of Trauma and Emergency Surgery.

Bachmann, Sören (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Brunnemer, Ulf (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Citak, Musa (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU); Mitglied Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA); Mitglied Computer Assisted Surgery International (CAOS); Mitglied Computer Assisted Surgery USA (CAOS-USA).

Decker, Sebastian (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft und des Jungen Forums der DWG.

Frink, Michael (PD Dr. med.): Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) Mitglied der Sektion Intensiv- und Notfallmedizin European Shock Society Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie im Netzwerk ARDS Berufsverband Deutscher Chirurgen Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensivmedizin (DIVI) Berufsverband der Chirurgen (BDC) Schriftführer Generalisten in der Chirurgie e.V.

Günther, Daniel (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU); Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA); Mitglied der AG Klinische Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Haas, Philipp (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Hawi, Nael (Dr.med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU); Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA).

Hoffmann Andrea (Prof. Dr. rer. nat.): Fachgutachterin Alexander von Humboldt-Stiftung.

Horstmann Hauke: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU); Mitglied ASAMI Deutschland; Mitglied deutscher Hochschulverband; Reviewer: International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery.

Lüke, Ulrich: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Macke, Christian (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Mommsen, Philipp (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Neunaber Claudia (Dr. rer. nat.): Mitglied in der Sektion Grundlagenforschung der DKOU.

Omar Mohamed (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Petri, Maximilian (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU); Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA).

Schmidem Ulrich (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Steimer, David (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Wiebking, Ulrich (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU); Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie (AGA); Mitglied D.A.F Mitglied GFCC, Mitglied ASAMI Deutschland.

Winkelmann, Marcel (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Zeckey, Christian (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Sektionsmitglied: Notfall-, Intensiv- und Schwerverletztenversorgung der DGU.

Klinik für Urologie und Urologische Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Markus Antonius Kuczyk

Tel.: 0511/532-5847 • E-Mail: kuczyk.markus@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/urologie.html

Forschungsprofil

Die Forschung der Abteilung Urologie deckt verschiedene Schwerpunkte der experimentellen und klinischen Urologie ab. In der Grundlagenforschung werden die nachfolgenden Themenbereiche bearbeitet:

Molekulare Diagnostik und Prognostik

- Analyse epigenetischer Marker in Urinproben von Patienten mit Verdacht auf Prostata- bzw. Harnblasenkarzinome zur Verbesserung der Tumordiagnostik
- Erfassung von Genexpressionsprofilen, die auf Protein- und RNA-Ebene für Gewebeproben aus Prostata- und Nierenzellkarzinomen erstellt werden, zur verbesserten Prognostik beider Tumorentitäten

Tumorbiologische Untersuchungen

- Epigenetische Faktoren bei der Entstehung des Nierenzellkarzinoms
- Molekulare Charakterisierung von Onkozytomen

Physiologische Grundlagenforschung

- Sexualefunktion des Mannes und der Frau, Physiologie/Pharmakologie der Prostata, Harnblase und Urethra

In der klinischen Forschung werden folgende Schwerpunkte bearbeitet:

Onkologie

- Systemtherapie des metastasierenden bzw. hormonrefraktären Prostatakarzinoms, des Harnblasen- und Nierenzellkarzinoms

Bildgebende Verfahren in der Urologie

- MRT gesteuerte Prostatastanziopsie

Interdisziplinäre urologische Chirurgie

Funktionelle Urologie:

- Untersuchungen und klinische Studien zur überaktiven Blase (OAB)
- Blasenwanddickenmessung zur Klassifizierung der infravesikalen Obstruktion bei BPH und Belastungs-, Drang- und Mischharninkontinenz
- Blasenfunktionsstörungen und Harninkontinenz

Chirurgische Techniken

- Orthotoper Blasenersatzes bei der Frau
- Weiterentwicklung laparoskopischer bzw. minimal - invasiver Behandlungsverfahren sowie der Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom und Kavathrombus
- Untersuchung von Normalwerten bei Männern im Vergleich zu Werten von altersgleichen Patienten mit Benignem Prostatasyndrom (BPS)
- Morphologische und funktionelle Veränderungen des unteren Hartraktes bei Blasenaußlassobstruktion (BOO) und nach operativer Beseitigung der BOO
- Untersuchung medikamentöser Behandlungsformen von Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)
- Einfluß von Botulinumtoxin auf das Zellwachstum von Prostatazellen

Forschungsprojekte

Identifizierung epigenetischer Biomarker zur Prognose des humanen Nierenzellkarzinoms

Hintergrund

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den zehn häufigsten Ursachen für einen tumorbedingten Tod in der westlichen Hemisphäre. Obwohl moderne, gezielte Therapieverfahren Verbesserungen des Gesamtüberlebens betroffener Patienten erreicht haben, bleibt eine insgesamt schlechte Prognose für Patienten mit fortgeschrittener Krankheit festzustellen. Bisherige Prognosemodelle fußen größtenteils auf klinischen Parametern und werden auch für die Stratifizierung von Patienten für klinisch-therapeutische Studienprotokolle eingesetzt. Angesichts bekannter Einschränkungen der klassischen Prognosemodelle wurde postuliert, dass biologisch basierte Marker zu einer verbesserten Prognosegenauigkeit, zu evidenzbasierten Stratifizierungskonzepten in molekularen Therapieansätzen sowie möglicherweise auch zur Entdeckung neuer molekularer Zielstrukturen beitragen könnten.

Der häufigste histologische Subtyp des Nierenzellkarzinom (RCC) wird durch das sog. klarzellige Nierenzellkarzinom (ccRCC) repräsentiert. Es ist heute bekannt, dass Mutationen nur in zwei Genen mit hoher Häufigkeit nachweisbar sind. So werden Alterationen der VHL- und PBRM1 Gen jeweils in 50-80% bzw. 23-50% der untersuchten Tumore gefunden, während andere Mutationen nicht mit mehr als 10% Häufigkeit auftreten. Berücksichtigt man, dass heute die genomweiten Mutationsdaten für hunderte Patienten vorliegen und gefundene Veränderungen keine Erklärung für die beobachtete klinische Variabilität der Erkrankung bereitstellen, ist davon auszugehen, dass weitere, bislang nicht identifizierte Faktoren für den individuellen klinischen Verlauf eines Karzinoms existieren. Für eine Reihe epigenetischer Veränderungen, wie z.B. Veränderungen von DNA-Methylierungsmustern, wurde ein Zusammenhang mit bestimmten Krankheitsstadien und sogar dem Überleben der Patienten nachgewiesen. Da solche Befunde häufig sogar eine Korrelation mit nachweisbaren funktionellen Änderungen auf molekularer Ebene aufweisen, wie bspw. Pegelveränderungen kritisch an zellulären Steuerungsprozessen beteiligter Proteine, stellt der Nachweis abweichender DNA-Methylierung in humanen Tumoren einen allgemein vielversprechenden Ansatz zur Entwicklung neuer Biomarker in Prognose und Prädiktion. Tatsächlich berichten etliche aktuelle Arbeiten, solche unserer Arbeitsgruppe eingeschlossen (Atschekzei et al., 2012, Peters et al. 2012, Gebauer et al. 2013), dass wie durch epigenetische-genetische Tumormodelle vorhergesagt, eine Vielzahl epigenetischer Alterationen in ccRCC existiert, und damit einen bisher unbekanntem Anteil an potentiellen Biomarkern für das ccRCC beinhaltet.

Methoden

Unsere Arbeitsgruppe hat mit Hilfe von experimentellen und in silico Verfahren zunächst etwa 100 Kandidatengene für DNA-Methylierungsalterationen in Zelllinienmodellen für RCC identifiziert und anschließend unter Verwendung aktueller Verfahren zum quantitativen Nachweis von DNA-Methylierungen wie z.B. der Pyrosequenzierung, der massiv parallelen Bisulfidsequenzierung sowie quantitativen methylspezifischen real-time PCR auf mögliche Zusammenhänge mit klinikopathologischen sowie Überlebensdaten der Patienten hin überprüft. Zwei der bislang identifizierten und publizierten neuen potentiellen Biomarker für das ccRCC sollen nachfolgend kurz vorgestellt werden

Promotormethylierung des GATA5 Gens

Wir konnten die tumorspezifische Hypermethylierung der GATA5 - CpG Insel (CGI) erstmals für RCC nachweisen. Entsprechende Befunde wurden bisher ausschließlich für Magenkarzinome berichtet. Interessanterweise zeigte die Methylierung von GATA5 in der Niere signifikante statistische Assoziationen mit histopathologischen und klinischen Parametern der Tumore sowie der Überlebenszeitcharakteristik von Patienten, also Zusammenhänge, die bisher für keine andere Tumorentität beschrieben wurden (Peters et al., 2012). GATA5 gehört zur GATA-Familie bestehend aus insgesamt sechs Transkriptionsfaktoren, die jeweils eine Zink-Finger DNA-bindende Domäne aufweisen. Funktionell sind die GATA Proteine in die Zelldifferenzierung und -proliferation eingebunden. Weitere Untersuchungen an Zellini-

enmodellen des Nierenzellkarzinoms sollen nun zeigen, welche funktionellen Alterationen mit der Hypermethylierung von GATA5 assoziiert sind. Ferner soll überprüft werden, ob die GATA5 Methylierung an einer Validierungskohorte als unabhängiger Prognostikator bestätigt werden kann.

CpG Inselmethylierung des Hsa-miR-124-3 Gens

Der tumorspezifische Nachweis einer CGI-Methylierung eines microRNA (miR) Gens ist von großem potentiell Interesse, da der häufig mit der Methylierung assoziierte miR Expressionsverlust wiederum Konzentrationsveränderungen einer großen Zahl verschiedener Ziel-mRNA Molekülen bewirken kann. Wir konnten für miR-124-3 jetzt erstmals für einen soliden Tumor nachweisen, dass die erhöhte CGI-Methylierung für fortgeschrittenen Tumore spezifisch ist und zudem mit einer schlechten Prognose, die unabhängig von anderen klinischen und pathologischen Parametern ist, behaftet ist (Gebauer et al., 2013). Da eine funktionelle Verbindung zwischen miR-124-3 und CDK6, einer cyclin - abhängigen Kinase, bereits von anderen beschrieben wurde und für die Kinase früher niedermolekulare Effektoren identifiziert wurden, könnte sich hieraus sogar ein möglicher Ansatz für zukünftige neue zielgerichtete Therapien ergeben.

Schlussfolgerungen

Die Suche nach neuen DNA-Methylierungsmarkern für das Nierenzellkarzinom hat zur Identifizierung zweier neuer molekularer Biomarkerkandidaten für die Prognose der Erkrankung geführt. Die unabhängige Validierung, mögliche weitere Verbesserungen durch Kombination verschiedener Marker sowie funktionelle Konsequenzen bedürfen der weiten Abklärung.

Publikationen

Peters I, Eggers H, Atschekzei F, Hennenlotter J, Waalkes S, Tränkenschuh W, Grosshennig A, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. GATA5 CpG island methylation in renal cell cancer: a potential biomarker for metastasis and disease progression. *BJU Int.* 2012 Jul

Atschekzei F, Hennenlotter J, Jänisch S, Großhennig A, Tränkenschuh W, Waalkes S, Peters I, Dörk T, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. SFRP1 CpG island methylation locus is associated with renal cell cancer susceptibility and disease recurrence. *Epigenetics.* 2012 May;7(5)

Gebauer K, Peters I, Dubrowskaja N, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Tezval H, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. Hsa-mir-124-3 CpG island methylation is associated with advanced tumours and disease recurrence of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2013 Jan 15

■ Projektleitung: Jürgen Serth, Dr. rer. nat. Inga Peters, Dr. med.; Förderung: Forschungsstipendium der Tumorstiftung der MHH, Hoselmannstiftung, Wirtschaft

Weitere Forschungsprojekte

Erfassung von Biomarkersignaturen zur Diagnose und Prognose des Prostatakarzinoms nach stanzbioptischer Untersuchung

■ Projektleitung: Imkamp, Florian (Dr.med.) Merseburger, Axel Stuart (Prof. Dr.med.) Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.); Förderung: MHH, Rudolf Bartling Stiftung, Hoselmann Stiftung

Identifizierung von Suszeptibilitätsloci für das Prostatakarzinom

■ Projektleitung: Serth, Jürgen (Dr. rer.nat.) Imkamp, Florian (Dr. med.); Kooperationspartner: Dörk, Thilo (Dr. rer.nat.) Frauenheilkunde; Meyer, Andreas (Dr.med) Strahlentherapie; PRACTICAL Konsortium; Förderung: EU(FP7), DFG, Land Niedersachsen, Niedersächsische Krebsgesellschaft

Molekulare Charakterisierung der Rapamycinanalogon CCI-779 - Wirkung im fortgeschrittenen humanem Harnblasenkarzinom

■ Projektleitung: Merseburger, Axel Stuart (Prof. Dr. med.) Serth, Jürgen (Dr. rer. nat.); Förderung: Wirtschaft

Die Rolle der Urocortin-vermittelten Signaltransduktion in der Pathogenese urogenitaler Tumore

■ Projektleitung: Tezval, Hossein (PD Dr. med.) Serth, Jürgen (Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftungszentrum Essen

In vitro Untersuchung der Effekte von Botulinumtoxin Typ A auf die Apoptose von epithelialen und glattmuskularen Zellen der humanen Prostata

■ Projektleitung: Oelke, Matthias (PD Dr. med.) Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.); Förderung: Forum Urodynamicum e.V.

Detrusor underactivity: development of an algorithm for detection, diagnosis and assessment

■ Projektleitung: Oelke, Matthias (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Vasoaktive Peptide in der Kontrolle der glatten Muskulatur der humanen Vagina

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.); Förderung: Wirtschaft

Effekte pflanzlicher Sekundärmetabolite auf stromale Zellen der Übergangzone der Prostata

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.); Förderung: Wirtschaft

Charakterisierung von Rezeptorproteinen (alpha-Adreno-, Muskarin-, Prostaglandin- und Peptid-Rezeptoren) in der humanen Urethra

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.); Förderung: August-Kürten-Stiftung

Laserchirurgie der Prostata: Neue Enukleationstechniken der Prostata

■ Projektleitung: Herrmann, Thomas (PD Dr. med.)

Laserchirurgie der Harnblase: Prospektive Evaluation und Fortentwicklung von Tm:YAG basierten transurethralen en bloc Resektionen solitärer Blasen Tumoren, grundlagenwissenschaftliche Betrachtung von Enukleationstechniken Entwicklung und Evaluation alternativer transurethraler en bloc Resektionstechniken

■ Projektleitung: Herrmann, Thomas (PD Dr. med.)

Relevanz von Arginase-Enzymen in der Kontrolle der Funktion des glandulär-fibromuskulären Stromas der humanen Prostata

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.); Förderung: MHH-Hilf

Effekte des Angiogenese-Inhibitors Sunitinib (SUTENT®) auf die männliche Erektionsfunktion: Eine klinische Pilotstudie

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (PD Dr. hum.biol.); Förderung: Rudolf-Bartling-Stiftung

Originalpublikationen

Aigner F, Schäfer G, Steiner E, Jaschke W, Horninger W, Herrmann TR, Nagele U, Halpern EJ, Ferauscher F. Value of enhanced transrectal ultrasound targeted biopsy for prostate cancer diagnosis: a retrospective data analysis. *World J Urol*; 2012;30(3):341-346

Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Schumacher FR, Wiklund F, Berndt SJ, Benlloch S, Giles GG, Severi G, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Hunter DJ, Henderson BE, Thun MJ, Gaziano M, Giovannucci EL, Siddiq A, Travis RC, Cox DG, Canzian F, Riboli E, Key TJ, Andriole G, Albanes D, Hayes RB, Schleutker J, Auvinen A, Tammela TL, Weischer M, Stanford JL, Ostrander EA, Cybulski C, Lubinski J,

Thibodeau SN, Schaid DJ, Sorensen KD, Batra J, Clements JA, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Maier C, Vogel W, Dork T, Brenner H, Habuchi T, Ingles S, John EM, Dickinson JL, Cannon-Albright L, Teixeira MR, Kaneva R, Zhang HW, Lu YJ, Park JY, Cooney KA, Muir KR, Leongamornlert DA, Saunders E, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Guy M, Govindasami K, O'Brien LT, Wilkinson RA, Hall AL, Sawyer EJ, Dadaev T, Morrison J, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Dudderidge T, Ogden C, Cooper CS, Lophatonanon A, Southey MC, Hopper JL, English D, Virtamo J, Le Marchand L, Campa D, Kaaks R, Lindstrom S, Diver WR, Gapstur S, Yeager M, Cox A, Stern MC,

- Corral R, Aly M, Isaacs W, Adolfsson J, Xu J, Zheng SL, Wahlfors T, Taari K, Kujala P, Klarskov P, Nordestgaard BG, Roder MA, Frikke-Schmidt R, Bojesen SE, Fitzgerald LM, Kolb S, Kwon EM, Karyadi DM, Orntoft TF, Borre M, Rinckleb A, Luedeke M, Herkommer K, Meyer A, Serth J, Marthick JR, Patterson B, Wokolorczyk D, Spurdle A, Lose F, McDonnell SK, Joshi AD, Shahabi A, Pinto P, Santos J, Ray A, Sellers TA, Lin HY, Stephenson RA, Teerlink C, Muller H, Rothenbacher D, Tsuchiya N, Narita S, Cao GW, Slavov C, Mitev V, The UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology, The UK ProtecT Study Collaborators, The Australian Prostate Cancer Bioresource, The PRACTICAL Consortium, Chanock S, Gronberg H, Haiman CA, Kraft P, Easton DF, Eeles RA. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. *Human molecular genetics*; 2013;22(2):408-415
- Atschekzei F, Hennenlotter J, Jänisch S, Grosshennig A, Tränkensschuh W, Waalkes S, Peters I, Dörk T, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. SFRP1 CpG island methylation locus is associated with renal cell cancer susceptibility and disease recurrence. *Epigenetics*; 2012;7(5):447-457
- Bach T, Herrmann TR, Gross AJ. Radiopaque laser fiber for holmium:yttrium-aluminum-garnet laser lithotripsy: critical evaluation. *J Endourol*; 2012;26(6):722-725
- Bedke J, Chun FK, Merseburger A, Scharpf M, Kasprzyk K, Schilling D, Sievert KD, Stenzl A, Kruck S. Inflammatory prognostic markers in clear cell renal cell carcinoma - preoperative C-reactive protein does not improve predictive accuracy. *BJU Int*; 2012;110(11 Pt B):E771-E777
- Eggers H, Steffens S, Grosshennig A, Becker JU, Hennenlotter J, Stenzl A, Merseburger AS, Kuczyk MA, Serth J. Prognostic and diagnostic relevance of hypermethylated in cancer 1 (HIC1) CpG island methylation in renal cell carcinoma. *Int J Oncol*; 2012;40(5):1650-1658
- Georgiou AN, Rassweiler J, Herrmann TR, Stolzenburg JU, Liatsikos EN, Do EM, Kallidonis P, de la Taille A, van Velthoven R, Burchardt M. Evolution and simplified terminology of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES), laparoendoscopic single-site surgery (LESS), and mini-laparoscopy (ML). *World J Urol*; 2012;30(5):573-580
- Giuliano F, Ückert S, Maggi M, Birder L, Kissel J, Viktrup L. The Mechanism of Action of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*; 2013;63(3):506-516
- Herrmann TR, Liatsikos EN, Nagele U, Traxer O, Merseburger AS, EAU Guidelines Panel on Lasers Technologies. European Association of Urology Guidelines on Laser Technologies. *Actas Urol Esp*; 2013;37(2):63-78
- Horstmann M, Kugler M, Anastasiadis AG, Walcher U, Herrmann T, Nagele U. Laparoscopic radical cystectomy: initial experience using the single-incision triangulated umbilical surgery (SITUS) technique. *World J Urol*; 2012;30(5):619-624
- Kedia GT, Sonnenberg JE, Kuczyk MA, Ückert S. Arginase enzymes in the human prostate: expression of arginase isoenzymes and effects of arginase inhibitors on isolated human prostate tissue. *BJU Int*; 2012;110(11 Pt.C):E1196-E1201
- Kedia GT, Ückert S, Polat H, Merseburger AS, Kuczyk MA. Evaluating the significance of cyclic adenosine monophosphate-mediated signaling in human prostate: a functional and biochemical study. *Urology*; 2012;80(4):952.e9-952.14
- Knapp JS, Lokeshwar SD, Vogel U, Hennenlotter J, Schwentner C, Kramer MW, Stenzl A, Merseburger AS. Galectin-3 expression in prostate cancer and benign prostate tissues: correlation with biochemical recurrence. *World J Urol*; 2012;DOI: 10.1007/s00345-012-0925-y
- Kruck S, Anastasiadis AG, Walcher U, Stenzl A, Herrmann TR, Nagele U. Laparoscopic partial nephrectomy: risk stratification according to patient and tumor characteristics. *World J Urol*; 2012;30(5):639-646
- Merseburger AS, Kuczyk MA, Wolff JM. Pathophysiologie und Androgendeprivationstherapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. *Urologe A*; 2013;52(2):219-225
- Netsch C, Bach T, Herrmann TR, Gross AJ. Thulium:YAG Vapo-Enucleation of the prostate in large glands: a prospective comparison using 70- and 120-W 2-microm lasers. *Asian J Androl*; 2012;14(2):325-329
- Netsch C, Bach T, Pohlmann L, Herrmann T, Gross AJ. Comparison of 120-200 W 2 mm thulium:yttrium-aluminum-garnet vapoenucleation of the prostate. *J Endourol*; 2012;26(3):224-229
- Oelke M, Giuliano F, Mirone V, Xu L, Cox D, Viktrup L. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol*; 2012;61(5):917-925
- Peters I, Eggers H, Atschekzei F, Hennenlotter J, Waalkes S, Tränkensschuh W, Grosshennig A, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. GATA5 CpG island methylation in renal cell cancer: a potential biomarker for metastasis and disease progression. *BJU Int*; 2012;110(2 Pt B):E144-52
- Rink M, Shariat SF, Xylinas E, Fitzgerald JP, Hansen J, Green DA, Kamat AM, Novara G, Daneshmand S, Fradet Y, Tagawa ST, Bastian PJ, Kassouf W, Trinh QD, Karakiewicz PI, Fritsche HM, Tilki D, Chun FK, Volkmer BG, Babjuk M, Merseburger AS, Scherr DS, Lotan Y, Svatek RS. Does increasing the nodal yield improve outcomes in patients without nodal metastasis at radical cystectomy? *World J Urol*; 2012;30(6):807-814
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Flechon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS, AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*; 2012;367(13):1187-1197

Schrader AJ, Steffens S. Renal Cell Carcinoma Update: News from the AUA, EAU, and ASCO Annual Meetings 2011. *ISRN Urol*; 2012;2012:748235

Schrader AJ, Steffens S, Schnoeller TJ, Schrader M, Kuczyk MA. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: a novel treatment option in the era of targeted therapy? *Int J Urol*; 2012;19(10):903-907

Seidel C, Busch J, Weikert S, Steffens S, Fenner M, Ganser A, Grünwald V. Progression free survival of first line vascular endothelial growth factor-targeted therapy is an important prognostic parameter in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*; 2012;48(7):1023-1030

Shariat SF, Rink M, Ehdaie B, Xylinas E, Babjuk M, Merseburger AS, Svatek RS, Cha EK, Tagawa ST, Fajkovic H, Novara G, Karakiewicz PI, Trinh QD, Daneshmand S, Lotan Y, Kassouf W, Fritsche HM, Chun FK, Sonpavde G, Jounal A, Scherr DS, Gonen M. Pathologic Nodal Staging Score for Bladder Cancer: A Decision Tool for Adjuvant Therapy After Radical Cystectomy. *Eur Urol*; 2013;63(2):371-387

Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Schumacher S, Seidel C, Wegener G, Thurhoff JW, Hofmann R, Stockle M, Siemer S, Schrader M, Hartmann A, Kuczyk MA, Junker K, Schrader AJ. Incidence and long-term prognosis of papillary compared to clear cell renal cell carcinoma-a multicentre study. *Eur J Cancer*; 2012;48(15):2347-2352

Steffens S, Kohler A, Rudolph R, Eggers H, Seidel C, Janssen M, Wegener G, Schrader M, Kuczyk MA, Schrader AJ. Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients. *BMC Cancer*; 2012;12:399-2407-12-399

Steffens S, Ringe KI, Schroeder K, Lehmann R, Rustemeier J, Wegener G, Schrader M, Hofmann R, Kuczyk MA, Schrader AJ, German Renal Cell Tumor Network. Does overweight influence the prognosis of renal cell carcinoma? Results of a multicenter study. *Int J Urol*; 2012;DOI: 10.1111/iju.12000

Steffens S, Schrader AJ, Vetter G, Eggers H, Blasig H, Becker J, Kuczyk MA, Serth J. Fibronectin 1 protein expression in clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Lett*; 2012;3(4):787-790

Todenhöfer T, Hennenlotter J, Kuhs U, Gerber V, Gakis G, Vogel U, Aufderklamm S, Merseburger A, Knapp J, Stenzl A, Schwentner C. Altered expression of farnesyl pyrophosphate synthase in prostate cancer: evidence for a role of the mevalonate pathway in disease progression? *World J Urol*; 2012;DOI: 10.1007/s00345-012-0844-y

Ückert S, Becker AJ, Stief CG, Kuczyk MA, Trottmann M. The recent phosphodiesterase type 5 inhibitors: an update. *Hum Androl*; 2012;2(3):57-64

Waldkirch ES, Ückert S, Sohn M, Kuczyk MA, Hedlund P. Rho kinase (ROK)-related proteins in human cavernous arteries: an immunohistochemical and functional approach. *J Sex Med*; 2012;9(5):1337-1343

Zhang F, Shao Q, Herrmann TR, Tian Y, Zhang Y. Thulium laser versus holmium laser transurethral enucleation of the prostate: 18-month follow-up data of a single center. *Urology*; 2012;79(4):869-874

Übersichtsarbeiten

Grünwald V, Merseburger AS. Axitinib for the treatment of patients with advanced metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after failure of prior systemic treatment. *Onco Targets Ther*; 2012;5:111-117

Herrmann TR, Liatsikos EN, Nagele U, Traxer O, Merseburger AS, EAU Guidelines Panel on Lasers Technologies. EAU guidelines on laser technologies. *Eur Urol*; 2012;61(4):783-795

Kirschner-Hermanns R, Daneshgari F, Vahabi B, Birder L, Oelke M, Chacko S. Does diabetes mellitus-induced bladder remodeling affect lower urinary tract function? *ICI-RS 2011. NeuroUrol Urodyn*; 2012;31(3):359-364

Kramer MW, Steffens S, von Klot C, Merseburger AS, Kuczyk MA. Systemische Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuelle Urol*; 2012;43(4):265-268

Kramer MW, Wolters M, Abdelkawi IF, Merseburger AS, Nagele U, Gross A, Bach T, Kuczyk MA, Herrmann TR. Transurethrale En-bloc-Resektion nicht muskelinvasiver Harnblasenkarzinome. Wo stehen wir heute? *Urologe A*; 2012;51(6):798-804

Kruck S, Bedke J, Kuczyk MA, Merseburger AS. Second-line systemic therapy for the treatment of metastatic renal cell cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*; 2012;12(6):777-785

MacLennan S, Imamura M, Lapatin MC, Omar MI, Lam TB, Hilvano-Cabungal AM, Royle P, Stewart F, MacLennan G, MacLennan SJ, Canfield SE, McClinton S, Griffiths TR, Ljungberg B, N'Dow J, UCAN Systematic Review Reference Group, EAU Renal Cancer Guideline Panel. Systematic review of oncological outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*; 2012;61(5):972-993

Oelke M, Kirschner-Hermanns R, Thiruchelvam N, Heesakkers J. Can we identify men who will have complications from benign prostatic obstruction (BPO)? *ICI-RS 2011. NeuroUrol Urodyn*; 2012;31(3):322-326

Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. Tratamiento del cancer de vejiga con invasion muscular y metastasico: actualizacion de la Guia Clinica de la EAU. *Actas Urol Esp*; 2012;36(8):449-460

Wehrberger C, Dreikorn K, Schmitz-Dräger BJ, Oelke M, Madersbacher S. Phytotherapie bei benignem Prostatasyndrom und Prostatakarzinom: Besser als Placebo? *Urologe A*; 2012;51(12):1674-1682

Buchbeiträge, Monografien

Oelke M. Behandlung der gutartigen Prostatavergrößerung. In: Ponholzer A, Madersbacher S, Thalmann G, Oelke M, Wagenlehner F Prostata. Wien: Verlagshaus der Ärzte, 2012. S. 35-48

Oelke M. Gutartige Prostatavergrößerung. In: Ponholzer A, Madersbacher S, Thalmann G, Oelke M, Wagenlehner F Prostata. Wien: Verlagshaus der Ärzte, 2012. S. 17-34

Oelke M. Diagnosis and Assessment of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Objective Parameters. In: Bachmann A, de la Rosette J Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms. New York: Oxford University Press Inc., 2011. S. 65-78

Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, N'Dow J, Nordling J, de la Rosette J. EAU Guideline on the Management of Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), including Benign Prostatic Obstruction (BPO). Arnhem: EAU, 2012.

Oelke M, Kirschner-Hermanns R, Höfner K. Spezielle Urodynamik des Mannes. In: Schulz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A Urodynamic. 3. Aufl. Berlin: Springer, 2012. S. 199-223

Oelke M, van Kerrebroeck P. Definitions and standardization of terminology in nocturia. In: Oelke M Current aspects on diagnosis and treatment of nocturia. Bremen u.a.: UNI-MED-Verl, 2012. S. 13-16 (UNI-MED Science)

van Kerrebroeck P, Oelke M. Management of nocturia and treatment algorithms. In: Oelke M Current aspects on diagnosis and treatment of nocturia. Bremen u.a.: UNI-MED-Verl, 2012. S. 79-90 (UNI-MED Science)

Herausgeberschaften

Oelke Matthias, van Kerrebroeck P Current aspects on diagnosis and treatment of nocturia. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl, 2012. (UNI-MED Science)

Ponholzer A, Madersbacher S, Thalmann G, Oelke M, Wagenlehner F Prostate. Wien: Verlagshaus der Ärzte, 2012. S. 123 S.

Abstracts

2012 wurden 31 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Steffens, Sandra (PD Dr. med.): Prognostic and Predictive Clinical Factors in Renal Cell Cancer.

Stipendien

Peters, Inga (Dr. med.): Auswirkungen von epigenetischen und funktionellen Alterationen des GATA-5 Transkriptionsfaktors in Genese und Progress des humanen Nierenzellkarzinoms Forschungsstipendium der Tumorstiftung der MHH

Gabue, Alexander (Dr. med.): In vitro Untersuchung der Effekte von Botulinumtoxin Typ A auf die Apoptose von epithelialen und glattmuskularen Zellen der humanen Prostata Stipendium des Forum Urodynamicum e.V.

Oelke, Matthias (PD Dr. med.): Effects of Tadalafil or Tamsulosin on Lower Urinary Tract Symptoms suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia and on Erectile Dysfunction: Results from an International, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Best Poster Japanischen Urologenorganisationen (JUA)

Wissenschaftspreise

Kramer, Mario (Dr. med.): Promotionspreis 2012 der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Oelke, Matthias (PD Dr. med.): Monotherapy with tadalafil or tamsulosin for moderate-to-severe lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Results from an international, double-blind, placebo-controlled trial Best Poster

Europäischen Urologenvereinigung (EAU)

Oelke, Matthias (PD Dr. med.): Detrusor underactivity: development of an algorithm for detection, diagnosis and assessment Astellas European Foundation Grant 2012

Oelke, Matthias (PD Dr. med.): Effects of Tadalafil or Tamsulosin on Lower Urinary Tract Symptoms suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia and on Erectile Dysfunction: Results from an International, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Best Poster Amerikanischen Urologenorganisation (AUA)

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kuczyk, Markus A. (Prof. Dr. med.): Board Member der European Society for Oncological Urology (Gründungsmitgliedschaft); Mitgliedschaften in den Leitlinienkommissionen der „European Urological Association“ (EAU) für das Nierenzell- und muskelinvasive Harnblasenkarzinom; Internationale Arbeitsgemeinschaft „Innovators in Urology“; Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU); Deutsche Krebsgesellschaft; Organgruppe Hodentumoren der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO); Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Hodentumoren (AUO + AIO); Vorstandsmitglied des Tumorzentrums der MHH (- 2002); Stv. Vorstandsmitglied des Tumorzentrums der Eberhard - Karls - Universität Tübingen (bis 2005); European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG); „Astra Zeneca“ - Advisory Board Prostatakarzinom; Guideline - Gruppe „Nierenzellkarzinom“ der European Association of Urology (EAU); Guideline - Gruppe „Muskelinvasives Harnblasenkarzinom“ der European Association of Urology (EAU); Incontinence Society (ICS); Gasteditor: Urologe A, World Journal of Urology; Reviewertätigkeiten: British Journal of Cancer, International Journal of Cancer, European Urology, World Journal of Urology, Pathobiology, British Journal of Urology, Urology, Lancet Oncology, Journal of Urology, Journal of Urology Histology and Histopathology; Tätigkeit als Gutachter: Dr. Mildred Scheel Stiftung; Programm - Gutachter European Association of Urology (EAU) und Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).

Oelke, Matthias (PD Dr. med.): Mitglied der folgenden Arbeitsgruppen; Leitliniengruppe Male LUTS der EAU; Arbeitskreis BPH der DGU; Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau der DGU Tätigkeiten in Editorial Boards von Fachzeitschriften; World Journal of Urology (World J Urol); International Brazilian Journal of Urology (Int Braz J Urol); Urologia Essencial; UroVirt (www.urovirt.org.br).

Merseburger, Axel S. (Prof. Dr. med.): Mitglied der Guidelines Working Group „Renal Cell Carcinoma“; European Association of Urology (EAU); Chairman der Guidelines Working Group „Lasers and technologies“; Mitglied des Vorstandes (Schriftführer) des Vereins Deutscher Forschungsbund Harnblasenkarzinom e.V.; Associate Editor World Journal of Urology; Editorial Board Rare Tumors; Editorial Board Annals of Urology; Editorial Board World Journal of Clinical Urology; Editorial Board Advances in Urology; Editorial Board ISRN Minimally Invasive Surgery Faculty Oncoforum; Vorstandsmitglied Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie(AUO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) der

Sektion B; Deutsche Krebsgesellschaft; Reviewertätigkeiten: British Journal of Cancer; European Urology; World Journal of Urology; British Journal of Urology; Urology; Journal of Urology; Histology and Histopathology; Tätigkeit als Programm - Gutachter Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).

Herrmann, Thomas R.W. (Dr.med.): Gründung der Forschungsgruppe „Urothelium Study Group“; 3 Okt. 2009, auf dem WCE 2009 in München; Vice Chairman Managing Editor des World Journal of Urology Mitglied der Guidelines Working Group „Lasers and Technology“; European Association of Urology.

Tezval, Hossein (PD Dr. med.): Editorial Board Tätigkeit für ISRN Urology.

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Jürgen Klempnauer

Tel.: 0511/532-6534 • E-Mail: giesecke.margot@mh-hannover.de • mh-hannover.de/ach.html

Forschungsprofil

Die Forschungsthemen orientieren sich an den klinischen Schwerpunkten der Abt. und beschäftigen sich mit Fragestellungen zur Organtransplantation und Onkologie. Mit der Bearbeitung von transplantationsimmunologischen Themen wird das Ziel verfolgt, Immunreaktionen gegen Transplantate so beeinflussen zu können, dass sie in Toleranz einmünden. Zur Identifikation von „toleranten/nicht-toleranten“ Reaktionsmustern werden Verlaufsuntersuchungen mit Zellen von Patienten nach Nieren- und Lebertransplantation durchgeführt. Diese in vitro Analysen werden ergänzt durch Arbeiten in Ratten-Transplantationsmodellen. Genetisch definierte Stammkombinationen werden eingesetzt um zu klären, wie genetische Variabilität in immunologisch relevanten Molekülsystemen (z.B. MHC, NK-Rezeptoren) die Stärke von Immunreaktionen gegen Transplantate beeinflusst.

Untersuchungen zur Immunologie, Physiologie und Infektsicherheit nach diskordanter Xenotransplantation bilden einen weiteren Forschungsschwerpunkt der Klinik. Ein wesentliches Ziel dieser Arbeiten ist es, die Effektivität von Strategien zu prüfen, die Immunreaktionen gegen porcine Xenotransplantate verhindern sollen. Weiterhin werden in diesem Themenbereich auch neue Konzepte entwickelt und getestet, die einer Aktivierung der Endothelzellen des Transplantats und damit einhergehender Thrombozytenaktivierung im Empfänger entgegenwirken sollen. Zur Bearbeitung dieses Aufgabenspektrums werden geeignete in vitro-Laborexperimente, sowie Untersuchungen in ex-vivo Perfusionskreisläufen durchgeführt.

Ein weiteres Forschungsgebiet der Klinik stellt die Durchführung klinischer Studien zur Erprobung neuer Immunsuppressiva und Antiinfektiva dar. In der Behandlung von Lebermetastasen werden gegenwärtig multimodale Therapiekonzepte evaluiert, da von einer Tumoresektion nur wenige Patienten dauerhaft profitieren. Ein wichtiges Ziel des onkologischen Themenbereichs besteht darin, mit Hilfe von modernen genetischen Methoden Informationen zur Diagnose, Prognose und zum erwarteten Krankheitsverlauf frühzeitig zu erhalten, damit eine optimale Behandlungsstrategie entwickelt werden kann. Darüberhinaus wird eine detaillierte Charakterisierung von Faktoren angestrebt, die am karzinogen Geschehen beteiligt sein können (z.B. Transkriptionsfaktoren). Es wird erwartet, dass sich hieraus auch therapeutische Strategien (z.B. siRNA vermittelte Inhibition) entwickeln lassen, mit denen es möglich ist, das Tumorwachstum zu inhibieren.

Forschungsprojekte

Natürliche Killer-Zellen können auch anders

Hintergrund

Natürliche Killer (NK)-Zellen, ursprünglich der angeborenen Immunität zugesprochen, offenbaren ein immer facettenreicheres Wirkungsspektrum. Anfangs dachte man bei NK-Zellen immer an natürliche und damit nicht auf ein spezifisches Antigen abgestimmte Zytotoxizität. Doch NK-Zellen können mehr. Sie setzen je nach Stimulus ein breites Repertoire an Zytokinen frei, die die Immunantwort dirigieren können. Unbestritten ist, dass NK-Zellen aufgrund ihrer Fähigkeit körpereigen von körperfremd zu unterscheiden sehr schnell auf Provokationen reagieren können. Innerhalb

von Minuten entwickeln sie zytotoxische Aktivität und innerhalb weniger Stunden steigt der Zytokintiter nachweislich im Blut, was auf die NK-Zellen zurückzuführen ist. Zudem macht die Erkennung von körpereigenen, gestressten Zellen, zu denen Tumorzellen aber auch virusinfizierte Zellen zählen, und deren Bekämpfung NK-Zellen zu einem zentralen Spieler in der Immunantwort. Daher ist es angemessen, NK-Zellen als Vermittler zwischen angeborener und adaptiver Immunität zu verstehen statt sie strikt der einen oder anderen Kategorie zuzuordnen. Dieser Eindruck wird seit einiger Zeit durch die Erkenntnis verstärkt, dass NK-Zellen in der Lage sind, Immunantworten von T Zellen nicht nur zu befeuern, sondern auch inhibitorisch regulierend auf T-Zellen einwirken können. Dabei gibt es unterschiedliche Theorien über den Mechanismus, der dieser regulierenden Aktivität zugrunde liegt. Obwohl es Hinweise gibt, dass NK-Zellen - wie auch die regulatorischen T-Zellen - über IL-10 Sekretion suppressorisches Potential entwickeln, zeigen andere Berichte eine Alternative über kontaktabhängige durch Perforin vermittelte Aktivität auf. In allen Fällen aber wird postuliert, dass NK-Zellen für regulatorische Effekte aktiviert sein müssen. Vollkommen unklar ist, ob diese Aktivität von der Gesamtheit der NK-Zellen ausgeht oder wie es bei den regulatorischen T-Zellen innerhalb der gesamten T-Zellpopulation der Fall ist, nur von einem kleinen Teil der NK-Zellen ausgeübt wird.

Forschungsprojekt

Ziel unseres Projektes ist es, die regulatorischen NK-Zellen näher zu charakterisieren und ihr Einwirken auf die Immunantwort besser zu verstehen. Im Menschen konnten wir durch die Bindung eines Glykoproteins, das von Leishmanien stammt, eine kleine Fraktion von NK-Zellen identifizieren, die in der Lage ist, die Proliferation von anderen Lymphozyten zu inhibieren. Auch in Maus und Ratte üben NK-Zellen grundsätzlich gleich zu Beginn der einsetzenden Immunantwort suppressorische Wirkung auf T-Zellen aus. Das eine Subpopulation der NK-Zellen regulatorische Funktionen ausübt, wäre durchaus denkbar, da in allen erwähnten Spezies die Gesamtheit der NK-Zellen durch die Expression von Oberflächenmarkern in solche Untergruppen gegliedert werden kann. Unterstützt wird diese Möglichkeit durch Beobachtungen, die wir in einem xenogenen Transplantationsmodell machen konnten. In diesem Modell werden Zellen einer Luciferase-transgenen B-Zelllinie subkutan unter der Haut von Ratten platziert. Durch Living-Imaging konnten wir verfolgen, dass die Abstoßung in kürzester Zeit erfolgt (Abb. 1).

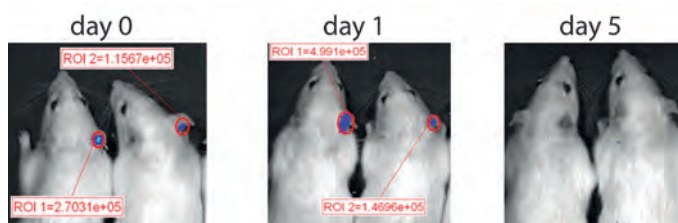


Abb. 1: Abstoßungsreaktion gegen Luciferase-transgene porcine B-Zellen, die unter der Haut der Ohrmuschel platziert wurden. Es ist zu erkennen, dass die Abstoßung sehr schnell erfolgt und innerhalb von 5 Tagen keine xenogenen Zellen mehr im Ohr nachzuweisen sind. Die Platzierung im Ohr hat den Vorteil, dass sich die drainierenden Lymphknoten leicht finden lassen und damit die Untersuchung von Veränderungen im Vergleich zu nicht betroffenen lymphatischen Organen im selben Tier erlaubt.

Das Besondere an diesem Modell sind die Ratten. Die VCH verfügt über ein ganz beträchtliches Repertoire an kongenen Rattenstämmen, das in dieser Ausprägung einzigartig ist. Die Ratten sind vorrangig für den MHC oder NKC (codierende Gene der NK-Zell-Rezeptoren) kongen, doch wurden auch Stämme gezüchtet, die eine bis dato nicht mögliche Untersuchung von NK-Zellen mit Hilfe herkömmlicher Antikörper erlaubt. An dieser Stelle sei erwähnt, dass das Angebot kommerziell vertriebener Antikörper gegen Rattenmoleküle stark limitiert ist, da Tiermodelle, die Ratten mit einbeziehen, aus der Mode gekommen sind. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass es keine gängigen Techniken gibt, Ratten in ihrer Keimbahn transgen zu verändern. Möchte man dennoch genetisch veränderte Ratten für wissenschaftliche Fragestellungen nutzen, ist man gezwungen, das aufwendige Einkreuzen von fremden Genen in einen etablierten Stamm durchzuführen. Auf diese Weise ist auch die verwendete Zucht von Lewis-Ratten entstanden, die den NKC des Black Hooded-Rattenstammes integriert haben. NK-Zellen der Ratte exprimieren vor allem Rezeptoren

der „Killer Lectin-like“-Rezeptoren, auch als KLR abgekürzt. Dazu zählen die Moleküle NKR-P1A und -P1B. Während NKR-P1A ausschließlich auf NK-Zellen (und NKT-Zellen) exprimiert wird, kann NKR-P1B auch auf Monozyten nachgewiesen werden. Kommerziell vertriebene Antikörper erkennen in Lewis-Ratten sowohl NKR-P1A als auch -P1B. Dies erschwert die eindeutige Analyse beziehungsweise Isolation von naiven NK-Zellen.

Wie in Abb. 2 ersichtlich ist, werden in kongenen Lew.BH-NKC Ratten die Monozyten nicht erkannt, die in Lewis wild-typ-Ratten durch den kommerziellen Antikörper mit markiert werden. Das wird durch eine entscheidende Ver-

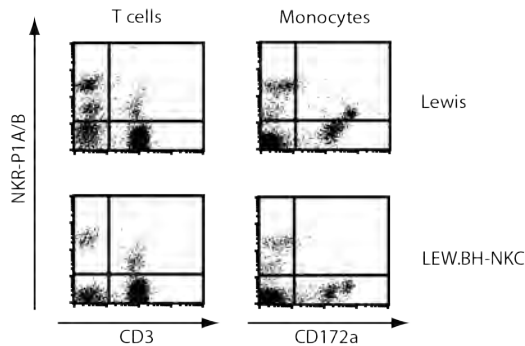


Abb. 2: Dot Blot-Analyse der Expression von NKR-P1A und -P1B in wild-typ und kongenen Lewis-Ratten, die den NKC von Black Hooded-Ratten integriert haben (LEW.BH-NKC). Lewis wt-Ratten offenbaren unter Verwendung des kreuzreaktiven anti-NK-Zell-Antikörpers eine high und eine dim Population. Die hohe Fluoreszenz-Intensität markiert die NKR-P1A Expression auf NK-Zellen, die abgeschwächte Intensität die von NKR-P1B auf Monozyten (als Marker wurde CD172a verwendet) und NKR-P1A auf NKT-Zellen. In den kongenen LEW.BH-NKC Ratten bleibt die Färbung auf T-Zellen erhalten, jedoch lassen sich die Monozyten nicht mehr durch den entsprechenden Antikörper markieren. Dieses ermöglicht eindeutigere Analyse der NK-Zellen.

änderung im Allel des NKR-P1B bei Black Hooded-Ratten verursacht, die dazu führt, dass dieses Molekül nicht mehr von den herkömmlichen Antikörpern erkannt wird. Damit ist es möglich, in den kongenen Ratten NK-Zellen spezifisch nachzuweisen, zu isolieren und auch zu depletieren.

Unter Verwendung dieses Rattenstammes konnten wir einen leichten prozentualen Anstieg von NK-Zellen in den drainierenden Lymphknoten beobachten. Und obwohl diese Zunahme minimal erschien, fiel die Proliferation der T-Zellen die den drainierenden Lymphknoten entstammten in einer ex vivo Stimulation wesentlich geringer als in naiven bzw. unbeeinträchtigten mesenterialen Lymphknoten aus (Abb. 3).

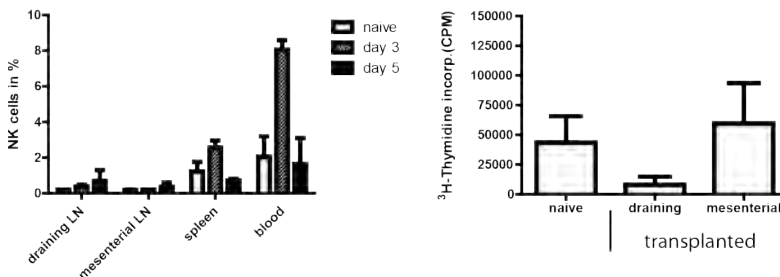


Abb. 3: Die Injektion von porzinen B-Zellen in die Ohrmuschel von Ratten führt zu einer kontinuierlichen prozentualen Zunahme von NK-Zellen in den drainierenden Lymphknoten, während in Milz und Blut der Anstieg zwar deutlicher aber nur von kurzer Dauer ist. Unbeeinträchtigte Lymphknoten (wie z.B. die mesenterialen) zeigen keine Veränderungen. Passend dazu kann in einer „mixed lymphocyte reaction“, bei der die Lymphknoten mit bestrahlten porzinen B-Zellen stimuliert werden, eine vergleichbare Bereitschaft zur Proliferation von T-Zellen aus naiven und mesenterialen Lymphknoten von Empfängertieren beobachtet werden, während die T-Zellen der drainierenden Lymphknoten eine deutlich schwächere Neigung zur Zellteilung offenbaren.

In weiteren Untersuchungen stellte sich heraus, dass die NK-Zellen diese Suppression auch dann ausüben, wenn sie nicht aktiviert sind, was einen Kontrast zur Hypothese der Aktivierung von NK-Zellen als Prämisse des regulierenden Eingreifens darstellt. Allerdings lässt sich in einer zahlenmäßig eher kleinen Fraktion von NK-Zellen der Ratte eine konstitutive Expression von IL-10 nachweisen, die jedoch von Individuum zu Individuum stark schwankt. Dagegen ist die Synthese von TGF- β in naiven NK-Zellen in allen untersuchten Ratten sehr stabil. TGF- β ist ein Zytokin, das wie auch IL-10 ein starkes inhibitorisches Potential auf zahlreiche Prozesse während einer Immunantwort besitzt. Dazu zählt auch die Proliferation von T-Zellen. Interessanterweise konnten wir diese Suppression der T-Zellantwort durch naive NK-Zellen nur dann beobachten, wenn die T-Zellen ihrerseits naiv waren. Wurden T-Zellen von immunisierten Ratten mit den gleichen Zellen, mit denen sie immunisiert worden waren, restimuliert, waren die NK-Zellen nicht in der Lage, regulierend auf die T-Zellen einzuwirken. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, eine konstitutive Kontrolle von T-Zellen durch NK-Zellen, die sich besonders in der Aktivierungsphase der T-Zellen auswirkt. Genaugenommen wird die Aktivierung nicht verhindert, sie wird nur abgeschwächt. Es scheint so zu sein, dass NK-Zellen den Schwellwert des benötigten Aktivierungsimpulses erhöhen, um ein überbordendes und vor allem zu frühzeitiges Eingreifen der T-Zellen in die Immunantwort zu verhindern. Dies muss jedoch in weiteren Untersuchungen validiert und der Mechanismus detaillierter erklärt werden.

■ Projektleitung: Dr. rer. nat. Thorsten Lieke; Förderung: eigene Drittmittel

Weitere Forschungsprojekte

Role of regulatory T cells in the development of donor-specific adaptation after clinical organ transplantation

■ Projektleitung: R. Schwitzer, J. Klemnauer; Förderung: DFG, SFB 738, Teilprojekt B1

Genetic control of xenogeneic immune responses

■ Projektleitung: R. Schwitzer; Förderung: DFG, SFB-Transregio 127, Teilprojekt A1

Bedeutung der 77C@G Mutation im CD45 Gen des Menschen als Risikofaktor für Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: R. Schwitzer; Förderung: DFG, Normalverfahren, Schw437/2

Role of donor-specific immune responses in chronic allograft dysfunction

■ Projektleitung: R. Schwitzer; Förderung: BMBF, IFB-Tx

Pilotstudie zur Untersuchung von Cytokin-Profilen in der Wundflüssigkeit von Patienten in Eu- bzw. Hypothyreose

■ Projektleitung: G. Scheumann; Förderung: Fa. Genzyme

Analysis of xenogenic activation of the human coagulation system in xeno-perfused porcine kidneys

■ Projektleitung: M.Winkler, A.Tiede, K.Johanning; Förderung: DFG, SFB-Transregio 127, Teilprojekt C6

An exploratory study to compare the efficacy and safety of Micafungin as a pre-emptive treatment of invasive candidiasis versus placebo in high risk surgical subjects with intra-abdominal infections - a multicentre, randomized, double-blind study

■ Projektleitung: Dr. Knitsch; Förderung: Fa. Astellas

Mycamycine in routine practice for the treatment of invasive candidiasis, esophageal candidiasis or prophylaxis of candida infections, a multicentre, prospective non-interventional study

■ Projektleitung: Dr. Knitsch; Förderung: Fa Astellas

A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Dose IV Oritavancin vs IV Vancomycin for the Treatment of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection (SOLO I)

■ Projektleitung: Prof. Winkler; Förderung: The Medicines Company

Immunmodulation mit regulatorischen T-Zellen in der Leberzelltransplantation

■ Projektleitung: F. Vondran; Kooperationspartner: Dr. T. Krech - Inst. für Pathologie; Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Role of polymorphic proteins encoded by the Natural Killer Gene Complex in an allogeneic rat transplantation model

■ Projektleitung: D. Pöhnert; Kooperationspartner: J. Hundrieser (VCH); Förderung: eigene Drittmittel

Originalpublikationen

Blume C, Sensoy A, Gross MM, Guenter HH, Haller H, Manns MP, Schwarz A, Lehner F, Klempnauer J, Pischke S, Strassburg CP. A Comparison of the Outcome of Pregnancies After Liver and Kidney Transplantation. *Transplantation*; 2013;95(1):222-227

Chavan A, Luthé L, Gebel M, Barg-Hock H, Seifert H, Raab R, Kirchhoff T, Schmuck B. Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Radiol*; 2013;23(4):951-957

Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismüller TJ, Strassburg CP, Bröcker V, Bara C, Lehner F, Drube J, Kielstein JT, Schwarz A, Guler F, Haller H, Schiffer M. Renal Comorbidity After Solid Organ and Stem Cell Transplantation. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1691-1699

Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, Settmacher U, Heyne N, Clavien PA, Muehlbacher F, Morard I, Wolters H, Vogel W, Becker T, Sterneck M, Lehner F, Klein C, Kazemier G, Pascher A, Schmidt J, Rauchfuss F, Schnitzbauer A, Nadalin S, Hack M, Ladenburger S, Schlitt HJ. A Randomized, Controlled Study to Assess the Conversion from Calcineurin-Inhibitors to Everolimus After Liver Transplantation-PROTECT. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1855-1865

Hauschild-Quintern J, Petersen B, Queisser AL, Lucas-Hahn A, Schwitzer R, Niemann H. Gender non-specific efficacy of ZFN mediated gene targeting in pigs. *Transgenic Res*; 2013;22(1):1-3

Kemter E, Lieke T, Kessler B, Kurome M, Wuensch A, Summerfield A, Ayares D, Nagashima H, Baars W, Schwitzer R, Wolf E. Human TNF-related apoptosis-inducing ligand-expressing dendritic cells from transgenic pigs attenuate human xenogeneic T cell responses. *Xenotransplantation*; 2012;19(1):40-51

Kraus L, Trautewig B, Klempnauer J, Lieke T. Naive rat NK cells control the onset of T cell response. *PLoS One*; 2012;7(10):e47074

Lieke T, Ramackers W, Bergmann S, Klempnauer J, Winkler M, Klose J. Impact of Salinomycin on human cholangiocarcinoma: induction of apoptosis and impairment of tumor cell proliferation in vitro. *BMC Cancer*; 2012;12:466-2407-12-466

Lorenzen JM, Broll M, Kaever V, Burhenne H, Hafer C, Clajus C, Knitsch W, Burkhardt O, Kielstein JT. Pharmacokinetics of ampicillin/

sulbactam in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2012;7(3):385-390

Oetzmann von Sochaczewski C, Petersen C, Ure BM, Osthaus A, Schubert KP, Becker T, Lehner F, Kuebler JF. Laparoscopic versus conventional Kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*; 2012;22(4):408-411

Pischke S, Gösling J, Engelmann I, Schlue J, Wölk B, Jäckel E, Meyer-Heithuis C, Lehmann U, Strassburg CP, Barg-Hock H, Becker T, Manns MP, Schulz T, Wedemeyer H, Heim A. High intrahepatic HHV-6 virus loads but neither CMV nor EBV are associated with decreased graft survival after diagnosis of graft hepatitis. *J Hepatol*; 2012;56(5):1063-1069

Ramackers W, Klose J, Winkler M. Xeno-kidney transplantation: from idea to reality. *Transplant Proc*; 2012;44(6):1773-1775

Raymondos K, Molitoris U, Capewell M, Sander B, Dieck T, Ahrens J, Weilbach C, Knitsch W, Corrado A. Negative- versus positive-pressure ventilation in intubated patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*; 2012;16(2):R37

Reichert B, Becker T, Weismüller TJ, Kleine M, Zachau L, Johanning K, Lehner F, Klempnauer J, Schrem H. Value of the preoperative SOFT-score, P-SOFT-score, SALT-score and labMELD-score for the prediction of short-term patient and graft survival of high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD-score >=30. *Ann Transplant*; 2012;17(2):11-17

Rifai K, Hadem J, Wiegand J, Potthoff A, Pischke S, Klempnauer J, Strassburg C, Wedemeyer H, Manns MP, Tillmann HL. Gender Differences in Patient Receiving Liver Transplantation for Viral Hepatitis. *Z Gastroenterol*; 2012;50(8):760-765

Ringe KI, Ringe BP, Bektas H, Opherk JP, Reichelt A, Lotz J, Wacker F, Meyer BC. Characterization and staging of central bile duct stenosis-Evaluation of the hepatocyte specific contrast agent gadoxetate disodium. *Eur J Radiol*; 2012;81(11):3028-3034

Ringe KI, Ringe BP, von Falck C, Shin HO, Becker T, Pfister ED, Wacker F, Ringe B. Evaluation of living liver donors using contrast enhanced multidetector CT - The radiologists impact on donor selection. *BMC Med Imaging*; 2012;12:21-2342-12-21

Schrem H, Reichert B, Frühauf N, Becker T, Lehner F, Kleine M, Bektas H, Zachau L, Klempnauer J. The Donor-Risk-Index, ECD-Score and D-MELD-Score all fail to predict short-term outcome after liver transplantation with acceptable sensitivity and specificity. *Ann Transplant*; 2012;17(3):5-13

Schrem H, Reichert B, Frühauf N, Kleine M, Zachau L, Becker T, Lehner F, Bektas H, Klempnauer J. Erweiterte Spenderkriterien der Bundesärztekammer: Untersuchung zu ihrer Anwendbarkeit als prognostisches Modell für den frühen Verlauf nach Lebertransplantation. *Chirurg*; 2012;83(11):980-988

Taubert R, Pischke S, Schlue J, Wedemeyer H, Noyan F, Heim A, Lehner F, Barg-Hock H, Klempnauer J, Olek S, Manns MP, Hardtke-Wolenski M, Jäckel E. Enrichment of Regulatory T Cells in Acutely Rejected Human Liver Allografts. *Am J Transplant*; 2012;12(12):3425-3436

Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, Pflugrad H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol*; 2012;DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.043

Vondran FW, Timrott K, Kollrich S, Klempnauer J, Schwitzer R, Becker T. Decreased frequency of peripheral CD4(+) CD161(+) Th(17)-precursor cells in kidney transplant recipients on long-term therapy with Belatacept. *Transpl Int*; 2012;25(4):455-463

Wahl K, Siegemund M, Lehner F, Vondran F, Nüssler A, Länger F, Krech T, Kontermann R, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Pfizenmaier K, Bantel H. Increased apoptosis induction in hepatocellular carcinoma by a novel tumor-targeted TRAIL fusion protein combined with bortezomib. *Hepatology*; 2013;57(2):625-636

Abstracts

2012 wurden 25 Abstracts publiziert.

Promotionen

Ramackers, Wolf-Rüdiger (Dr. med.): Untersuchungen zur Aktivierung der Hämostase in der Xenotransplantation im Ex-Vivo-Perfusionsmodell.

Reichert, Melanie (Dr. med.): Value of the SOFA score as a predictive model for short-term survival in highrisk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD score \geq 30.

Wacker, Eva-Maria (Dr. med.): Die Nierenfunktion nach Lebertransplantation und deren Einflussfaktoren: eine retrospektive Studie aus der Prä-MELD-Ära.

Zachau, Lea (Dr. med.): Die akute Retransplantation innerhalb der ersten dreißig Tage nach initial erfolgloser Lebertransplantation: Ergebnisse, Indikationen und Implikationen für die Spenderorganallokation.

Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

■ Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511/532-7654 • E-Mail: derma@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/dermatologie.html

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie liegt in der Untersuchung von entzündlichen Hautkrankheiten, von allergischen Erkrankungen und von Tumorerkrankungen der Haut. Dieses spiegelt sich wider sowohl in der Bearbeitung von grundlagenorientierten Forschungsprojekten, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert werden, als auch in einer Reihe von klinischen Projekten mit unterschiedlicher Förderung. Insbesondere Ekzemkrankheiten wie die atopische Dermatitis oder das allergische Kontaktekzem, aber auch die Urtikaria, Psoriasis, bullöse Autoimmundermatosen sowie zum Vergleich auch respiratorische allergische Erkrankungen werden in diesen Untersuchungen angesprochen. Im April 2008 wurde in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie die Forschungsabteilung „Immundermatologie und experimentelle Allergologie“ gegründet, in der ein Teil der genannten Forschungsprojekte schwerpunktmäßig bearbeitet wird (siehe auch dort). Der Schwerpunkt Hauttumoren wird durch die Gründung des Hauttumorzentrums Hannover (HTZH) im Jahr 2005 dokumentiert. Im Rahmen des HTZH werden sowohl klinische als auch grundlagenwissenschaftliche Studien bei Hauttumoren durchgeführt mit Focus auf das maligne Melanom und auf Hauttumoren bei Organtransplantation.

Forschungsprojekte

Zielgerichtete Therapie des malignen Melanoms

Die Behandlung des metastasierenden Melanoms war viele Jahre frustrierend. Die Eskalation der medikamentösen Therapie durch Kombination mehrerer Zytostatika/Zytokine konnte keinen Überlebensvorteil im Vergleich zu einer Dacarbazin-Monotherapie zeigen. In den letzten Jahren konnten verschiedene genetisch heterogene Melanom-Subgruppen charakterisiert werden. Die wichtigste ist die der BRAF-mutierten Melanome. Dabei handelt es sich zumeist eine BRAFV600-Mutation, die in ca. 50% aller Melanome nachweisbar ist, vor allem bei jüngeren Patienten mit Primärtumor-Lokalisation im Bereich der intermittierend lichtexponierten Haut. Daneben kommen in weniger als 5% der Melanome KIT-Mutationen vor, welche unterschiedliche Bereiche des KIT-Gens betreffen können und gehäuft bei Melanomen ausgehend von der Schleimhaut, den Akren und chronisch lichtexponierter Haut gefunden werden. Eine weitere Untergruppe sind die NRAS-mutierten Melanome, welche etwa 20% aller Melanome ausmachen. Alle diese Mutationen führen auf unterschiedlichen Ebenen zu einer Aktivierung des RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweges.

Bei Patienten mit KIT-mutiertem Melanom ließ sich durch die Therapie mit cKIT-Blockern in einzelnen Fällen und Fallserien ein beeindruckendes Ansprechen erzielen. Leider stellte sich häufig nach einigen Therapiemonaten wieder ein Progress ein. Aufgrund der geringen Patientenzahlen rekrutieren kontrollierte Studien nur langsam.

In zwei internationalen multizentrischen Phase-III-Studien wurden Patienten mit metastasiertem BRAFV600-mutiertem Melanom mit zwei unterschiedlichen selektiven BRAF-Inhibitoren behandelt. Unser Zentrum war bei beiden Studien beteiligt. Es wurde entweder der BRAF-Inhibitor Vemurafenib (BRIM3-Studie) oder der BRAF-Inhibitor Dabrafenib (BREAK3-Studie) eingesetzt, jeweils im Vergleich zu der Standard-Chemotherapie mit Dacarbazin. Darunter zeigte sich bei ca. 80% der Patienten in der BRAF-Inhibitor-Gruppe ein Ansprechen bzw. eine Stabilisierung der Melanomerkkrankung. Das beeindruckende Ansprechen hielt jedoch häufig nur wenige Monate an, die Resistenzentwicklung entstand durch eine alternative Aktivierung des Signalwegs. Vemurafenib und Dabrafenib zeigten zum Teil ungewöhnliche

Nebenwirkungen, primär an Haut (Photosensitivität, Entwicklung von epithelialen und melanozytären Hauttumoren, Exantheme, Hand-Fuß-Syndrome) und Gelenken (Arthralgien).

Ein dritter zielgerichteter Therapieansatz sind die MEK-Inhibitoren, welche den RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg unterhalb von BRAF blockieren. Verschiedene Substanzen werden derzeit als Monotherapie in Phase-II- und Phase-III-Studien bei Patienten mit NRAS-mutiertem Melanom getestet. Die Kombination eines BRAF-Inhibitors und eines MEK-Inhibitors bei BRAF-mutiertem Melanom wird ebenfalls aktuell im Rahmen von Phase-III-Studien getestet. Alle diese Studien werden in unserem Zentrum Patienten mit fortgeschrittenem Melanom angeboten.

Die Erfolge der zielgerichteten Therapie machen deutlich, wie wichtig die molekulare Diagnostik für die Therapieentscheidung und die Prognose der Patienten ist. Derzeit ist unklar, welches Tumorgewebe (Primärtumor oder Metastasengewebe) und welches Verfahren am besten zur Mutationsanalyse geeignet ist.

Wir haben daher eine Studie begonnen, in der wir Tumorgewebe von Melanompatienten mit verschiedenen Verfahren auf eine BRAFV600-Mutation analysieren. Zu diesen Verfahren gehören die Sanger Sequenzierung, die Pyrosequenzierung, der cobas®-Test (ein PCR-basiertes Verfahren), und das next generation sequencing (NGS). Im Gegensatz zu den anderen Verfahren gibt das NGS eine genaue Angabe bezüglich der Allelfrequenz des mutierten Allels.

Zur Bestimmung der Sensitivität der unterschiedlichen Testverfahren wurde eine Melanomzelllinie mit BRAFV600 Mutation und eine andere Melanomzelllinie mit „wildtyp“ BRAF-Status in unterschiedlichen Verhältnissen gemischt, die Zellpellets werden formalinfixiert, in Paraffin eingebettet, DNA extrahiert und auf eine BRAF-Mutation analysiert (Tabelle 1).

| %-BRAF-positiver WM35 Zellen | cobasTest | Sanger Sequenzierung | Pyrosequenzierung (Q24) | Pyrosequenzierung (Hot Taq) |
|------------------------------|-----------|----------------------|-------------------------|-----------------------------|
| 100% | positiv | positiv | positiv | positiv |
| 30% | positiv | positiv | positiv | positiv |
| 20% | positiv | positiv | positiv | positiv |
| 10% | positiv | negativ | positiv | positiv |
| 5% | positiv | negativ | negativ | negativ |
| 2,5% | negativ | negativ | negativ | negativ |
| 1% | negativ | negativ | negativ | negativ |
| 0,5% | negativ | negativ | negativ | negativ |
| 0% | negativ | negativ | negativ | negativ |

Tab. 1:

Zur Frage, welches Gewebe am besten zur Mutationsanalyse geeignet ist, haben wir von 84 Patienten sowohl Primärtumorgewebe als auch korrespondierendes Metastasengewebe untersucht. Hierbei zeigte sich im NGS eine BRAF V600E-Mutation in mindestens einer Probe in 39 Patienten, bei 25 Patienten ließ sich in allen untersuchten Proben eine Mutation nachweisen. Insgesamt konnten wir bei 17 Patienten diskordante Ergebnisse feststellen (Abbildung 1).

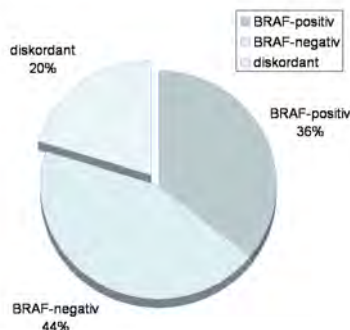


Abb. 1:

Bei 9 Patienten ließ sich nur im Primärtumor eine BRAF V600 E-Mutation nachweisen, Primärtumor, bei 5 Patienten nur in der Metastase.

Diskordante Ergebnisse zwischen Primärtumor und Metastase waren in der Regel technisch bedingt, z. B. durch eine geringe DNA-Ausbeute bei der Extraktion einer Probe oder durch einen geringen Tumorzellanteil einer Probe.

Bei einer BRAFV600E-Mutation erzielen cobas[®]-Test und die Pyrosequenzierung regelmäßige positive Ergebnisse bei einer Allelfrequenz von mindestens 6%, die Sangersequenzierung bei mindestens 14%. In Bezug auf seltenere Mutationen (z. B. BRAFV600K, BRAFV600E2) war der cobas[®]-Test in 15/24 Proben positiv, die Pyrosequenzierung in 13/24 und die Sanger-Sequenzierung in 21/24 Proben.

Zusammengefasst kann man also sagen, dass außer dem aufwendigen NGS-Verfahren die in der Routine eingesetzten Verfahren Stärken und Schwächen haben (Sanger: Detektion von seltenen Mutationen, niedrige Sensitivität; Pyrosequenzierung und cobas[®]: hohe Sensitivität, Problem beim Nachweis seltener Mutationen). Daher empfehlen wir, im Falle eines negativen Testergebnisses möglichst eine weitere Gewebeprobe mit einem anderen Verfahren zu analysieren.

In einem weiteren Projekt stellen wir uns die Frage, ob die Allelfrequenz einer BRAFV600-Mutation mit dem Ansprechen auf eine BRAF-Inhibitor-Therapie korreliert.

Die langfristige Vision ist, praktikable und bezahlbare Assays zu entwickeln, die für Therapie und Resistenzentwicklung relevante Mutationen einschließlich der Allelfrequenz nachweisen.

Zusammengefasst stehen wir am Anfang einer vielversprechenden Ära in der Behandlung des metastasierenden Melanoms, die jedoch auch mit Herausforderungen einhergeht, z. B. in Bezug auf das Vorgehen bei Resistenzentwicklung und bei Nebenwirkungen.

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schacht-Stahlbock, Vivien (PD Dr. med.) / Kreipe, Hans-H. (Prof. Dr. med.), Inst. für Pathologie, MHH; Timmermann, Bernd (Dr. rer. medic.), Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin; Rüschoff, Josef (Prof. Dr. med.), targos GmbH, Kassel; Förderung: Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Rolle des Histamin H4 Rezeptors im Vergleich zu anderen Rezeptoren bei allergischen Entzündungen der Haut

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Gu434/5-2, EU (COST action BM0806, Recent advances in Histamine receptor H4R research)

Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE 1289/8-1 AOBJ: 579752

KMU-Innovativ-6: Entwicklung des Vorproduktes eines Therapeutikums zur effizienten kutanen Infektionsabwehr und Wundheilung durch die Kombination verschiedener humaner antimikrobieller Peptide

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Projektträger Jülich (ptj): 0315917B

Entwicklung eines medizinischen UV-Bestrahlungsgerätes mit Minimierung des Karzinomrisikos durch umfeldfreie Bestrahlung und mit automatischer Konturierung sowie genau definierbaren Dosen der Bestrahlungsfelder

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117402 FR9

Entwicklung eines digitalen Dermatoskopiegerätes mit erweitertem Diagnoseumfang für das automatisierte Ganzkörper-Hautkrebs-Screening (HKS)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117405FR1

Entwicklung eines neuen innovativen Medikaments zur Behandlung Th1-vermittelter chronisch entzündlicher Hauterkrankungen auf der Basis eines Tbet-spezifischen DNAszyms

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117403 FR0

Schulungsprogramm zur besseren Versorgung von Erwachsenen mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) - Nationale prospektive randomisierte Multizenterstudie

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gieler, Uwe (Prof. Dr. med.), Justus-Liebig-Universität Gießen; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Präklinische Evaluation von selbst-differenzierenden und selbst-eliminierenden dendritischen Zellen zum Einsatz in der immunologischen und zytotoxischen Therapie des malignen Melanoms

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.); Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stripecke, Renata (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie und Onkologie, MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Untersuchung der spezifischen T-Zell-Antwort auf Hausstaubmilbenallergene bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Förderung: MHH (HiLF)

Untersuchungen zu neuroimmunen Mechanismen bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM)

Charakterisierung von basophilen und eosinophilen Granulozyten bei bullösen Autoimmundermatosen

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: MHH (LOM)

Pathogenetische Rolle der miRNA beim malignen Melanom

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.); Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM)

Pathogenetische Rolle von Granulozyten bei allergischen Entzündungsreaktionen der Haut und ihre Modulation durch anti-inflammatorische Medikamente

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM)

Prognostische und therapeutische Konsequenzen der Schildwächterlymphknotenbiopsie bei Melanompatienten

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr.med.); Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) und Wirtschaft

Apoptosemechanismen eosinophiler Granulozyten

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) und Wirtschaft

Untersuchung anti-inflammatorischer Medikamente auf die Serumaktivität bei Autoimmunurtikaria

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) und Wirtschaft

Untersuchungen zur Pathogenese der chronischen Urtikaria

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) und Wirtschaft

In-vitro Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH (LOM) und Wirtschaft

Effekte von mTOR Inhibitoren auf humane Keratinozyten und Plattenepithelkarzinome in vitro

■ Projektleitung: Alter, Mareike (Dr. med.), Satzger, Imke (Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Untersuchungen des Effekts von Pollenexpositionen in einem Expositionsraum auf die Haut bei Patienten mit atopischer Dermatitis (Neurop)

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.); Fraunhofer ITEM; Förderung: Wirtschaft

Impact of the TNF-alpha inhibitor Etanercept on TLR-2 and staphylococcal exotoxin induced immunological effects in monocytes/macrophages from patients with psoriasis

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Funktioneller Einfluss von Xolair auf basophile Granulozyten

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Hauterkrankungen bei Patienten nach Organtransplantation

■ Projektleitung: Satzger, Imke (Dr. med.); Alter, Mareike (Dr. med.); Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

Alase A, Seltmann J, Werfel T, Wittmann M. Interleukin-33 modulates the expression of human beta-defensin 2 in human primary keratinocytes and may influence the susceptibility to bacterial superinfection in acute atopic dermatitis. *Br J Dermatol*; 2012;167(6):1386-1389

Boehm D, Schmid-Ott G, Finkeldey F, John SM, Dwinger C, Werfel T, Diepgen TL, Breuer K. Anxiety, depression and impaired health-related quality of life in patients with occupational hand eczema. *Contact Dermatitis*; 2012;67(4):184-192

Böhm D, Stock Gissendanner S, Bangemann K, Snitjer I, Werfel T, Weyergraf A, Schulz W, Jäger B, Schmid-Ott G. Perceived relationships between severity of psoriasis symptoms, gender, stigmatization and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2013;27(2):220-226

Böhm M, Zmijewski MA, Wasiewicz T, Straub RH, Raap U, Luger TA, Slominski A. KU812 basophils express urocortin, CRH-R, MC1R and steroidogenic enzymes and secrete progesterone. *Exp Dermatol*; 2012;21(7):541-543

Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*; 2012;129(3):717-725.e5

Genzenmueller T, Yakushko Y, Kluba J, Henke-Gendo C, Gutzmer R, Schulz TF. Next-generation sequencing fails to identify human virus sequences in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*; 2012;131(7):E1173-9

2012;131(7):E1173-9

Grob JJ, Jouary T, Dréno B, Asselineau J, Gutzmer R, Hauschild A, Leccia MT, Landthaler M, Garbe C, Sassolas B, Herbst RA, Guillot B, Chene G, Pehamberger H. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b (36months) versus low-dose interferon alfa-2b (18months) in melanoma patients without macrometastatic nodes: An open-label, randomised, phase 3 European Association for Dermato-Oncology (EADO) study. *Eur J Cancer*; 2013;49(1):166-174

Gschwandtner M, Bunk H, Köther B, Thurmond RL, Kietzmann M, Werfel T, Baumer W, Gutzmer R. Histamine down-regulates IL-27 production in antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol*; 2012;92(1):21-29

Gschwandtner M, Mildner M, Mlitz V, Gruber F, Eckhart L, Werfel T, Gutzmer R, Elias PM, Tschachler E. Histamine suppresses epidermal keratinocyte differentiation and impairs skin barrier function in a human skin model. *Allergy*; 2013;68(1):37-47

Haenssle HA, Kraus SL, Brehmer F, Kretschmer L, Völker B, Asper H, Kapp A, Gutzmer R. Dynamic Changes in Nevi of a Patient With Melanoma Treated With Vemurafenib: Importance of Sequential Dermoscopy. *Arch Dermatol*; 2012;148(10):1183-1185

Hartmann K, Wagner N, Rabenhorst A, Pflanz L, Leja S, Förster A, Gehring M, Kapp A, Raap U. Serum IL-31 levels are increased in a subset of patients with mastocytosis and correlate with disease severity in adult patients. *J Allergy Clin Immunol*; 2012;DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.008

- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, Blank CU, Miller WH Jr, Kaempgen E, Martin-Algarra S, Karaszewska B, Mauch C, Chiarion-Sileni V, Martin AM, Swann S, Haney P, Mirakhor B, Guckert ME, Goodman V, Chapman PB. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multi-centre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*; 2012;380(9839):358-365
- Kasraie S, Niebuhr M, Kopfnagel V, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Werfel T. Macrophages from patients with atopic dermatitis show a reduced CXCL10 expression in response to staphylococcal alpha-toxin. *Allergy*; 2012;67(1):41-49
- Kopfnagel V, Wittmann M, Werfel T. An AIM2 inflammasome is active in human keratinocytes: Response to letter from Dombrowski et al.: Comment on Kopfnagel et al. *Exp Dermatol*. 2011 Dec; 20(12):1027-9. *Exp Dermatol*; 2012;21(6):475-476
- Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, Reiners KS, Raap U, van Buuren HR, van Erpecum KJ, Davies NA, Rust C, Engert A, Jalan R, Oude Elferink RP, Beuers U. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology*; 2012;56(4):1391-1400
- Magerl M, Rother M, Bieber T, Biedermann T, Brasch J, Dominicus R, Hunzelmann N, Jakob T, Mahler V, Popp G, Schakel K, Schlingensiepen R, Schmitt J, Siebenhaar F, Simon JC, Staubach P, Wedi B, Weidner C, Maurer M. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of miltefosine in antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2013;27(3):e363-e369
- Merk HF, Werfel T. Spannend und praxisrelevant: Fortschritte in der Diagnostik der Nahrungsmittelallergien. *Hautarzt* 2012;63(4):286-287
- Mommert S, Gschwandtner M, Koether B, Gutzmer R, Werfel T. Human memory Th17 cells express a functional histamine H4 receptor. *Am J Pathol*; 2012;180(1):177-185
- Niebuhr M, Baumer W, Kietzmann M, Wichmann K, Heratizadeh A, Werfel T. Participation of complement 3a receptor (C3aR) in the sensitization phase of Th2 mediated allergic contact dermatitis. *Exp Dermatol*; 2012;21(1):52-56
- Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, Sager A, Zuberbier T. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 2012;130(4):925-31.e4
- Pedersen E, Wang Z, Stanley A, Peyrollier K, Rösner LM, Werfel T, Quondamatteo F, Brakebusch C. RAC1 in keratinocytes regulates crosstalk to immune cells by Arp2/3 dependent control of STAT1. *J Cell Sci*; 2012;125(Pt.22):5379-5390
- Pincha M, Sundarasetty BS, Salguero G, Gutzmer R, Garritsen H, Macke L, Schneider A, Lenz D, Figueiredo C, Blasczyk R, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Puff C, Modlich U, von der Leyen H, Wicke DC, Ganser A, Stripecke R. Identity, potency, in vivo viability, and scaling up production of lentiviral vector-induced dendritic cells for melanoma immunotherapy. *Hum Gene Ther Methods*; 2012;23(1):38-55
- Raap U, Weissmantel S, Gehring M, Eisenberg AM, Kapp A, Fölster-Holst R. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*; 2012;23(3):285-288
- Satzger I, Mattern A, Kuettler U, Weinspach D, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R. microRNA-21 is upregulated in malignant melanoma and influences apoptosis of melanocytic cells. *Exp Dermatol*; 2012;21(7):509-514
- Schefzyk M, Richter E, Röhrbein JH, Schaefer T, Wedi B, Raap U. Das Schicksal von 20 Brassen. *Mycobacterium-marinum*-Infektion. *Hautarzt*; 2012;63(9):716-718
- Schmidts T, Marquardt K, Schlupp P, Dobler D, Heinz F, Mader U, Garn H, Renz H, Zeitvogel J, Werfel T, Runkel F. Development of drug delivery systems for the dermal application of therapeutic DNAszymes. *Int J Pharm*; 2012;431(1-2):61-69
- Schnuch A, Mahler V, Elsner P, John SM, Reusch M, Merk H, Ott H Bufe A, Przybilla B, Kleine-Tebbe J, Werfel T, Nowak D. Allergiediagnostik mit dem Epikutantest droht das Aus. *Hautarzt*; 2012;63(3):250-252
- Sieber J, Neis M, Brehler R, Fölster-Holst R, Kapp A, Klimek L, Merk H. Increasing long-term safety of seasonal grass pollen sublingual immunotherapy: the ECRIT study. *Expert Opin Drug Saf*; 2012;11(1):7-13
- Ständer S, Raap U. Pruritus. *Hautarzt*; 2012;63(7):520
- van Beek N, Knuth-Rehr D, Altmeyer P, Assaf C, Babilas P, Bayerl C, Benoit S, Dippel E, Effendy I, Eming R, Fischer M, Glaenz T, Glaser R, Goebeler M, Gollnick H, Gotze S, Gross G, Hadaschik E, Herbst R, Hermes B, Homey B, Hunzelmann N, Junger M, Kapp A, Kern JS, Korber A, Luger T, Mechtel D, Megahed M, Moll I, Peters KP, Pfeiffer C, Ring J, Rocken M, Sardy M, Seitz CS, Stadler R, Steinbrink K, Sticherling M, Szeimies RM, Tronnier M, Ulrich J, Vogt T, Wagner N, Welzel J, Wenzel J, Wozel G, Zouboulis CC, Zillikens D, Schmidt E. Diagnostics of autoimmune bullous diseases in German dermatology departments. *J Dtsch Dermatol Ges*; 2012;10(7):492-499
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2012;35(4):159
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2012;35(7):333-334
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2012;35(2):57-58
- Werfel T. Editorial. *Allergologie*; 2012;35(8):389-390
- Wittmann M, Doble R, Bachmann M, Pfeilschifter J, Werfel T, Mühl H. IL-27 Regulates IL-18 binding protein in skin resident cells. *PLoS One*; 2012;7(6):e38751
- Zeitvogel J, Dalpke A, Eiz-Vesper B, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Werfel T, Wittmann M. Human primary keratinocytes show restricted ability to up-regulate suppressor of cytokine signaling (SOCS)3 protein compared with autologous macrophages. *J Biol Chem*; 2012;287(13):9923-9930

Zeitvogel J, Werfel T, Wittmann M. IL-27 acts as a priming signal for IL-23 but not IL-12 production on human antigen-presenting cells. *Exp Dermatol*; 2012;21(6):426-430

Zuberbier T, Werfel T. Is European legislation killing allergy diagnostics? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 2012;12(5):475-476

Übersichtsarbeiten

Bork K, Maurer M, Bas M, Hartmann K, Biedermann K, Kreuz W, Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Ott H, Wedi B. Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo J*; 2012;2(109-118)

Boyman O, Werfel T, Akdis CA. The suppressive role of IL-10 in contact and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 2012;129(1):160-161

Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S, Homey B, Ganser A, Kapp A. Cutaneous side effects of new antitumor drugs: clinical features and management. *Dtsch Arztebl Int*; 2012;109(8):133-140

Homey B, Gerber PA, Wollenberg A, Dirschka T, Hassel JC, Bolke E, Hauschild A, Gutzmer R. Escalating therapy of cutaneous side effects of EGFR inhibitors: experience of German reference centers. *J Dtsch Dermatol Ges*; 2012;10(8):559-563

Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, Knol EF, Maurer M, Raap U, Schmid-Grendelmeier P, Skov PS, Grattan CE. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*; 2013;68(1):27-36

Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V, Custovic A, Demonchy J, Demoly P, Eigenmann P, Gayraud J, Grattan C, Heffler E, Hellings PW, Jutel M, Knol E, Lotvall J, Muraro A, Poulsen LK, Roberts G, Schmid-Grendelmeier P, Skevaki C, Triggiani M, Vanree R, Werfel T, Flood B, Palkonen S, Savli R, Allegrri P, Annesi-Maesano I, Annunziato F, Antolin-Amerigo D, Apfelbacher C, Blanca M, Bogacka E, Bonadonna P, Bonini M, Boyman O, Brockow K, Burney P, Buters J, Butiene I, Calderon M, Cardell LO, Caubet JC, Celenk S, Cichočka-Jarosz E, Cingi C, Couto M, Dejong N, Del Giacco S, Douladiris N, Fassio F, Fauquert JL, Fernandez J, Rivas MF, Ferrer M, Flohr C, Gardner J, Genuit J, Gevaert P, Groblewska A, Hamelmann E, Hoffmann HJ, Hoffmann-Sommergruber K, Hovhannisyán L, Hox V, Jahnsen FL, Kalayci O, Kalpaklioglu AF, Kleine-Tebbe J, Konstantinou G, Kurovski M, Lau S, Lauener R, Lauerma A, Logan K, Magnan A, Makowska J, Makrinioti H, Mangina P, Manole F, Mari A, Mazon A, Mills C, Mingomataj E, Niggemann B, Nilsson G, Ollert M, O'Mahony L, O'Neil S, Pala G, Papi A, Passalacqua G, Perkin M, Pfaar O, Pitsios C, Quirce S, Raap U, Raulf-Heimsoth M, Rhyner C, Robson-Ansley P, Alves RR, Roje Z, Rondon C, Rudzeviciene O, Rueff F, Rukhadze M, Rumi G, Sackesen C, Santos AF, Santucci A, Scharf C, Schmidt-Weber C, Schnyder B, Schwarze J, Senna G, Sergejeva S, Seys S, Siracusa A, Skypala I, Sokolowska M, Spertini F, Spiewak R, Sprickelmann A, Sturm G, Swoboda I, Terreehorst I, Toskala E, Traidl-Hoffmann C, Venter C, Vlieg-Boerstra B, Whitacker P, Worm M, Xepapadaki P, Akdis CA. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy*; 2012;2(1):21-7022-2-21

Przybilla B, Ruëff F, Walker A, Råwer H-C, Aberer W, Bauer CP, Berdel D, Biedermann T, Brockow K, Forster J, Fuchs Th, Hamelmann E, Jakob T, Jarisch R, Merk HF, Müller U, Ott H, Sitter W, Urbanek R, Wedi B. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. *Allergologie*; 2012;35(11):563-589

Raap U, Kapp A, Darsow U. Psychopharmakotherapie bei Pruritus: Sinnvoll oder nicht? *Hautarzt*; 2012;63(7):553-557

Raap U, Ständer S. Juckreizerkrankungen der Haut. *Klinische Neurophysiologie*; 2012;43(4):284-288 Raap U, Stiesch M, Kapp A. Contact allergy to dental materials. *J Dtsch Dermatol Ges*; 2012;10(6):391-6; quiz 397

Raap U, Stiesch M, Kapp A. Klinische Symptomatik und Diagnostik allergischer Reaktionen der Mundschleimhaut. *Hautarzt*; 2012;63(9):687-692

Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Lepp U, Henzgen M, Niggemann B, Saloga J, Schäfer C, Werfel T, Zuberbier T, Worm M. Vorgehen bei Verdacht auf Unverträglichkeit gegenüber oral aufgenommenem Histamin: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA). *Allergologie*; 2012;35(7):335-342

Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schäfer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Ständer S, Stingl G, Szalai S, Szepietowski JC, Taieb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U. European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), European Federation of Allergy (EFA), European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2012;26(8):1045-1060

Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, Oranje AP, Schäfer T, Schwennesen T, Seidenari S, Simon D, Ständer S, Stingl G, Szalai S, Szepietowski JC, Taieb A, Werfel T, Wollenberg A, Darsow U. European Dermatology Forum, European Academy of Dermatology and Venerology, European Task Force on Atopic Dermatitis, European Federation of Allergy, European Society of Pediatric Dermatology, Global Allergy and Asthma European Network. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2012;26(9):1176-1193

Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, Dubois AE, Beyer K, Eigenmann PA, Spergel JM, Werfel T, Chinchilli VM. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*; 2012;130(6):1260-1274

Ständer S, Blome C, Breil B, Bruland P, Darsow U, Dugas M, Evers A, Fritz F, Metz M, Phan NQ, Raap U, Reich A, Schneider G, Steinke S, Szepietowski J, Weisshaar E, Augustin M. Erfassung von Pruritus

- aktuelle Standards und Implikationen für die Praxis: Konsensuspapier der Initiative Pruritusparameter der Arbeitsgemeinschaft Pruritusforschung (AGP). *Hautarzt*; 2012;63(7):521-531

Wichmann K, Heratizadeh A, Werfel T. Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis. *Hautarzt*; 2012;63(4):315-324

Zuberbier T, Aberer W, Brockow K, Grabbe J, Hamelmann E, Hartmann K, Jakob T, Maurer M, Merk HF, Ollert M, Rueff F, Schmid-Grendelmeier P, Staubach P, Voigtmann I, Wedi B. S3-Leitlinie Urtikaria. Teil 2: Therapie der Urtikaria - deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergologie*; 2012;35(4):187-208

Abstracts

2012 wurden 25 Abstracts publiziert.

Promotionen

Märtens, Nicole (Dr. med.): Die immunmodulatorische Rolle von Neurotrophinen und die Neurotrophinrezeptorexpression auf den peripheren eosinophilen Granulozyten.

Meier, Andre (Dr. med.): Vergleich von Klassifikationen in der Beurteilung der Schildwächterlymphknoten beim malignen Melanom: eine Analyse von 697 Patienten.

Renne, Julius Joachim (Dr. med.): Interaktion von kutanen Epithelzellen mit T-Zellen im autologen Modell.

Rössing, Kirsten Martina (Dr. med.): Brain-derived neurotrophic factor ist erhöht im Serum und in Hautschichten von Patienten mit chronisch spontaner Urtikaria.

Schefzyk, Matthias (Dr. med.): Alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon im neuroimmunen Netzwerk der atopischen Dermatitis: antiinflammatorische Modulation der Effektorfunktionen eosinophiler Granulozyten in vitro.

Wissenschaftspreise

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Forschungsförderpreis Novartis auf der XXXIX Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF) für ihr Projekt „Functional implications of Omalizumab on human basophils in chronic urticaria“.

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Forschungsförderpreis Novartis auf der XXXIX Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF) für ihr Projekt „Functional implications of Omalizumab on human basophils in chronic urticaria“.

Jantzen, Franziska (Dr. rer. nat.): Early Stage Researcher Award der EU COST BM0806 Action verbunden mit einem Reisestipendium für ihre Präsentation „The Th1-associated cytokine CXCL10/IP-10 is downregulated in monocytes and myeloid dendritic cells - an effect possibly mediated via different histamine receptors in both cell types“.

Jantzen, Franziska (Dr. rer. nat.): 1. Posterpreis auf dem Annual Meeting der European Histamine Research Society für den Beitrag mit dem Titel: Jantzen F, Werfel T, Gutzmer R. The Th1-associated cytokine CXCL10/IP-10 is downregulated by histamine in monocytes and myeloid dendritic cells - an effect possibly mediated via different histamine receptors in both cell types.

Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.): Early Stage Researcher Award der EU COST BM0806 Action verbunden mit einem Reisestipendium für ihre Präsentation „Comperative mRNA expression profiling in non-stimulated versus H4R-stimulated human lymphocytes“.

Degen, Annette: Posterpreis der ADO für den Beitrag: Degen A, Satzger I, Asper H, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Unerwartete ausgeprägte kutane Nebenwirkung unter der kombinierten Behandlung mit einem B-Raf-Inhibitor und gleichzeitiger Radiotherapie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Hauptschriftleiter der Zeitschrift DER HAUTARZT.

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); DFG-Fachkollegiat (seit 04-2012); Hauptschriftleiter der Zeitschrift *Allergologie*; Deputy Editor J. Invest. Dermatol.; Section Editor Dermatology in *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, Mitglied der Editorial Boards von *DER HAUTARZT*, *JDDG*, *Allergo J*, *Allergy*, *Int Arch Allergy Clin Immunol*; Mitglied im Vorstand (ExCom) der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Vorstandsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO); Ärztliches Mitglied der Schlichtungsstelle der norddeutschen Ärztekammern; Arbeitsgruppenleiter bei der Erstellung der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit; Promotionsgutachter der Charite Berlin, Gutachter der Innovativen Medizinischen Forschung (IMF) Universitätsklinikum Münster, Gutachter Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG), Gutachter Research Foundation Flanders Belgien (FWO). Mitglied der Task Force European Exam on Allergy and Clinical Immunology der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI); Board Member der Section Dermatology der EAACI; Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Mitglied des Editorial Board von *Case Reports in Medicine*; Associate Editor von *DER HAUTARZT*; Mitglied des Advisory Boards der Zeitschriften *Allergologie* und *Allergo J*; Mitglied des Web Editorial Board der World Allergy Organisation (WAO); Vertrauensdozent der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF); Sprecher der Sektion Dermatologie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI); Leitlinienbeauftragter der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Leiter Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Niebuhr, Margarete (PD Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für internationale Journale; Sektionssprecher der Junior-Member-Sektion der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Heratizadeh, Annice (Dr.med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeiten für internationale Journale.

Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie

■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Werfel

Tel.: 0511/532-5092 • E-Mail: werfel.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/immundermatologie.html

Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie liegt in der Untersuchung von allergischen Erkrankungen mit Manifestationen an der Haut, von chronisch entzündlichen Hautkrankheiten und von Autoimmunerkrankungen der Haut. In den Projekten der Forschungsabteilung stehen Untersuchungen zu Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem) und zur Psoriasis derzeit im Mittelpunkt. Die Forschungsabteilung wurde im April 2008 innerhalb der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der MHH gegründet. Ihre laufenden Projekte sind naturgemäß thematisch mit der Klinik eng vernetzt, sowohl in Bezug auf die grundlagenorientierten Forschungsprojekte, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert werden, als auch in Bezug auf die klinisch-wissenschaftlichen Projekte. In diesem Forschungsbericht wird eine ausgewählte Thematik dargestellt und eine Auswahl von weiteren Projekten, die im Fokus der Forschungsabteilung stehen, aufgelistet. Um Redundanzen zu vermeiden, wird bei den Publikationen auf den Bericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie verwiesen.

Forschungsprojekte

Forschungsschwerpunkt: Autoimmunität bei atopischer Dermatitis

Bei atopischer Dermatitis (AD) handelt es sich um eine entzündliche Hauterkrankung mit chronisch-rezidivierendem Verlauf. Wie bei allen Ekzemkrankheiten ist ein T-Zell-dominiertes mononukleäres Hautinfiltrat in der Haut nachweisbar, welches maßgeblich zur klinischen Symptomatik beiträgt. Dendritische Zellen in der Haut können an IgE-gebundene Allergene durch Interaktion mit Fc ϵ -Rezeptoren internalisieren, im Zellinneren prozessieren und auf ihrer Oberfläche T-Zellen präsentieren, die so aktiviert werden.

Ungefähr 80% der erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis haben Sensibilisierungen gegenüber saisonalen sowie perennialen Aeroallergenen und/oder Lebensmittelallergenen, die mit Allergen-spezifischen IgE und Allergen-spezifischen T-Zellen assoziiert sind. Die Spezifität eines Großteils dieser IgE-Antikörper bleibt jedoch bei stark erhöhten Gesamt-IgE-Spiegeln unbekannt, wobei in den letzten Jahren in einer Reihe von Untersuchungen autoreaktive IgE bei atopischer Dermatitis beschrieben wurden.

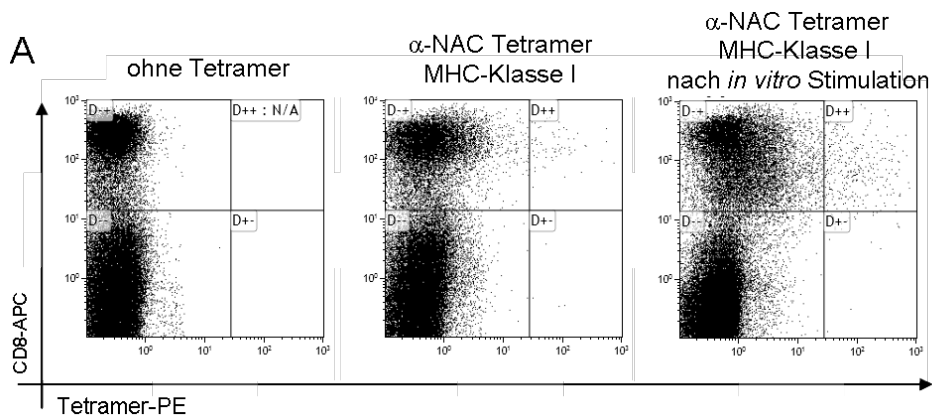
Darüber hinaus weist eine bedeutende Anzahl an Patienten mit atopischer Dermatitis keine Allergen-spezifischen IgE-Sensibilisierungen auf, weshalb vorgeschlagen wurde, die Bezeichnung zu ändern (z.B. in konstitutionelle Dermatitis). Bezüglich dieser nicht-allergischen, sogenannten intrinsischen Form der atopischen Dermatitis wird seit längerem diskutiert, inwiefern Autoreaktivität zum oft auch chronischen Krankheitsbild beitragen könnte.

I) Kürzlich konnten wir immundominante T-Zell-Epitope des Autoallergens α -NAC identifizieren. Das gemäß der Allergen-Nomenklatur der IUIS (International Union of Immunological Societies) auch als Hom s 2 (Homo sapiens Allergen 2) bezeichnete humane Protein α -NAC (α -Untereinheit des „nascent polypeptide-associated complex“) ist als Chaperon ubiquitär an der Proteinsynthese innerhalb der Zelle beteiligt. Bei α -NAC handelt es sich um ein normalerweise intrazelluläres, Atopie-assoziiertes Autoantigen ohne vorbekannte generelle Kreuzreaktivität zu Umweltallergenen. Seine Eigenschaft als Autoantigen („Autoallergen“) bei atopischer Dermatitis wurde initial auf humoraler Ebene (d.h.

durch den Nachweis von spezifischen IgE) beschrieben. Im eigenen Kollektiv konnten wir bei 23% der AD-Patienten α -NAC-spezifisches IgE im Serum nachweisen und charakterisierten in einer Studie α -NAC-reaktive T-Zellen aus der Zirkulation sowie aus läsionaler Haut.

Die Erkenntnisse über die immundominanten T-Zell-Epitope ermöglichten die Generierung von MHC-Klasse-I Tetrameren in Kooperation mit der Tetramer Core Facility der NIH (Atlanta, USA) und von MHC-Klasse-II Tetrameren in Kooperation mit W.W. Kwok (Seattle, USA). Durch den Einsatz dieser Reagenzien konnten erstmalig α -NAC-spezifische CD4+ und CD8+ T-Lymphozyten im Blut von sensibilisierten Patienten identifiziert werden. Durchflusszytometrische Messungen zeigten eine Frequenz Tetramer-bindender T-Zellen in sensibilisierten Patienten nach Anreicherung durch *in vitro*-Stimulation von etwa 0,05-2,5%. Wie bereits für andere Allergene beschrieben, konnten in unseren Untersuchungen auch in gesunden Kontrollindividuen, wenn auch mit niedrigeren Frequenzen, Tetramer-bindende T-Zellen identifiziert werden.

Um der Schwierigkeit der geringen Frequenzen von Tetramer-bindenden T-Lymphozyten zu begegnen, steht uns in Kooperation mit Christian Hennig und Gesine Hansen (Klinik für pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH) mit der Etablierung der „Chipcytometry“ eine Analysetechnik zur Verfügung, die einen hohen Informationsgehalt für jede einzelne Zelle liefert (www.chipcytometry.com). Speziell für diese Anwendung wurde ein Protokoll entwickelt, wonach im Anschluss an die Fluoreszenzfärbung von Antigen-spezifischen T-Zellen mithilfe von MHC-Tetrameren und mehreren Anreicherungsschritten die Zielzellen mit einem eigens zu diesem Zweck evaluierten Set an Fluoreszenz-markierten Antikörpern untersucht werden können. Auf diese Weise können für jede einzelne Zelle Aussagen über den Subtyp sowohl bezüglich der Polarisierung als auch der Differenzierung getroffen werden. Besonderes Augenmerk legen wir auf den Differenzierungsstatus der Autoantigen-spezifischen Zellen. Mittels Färbung mit CD27-spezifischen Antikörpern konnten wir einen höheren Anteil terminal differenzierter α -NAC-spezifischer T-Zellen in Patienten mit atopischer Dermatitis, bei denen α -NAC-spezifisches IgE nachweisbar war, gegenüber gesunden Kontrollen detektieren. Auf diese Weise konnten wir zwei Tetramer-bindende T-Zellsubpopulationen identifizieren (Abb.1), die pathologische (CD27-) bzw. protektive (CD27+) Immunantworten hervorrufen und bei „klassischen“ Allergien vermehrt vor (CD27-) bzw. nach (CD27+) erfolgreicher Hyposensibilisierungstherapie beschrieben wurden.



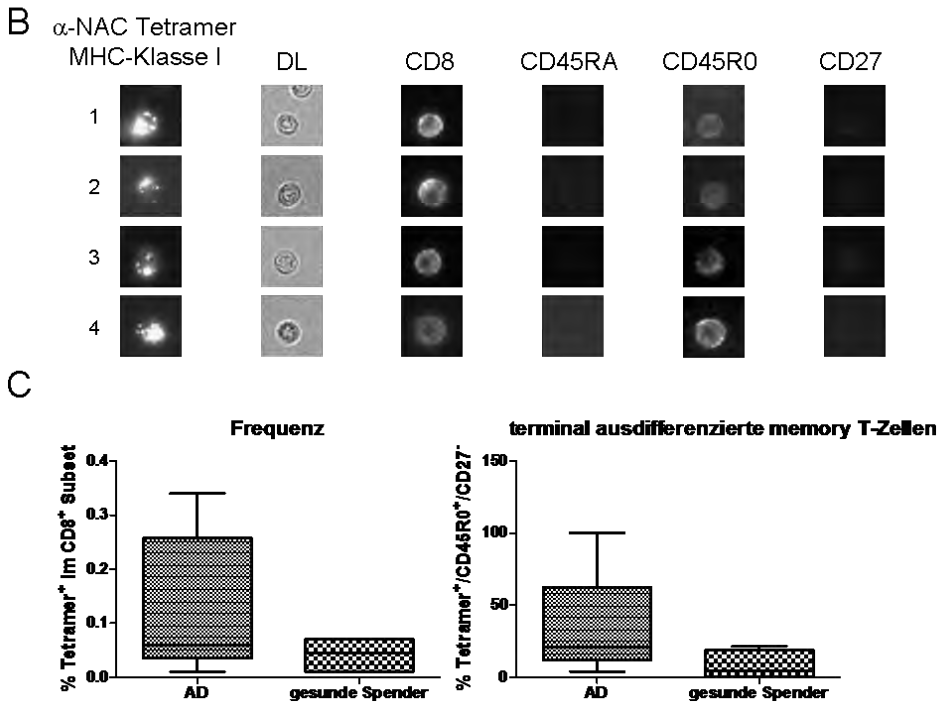


Abb. 1: Einsatz von MHC-Tetrameren zur Identifikation und Charakterisierung von autoreaktiven, α -NAC-spezifischen T-Lymphozyten. **A.** Isolierte PBMC eines Patienten mit atopischer Dermatitis und bekannter humoraler Sensibilisierung gegen α -NAC wurden mit einem spezifischen MHC Klasse I-Tetramer inkubiert und die Bindung an CD8+ T-Zellen im Durchflusszytometer gemessen. Die Färbung ist spezifisch auf das CD8+ Kompartiment beschränkt. Durch In-vitro-Stimulation der Zellen mit rekombinantem α -NAC über 28 Tage erhöht sich die Frequenz von 0,5% auf 2,2%. **B.** Die Analyse mittels Chipcytometry ermöglicht eine Charakterisierung von α -NAC-spezifischen T-Zellen auf Einzelzell-Ebene. Wie hier beispielhaft dargestellt, tragen diese Tetramer+/CD8+ Zellen den Memory-T-Zell Oberflächenmarker CD45R0 und weisen durch Abwesenheit von CD27 einen terminalen Differenzierungsstatus auf. **C.** In Patienten mit atopischer Dermatitis ist die Frequenz spezifischer T-Zellen (hier nach Anreicherung über Microbeads) sowie die Frequenz terminal differenzierter Memory-T-Zellen (CD8+/CD45R0+/CD27-) bezogen auf die Gesamtheit der Memory-T-Zellen erhöht. Die MHC-Klasse-I-Tetramere wurden von der NIH Tetramer Core Facility hergestellt.

II) Anders als bei α -NAC konnte durch unsere vorangegangenen Arbeiten bezüglich humanem Thioredoxin (hTrx) bereits eine Kreuzreaktivität mit einem Umweltallergen, Mala s 13, direkt auf T-Zell-Ebene nachgewiesen werden. Wie zuletzt für α -NAC durchgeführt, wurden nun inflammatorische Effekte von Thioredoxin und Mala s 13 auf T-Zellen und Antigen-präsentierende Zellen von sensibilisierten AD-Patienten und nicht-atopischen Spendern untersucht. Hierbei zeigte sich, dass Zellen von beiden Spendergruppen ähnlich stark reagierten. Durch Thioredoxin und Mala s 13 wurde die Sekretion von Monozyten-Zytokinen wie IL-6 und IL-23 und von T-Zell-Zytokinen wie IFN- γ , IL-17, IL-22 und IL-13 ausgelöst. Ein interessanter und deutlicher, bislang noch nicht beschriebener Unterschied zwischen Patienten mit atopischer Dermatitis und Nicht-Atopikern fand sich in Hinblick auf die IL-10-Sekretion, die in Zellen von Patienten mit atopischer Dermatitis deutlich weniger durch Thioredoxin induziert wurde als in Zellen von Kontrollindividuen.

Thioredoxin und Mala s 13 beeinflussten auch die Signaltransduktion: Während beide Proteine zur Phosphorylierung von NF- κ B führten, war die Phosphorylierung von p-44/42 stärker in Thioredoxin-stimulierten, die Phosphorylierung von STAT3 hingegen stärker in Mala s 13-stimulierten PBMC nachweisbar.

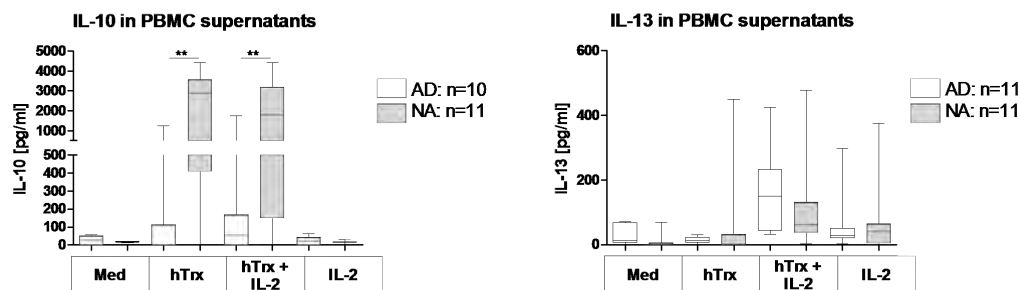


Abb. 2: Abb.2 PBMC Malassezia-sensibilisierter Patienten mit AD sowie nicht-allergischer Spender wurden für 72 h in An- und Abwesenheit von IL-2 mit hTrx stimuliert. In Zellkulturüberständen wurde die Menge an IL-10 und IL-13 mittels ELISA detektiert. **p<0,01.

Mit der Zielsetzung einer genaueren Analyse der Autoallergen-spezifischen T-Zellen führen wir derzeit ein Epitop-Mapping für Thioredoxin durch. Dafür wurden von Malassezia-sensibilisierten AD-Patienten T-Zelllinien in Anwesenheit von Thioredoxin angelegt und anschließend mit MHC-II-Peptiden, abgeleitet aus der Thioredoxin-Primärstruktur, restimuliert. So haben wir bereits zwei Kandidaten immundominanter Peptidsequenzen mit HLA-Allel-übergreifender Reaktivität für die Herstellung von MHC-Klasse II-Tetrameren identifiziert.

Zusammenfassend wurden die Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der „Autoallergie“ bei AD mit Fokussierung auf die Immunantwort auf α -NAC und hTrx fortgeführt. So konnten erstmals autoreaktive T-Lymphozyten mit Relevanz in atopischer Dermatitis mithilfe von MHC-Tetrameren detektiert und analysiert werden. Wie erwartet, ist eine erhöhte Frequenz der spezifischen T-Zellen in AD-Patienten gegenüber gesunden Spendern messbar. Eine vergleichende Untersuchung von direkten Effekten auf Zellen des peripheren Blutes durch das Autoallergen hTrx zeigte, dass in Patienten mit AD im Gegensatz zu gesunden Spendern eine signifikant verringerte Freisetzung eines anti-inflammatorischen Zytokins erfolgt. Weiterführende Experimente sollen in Zukunft durch den Einsatz weiterer MHC-Tetramere den Beitrag humaner Autoantigene und den korrespondierenden autoreaktiven T-Zellen in atopischer Dermatitis genauer beleuchten.

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Crameri, Reto (Prof. Dr.), Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Davos, Schweiz; Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Klinik für pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Hennig, Christian (Dr.), Klinik für pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Kwok, William W. (Dr.), Benaroya Research Institute, Seattle, USA NIH Tetramer Core facility, Atlanta, USA; Scheynius, Annika (Prof. Dr.), Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden; Valenta, Rudolf (Prof. Dr.), Medizinische Universität, Wien, Österreich; Förderung: DFG Klinische Forschergruppe 250 WE1289/8-1

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchungen zur Rolle des Histamin-H4-Rezeptors im Vergleich zu anderen Rezeptoren bei allergischen Entzündungen der Haut

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Gu434/5-2, EU (COST action BM0806, Recent advances in Histamine receptor H4R research)

Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE 1289/8-1 AOBJ: 579752

KMU-Innovativ-6: Entwicklung des Vorproduktes eines Therapeutikums zur effizienten kutanen Infektionsabwehr und Wundheilung durch die Kombination verschiedener humaner antimikrobieller Peptide

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Projektträger Jülich (ptj): 0315917B

Entwicklung eines medizinischen UV-Bestrahlungsgerätes mit Minimierung des Karzinomrisikos durch umfeldfreie Bestrahlung und mit automatischer Konturierung sowie genau definierbaren Dosen der Bestrahlungsfelder

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117402 FR9

Entwicklung eines digitalen Dermatoskopiegerätes mit erweitertem Diagnoseumfang für das automatisierte Ganzkörper-Hautkrebs-Screening (HKS)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117405 FR1

Entwicklung eines neuen innovativen Medikaments zur Behandlung Th1-vermittelter chronisch entzündlicher Hauterkrankungen auf der Basis eines Tbet-spezifischen DNAzyms

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117403 FR0

Schulungsprogramm zur besseren Versorgung von Erwachsenen mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) - Nationale prospektive randomisierte Multizenterstudie

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gieler, Uwe (Prof. Dr. med.), Justus-Liebig-Universität Gießen; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Untersuchung der spezifischen T-Zell-Antwort auf Hausstaubmilbenallergene bei erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Förderung: MHH - HiLF

Untersuchungen des Effekts von Pollenexpositionen in einem Expositionsraum auf die Haut bei Patienten mit atopischer Dermatitis (Neurop)

■ Projektleitung: Heratizadeh, Annice (Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.); Fraunhofer ITEM; Förderung: Wirtschaft

Impact of the TNF-alpha inhibitor Etanercept on TLR-2 and staphylococcal exotoxin induced immunological effects in monocytes/macrophages from patients with psoriasis

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Publikationen siehe bei Klinik für Dermatologie, Allergologie u. Venerologie

Abstracts

2012 wurden 5 Abstracts publiziert.

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

■ Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns

Tel.: 0511/532-6143 • E-Mail: hillemanns.peter@mh-hannover.de • mh-hannover.de/frauenklinik.html

Forschungsprofil

Als Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Frauenklinik forschen wir vor allem über klinisch relevante Fragen in der Geburtshilfe und Pränatalmedizin sowie in der gynäkologischen Onkologie. Unser Ziel ist die ständige Verbesserung der antepartalen und geburtshilflichen Versorgung sowie der Diagnostik, Prävention und Therapie gynäkologischer Erkrankungen.

In der Pränataldiagnostik und Geburtshilfe führen wir neben der Fehlbildungsdiagnostik im Ersttrimester Untersuchungen zur Pathophysiologie der erhöhten Nackentransparenz sowie zur Serumbiochemie als Screeningmethode für Präeklampsie und weitere Schwangerschaftskomplikationen durch. Es bestehen Kooperationen mit Arbeitsgruppen in England, Polen und Schweden sowie mit der Universitätsfrauenklinik der Technischen Universität in München. In der Geburtshilfe und Perinatalmedizin liegt der klinische Schwerpunkt in der frühzeitigen Erfassung von maternalen und fetalen kardiovaskulären Reaktionen sowie der fetalen Oxygenation während Schwangerschaft und Geburt; im Focus steht dabei die Bestimmung von Biomarkern, die als antepartale neuroprotektive Indikatoren dienen. Darüber hinaus unterstützen wir mit der Research Obstetric Biobank zahlreiche weitere Forschungsprojekte an der MHH. In der AG Perinatale Neuroepidemiologie werden wissenschaftliche Fragestellungen zum Zusammenhang zwischen immunologischen Faktoren und neurologischen Gesundheitsschäden nach Frühgeburtlichkeit verfolgt. Die Arbeitsgruppe ist federführend an den EU-Projekten NEOBRAIN und NEUROBID beteiligt. In der AG Hebammenwissenschaft werden versorgungsrelevante Fragestellungen zur Versorgung von Schwangeren mit vorausgegangenem Kaiserschnitt, zum Geburtsbeginn, zur Mutterpassnovellierung, zu Modellen der Hebammenbetreuung, sowie zu Interventionskaskaden während des Gebärens untersucht. Aspekte des Geburtsprozesses werden mit speziellen Verfahren längsschnittlich analysiert. Im Rahmen des Europäischen Masterstudiengangs für Hebammenwissenschaft spielen E-Learninganteile auf den Lernmanagementplattformen ILIAS und Blackboard eine große Rolle. Die AG Hebammenwissenschaft nimmt an der COST Action ISO907 teil. Unter dem Titel "Childbirth Cultures, Concerns, and Consequences: Creating a dynamic EU framework for optional maternity care (2010-2014)" arbeiten derzeit verschiedene europäische Einrichtungen zusammen.

In der gynäkologischen Endokrinologie und Reproduktionsmedizin erstreckt sich die wissenschaftliche Tätigkeit vor allem auf klinische Fragestellungen im Rahmen der Behandlung ungewollt kinderloser Paare. Hier liegt der Schwerpunkt in Untersuchungen über Erhalt und Wiederherstellung der Konzeptionsfähigkeit steriler und infertiler Frauen mittels mikrochirurgischer Operationsverfahren im Vergleich zu Ergebnissen assistierter Reproduktionstechniken. Aktuell werden darüber hinaus in einer Kooperation mit dem Inst. für Zelluläre Biophysik an der MHH molekulare und ultrastrukturelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der Non-Disjunction humaner Oozyten während der Meiose durchgeführt. Einen weiteren Schwerpunkt bilden Untersuchungen zu den zunehmend häufiger auftretenden Uterus-Narbendehiszenzen nach Kaiserschnitt. Diesbezüglich wird ein diagnostischer Algorithmus erarbeitet, der anhand der spezifischen Krankheitszeichen und Symptome sowie mittels sonographischer und hysteroskopischer Befunderhebungen die Diagnosestellung erleichtern soll. Darüber hinaus soll geklärt werden, welche operativen Korrekturmöglichkeiten zu Beschwerdefreiheit führen und welche prophylaktischen Maßnahmen Uterusrupturen bei nachfolgenden Schwangerschaften vermeiden helfen. In einem weiteren Themenkomplex wird analysiert, in welchem Ausmaß bei sterilen und

infertilen Frauen Vitamin-D-Mangelzustände vorliegen und ob sich die Behebung einer Vitamin-D-Defizienz positiv auf nachfolgende Schwangerschaften auswirkt.

In der gynäkologischen Onkologie liegen unsere Schwerpunkte in der Erfassung und Auswertung des therapeutischen Ansprechens von Krebspatientinnen im Rahmen verschiedener klinischer Studien sowie in der Erforschung der molekularen Grundlagen gynäkologischer Tumorerkrankungen. Im Rahmen von Phase I-III Studien werden neue Chemotherapiekompositionen und zielgerichtete Therapien mit Biologicals sowohl in der adjuvanten als auch palliativen Erkrankungssituation überprüft. Über medikamentöse Therapiestudien hinaus werden innovative operative Therapiekonzepte im Rahmen von multizentrischen Studien untersucht. Zum einen wird die Bedeutung des Wächterlymphknotens zur Einschränkung der operativen Radikalität beim Mamma-, Zervix und Vulvakarzinom überprüft. Zum anderen wird in einer nationalen, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten multizentrischen Studie der Nutzen einer radikalen Lymphonodektomie bei radikal operiertem Ovarialkarzinom erforscht. Im Bereich der Diagnostik und Therapie von dysplastischen Veränderungen der Cervix uteri sind zusätzliche Forschungsprojekte etabliert. Prospektiv untersucht wird derzeit die Wertigkeit einer Selbstuntersuchungsmethode zur Diagnostik der HPV-Infektion sowie neue immunzytologische und -histologische Parameter. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die photodynamische Farblasertherapie (PDT) als innovative, nicht-invasive Behandlungsmethode von dysplastischen Zellveränderungen an Portio und Vulva dar. Die Studienzentrale mehrerer internationaler Multicenter-Phase-II-Studien zur PDT ist in der Frauenklinik angesiedelt. Weiterhin wird der Nutzen neuer optischer und molekulargenetischer Methoden zur Diagnostik von Zervixdysplasien evaluiert.

Die Frauenklinik unterhält einen Laborbereich im Forschungszentrum/TPFZ, in dem Arbeitsgruppen mit den Schwerpunkten "Molekulare Gynäkologie", "Molekulare Perinatalogie" sowie "Biochemie und Tumorbioogie" unter naturwissenschaftlicher Leitung experimentelle Ansätze zur Erforschung gynäkologischer Erkrankungen verfolgen. Dabei kommen molekulargenetische, biochemische und zellbiologische Verfahren zur Anwendung. In der Grundlagenforschung der experimentellen Geburtshilfe untersuchen wir derzeit insbesondere die Rolle von Adenosin bei der Regulation der plazentaren Entwicklung sowie plazentarer Funktionen. In der Grundlagenforschung der gynäkologischen Onkologie liegt unser Schwerpunkt auf den molekularen Ursachen des Mammakarzinoms (Brustkrebs), des Ovarialkarzinoms (Eierstockkrebs), des Endometriumkarzinoms (Krebs der Gebärmutter schleimhaut) und des Zervixkarzinoms (Gebärmutterhalskrebs). Wissenschaftlerteams an der Frauenklinik sind Gründungsmitglieder mehrerer internationaler Konsortien, wie etwa des "Breast Cancer Association Consortiums", und arbeiten mit zahlreichen internationalen Arbeitsgruppen im Rahmen von Forschungsprojekten der Europäischen Union, wie z.B. COGS („Collaborative Oncological Genetic Studies“), erfolgreich zusammen.

Forschungsprojekte

Genetische Risikofaktoren für ein Mammakarzinom

Der Begriff Mammakarzinom fasst die epithelialen Tumore der weiblichen Brust zusammen. Das Mammakarzinom ist auch heute noch die häufigste tumorbezogene Todesursache der Frau. Die Wahrscheinlichkeit einer Frau in den USA oder in Europa, im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken, liegt bei durchschnittlich ca. 10%. Aufgrund beachtlicher Erfolge in der Früherkennung, der Operationsführung sowie der Strahlen- und Chemotherapie können heute ca. 85% der Brustkrebspatientinnen mindestens fünf Jahre nach Diagnosestellung überleben.

Das Mammakarzinom hat eine erbliche Komponente, jedoch sind die meisten der disponierenden Genveränderungen immer noch unbekannt. Familienuntersuchungen sind geeignet, Gene zu identifizieren, deren Mutation mit einer besonders hohen Erkrankungswahrscheinlichkeit einhergeht. Andererseits sind Assoziationsstudien in großen

Fall-Kontroll-Serien geeignet, solche Dispositionen zu identifizieren, die häufiger auftreten aber mit einem relativ niedrigen Risiko einhergehen. Wir haben dazu in den letzten Jahren hospitalbezogene Fall-Kontroll-Serien zum Mammakarzinom etabliert, die jeweils auf bilateralen Kooperationen basieren. Die Hannover Breast Cancer Study (HaBCS) umfasst 1000 Brustkrebspatientinnen der MHH und 1000 Kontrollpersonen. Die Hannover-Minsk Breast Cancer Study (HMBCS) umfasst 1900 weißrussische Brustkrebspatientinnen und 1100 Bevölkerungskontrollen, und die Hannover-Ufa Breast Cancer Study (HUBCS) umfasst 1000 russische Brustkrebspatientinnen und 1000 Bevölkerungskontrollen. Wir verfolgen die Arbeitshypothese, dass beim Mammakarzinom länderübergreifend zahlreiche genetische Dispositionen existieren, die mit unterschiedlicher Penetranz (Durchschlagskraft) die Erkrankungswahrscheinlichkeit und/oder den Erkrankungsverlauf bei einem großen Teil der Patientinnen erkennbar beeinflussen. Diese Dispositionen klassifizieren wir grob in drei Risikogruppen: relatives Risiko >5 (hohe Penetranz), relatives Risiko 1.5 - 5 (moderate Penetranz), relatives Risiko < 1.5 (niedrige Penetranz).

Unter den Genen mit Mutationen hoher Penetranz hat das „Breast Cancer Susceptibility Gene 1“, BRCA1, einen besonderen Stellenwert. Bei Frauen mit einer BRCA1 Mutation liegt die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, bei etwa 50-85%; jedoch kommen diese Mutationen recht selten vor. Wir konnten allerdings zeigen, dass der Anteil von BRCA1 Mutationen unter Brustkrebspatientinnen mit einem sogenannten triple-negativen Mammakarzinom deutlich höher liegt. Ein triple-negatives Mammakarzinom hat eine schlechte Prognose, weil drei potenzielle therapeutische Ansatzpunkte über den Östrogen-, den Progesteron- oder den Her2/neu-rezeptor nicht genutzt werden können. Unsere Analysen des BRCA1 Gens mittels des an unserer Hochschule etablierten „Next-generation sequencing“ deckten Mutationen bei 6 von 40 Patientinnen (15%) mit triple-negativem Mammakarzinom an der MHH auf; dagegen waren Mutationen der Gene BRCA2 oder PALB2 deutlich weniger stark repräsentiert (jeweils 2.5%). Angesichts der klinischen und therapeutischen Relevanz einer BRCA1 Mutation könnte ein triple-negatives Mammakarzinom zukünftig eine weitere Indikation für eine BRCA1-Sequenzanalyse darstellen (Pern et al. 2012).

Neben BRCA1, BRCA2 und PALB2 sind weitere Brustkrebsuszeptibilitätsgene in der Diskussion, deren Genprodukte in dem gleichen Signalnetzwerk zur Erkennung und Reparatur von Chromosomenbrüchen agieren. Wir haben im vergangenen Jahr besonderes Augenmerk auf BLM gelegt, das für Bloom's Syndrom ursächliche Gen. Bloom's Syndrom ist eine sehr seltene Entwicklungsstörung, die mit multiplen Krebserkrankungen einhergeht und auch früh auftretenden Brustkrebs einschließt. Das Genprodukt BLM bildet eine Helikase, die bei der DNA-Reparatur die Aufwindung der Chromosomen steuert. Wir stellten in den oben erwähnten Fall-Kontroll-Studien fest, dass bereits die Anlageträgerschaft für eine BLM Mutation auf nur einem der beiden Chromosomen ausreicht, um bei der betroffenen Frau das Brustkrebsrisiko signifikant um etwa das Zwei- bis Fünffache zu erhöhen. Damit muss BLM zu der stetig wachsenden Zahl von heute bekannten Brustkrebsuszeptibilitätsgenen mit Mutationen moderater Penetranz gezählt werden (Prokofyeva et al. 2013).

Zur Ermittlung der häufigeren Risikofaktoren mit niedrigerer Penetranz arbeiten wir gemeinsam mit über vierzig weiteren Forschergruppen im internationalen Breast Cancer Association Consortium an der Identifizierung weiterer Dispositionsloci. Hierdurch sollen auch kleinere Risiken, welche dann allerdings zahlreiche Frauen betreffen, im Rahmen multizentrischer internationaler Verbundprojekte zuverlässig beziffert und validiert werden; dieser Ansatz wird unter dem Titel „Collaborative oncological genetic studies“ (COGS) im siebten Forschungsrahmenprogramm durch die Europäische Union unterstützt. Im Zuge genomweiter Assoziationsstudien konnten wir über 50 Genloci identifizieren, deren Polymorphismen jeweils signifikant mit der Brustkrebskrankung assoziiert waren (Ghousaini et al. 2012, Bojesen et al. 2013, Garcia-Closas et al. 2013, Michailidou et al. 2013). Mittels einer an der Frauenklinik eingeführten Hochdurchsatzplattform lassen sich diese Genloci in nur wenigen Stunden typisieren. Obwohl jeder einzelne der neuen Genloci nur eine kleine Risikoerhöhung birgt, kann eine ungünstige Kombination dieser zahlreichen niedrigpenetranten Veranlagungen die Erkrankungswahrscheinlichkeit zwei- bis dreifach erhöhen.

Auf der Basis der bisherigen Ergebnisse besteht die begründete Aussicht, dass die Identifizierung und Charakterisierung dieser und weiterer genetischer Faktoren sehr hilfreiche Informationen über intrazelluläre Mechanismen und Schaltstellen bei der Entstehung von Brusttumoren liefern werden und damit neue Angriffspunkte zur Bekämpfung des Mammakarzinoms aufzeigen können. Unter anderem soll nun geprüft werden, inwieweit die identifizierten Risikofaktoren auch Einfluss auf Therapieansprechen und Prognose des Brustkrebses haben; hierzu wird derzeit eine umfangreiche prospektive Studie in Zusammenarbeit mit allen großen Brustzentren in der Region Hannover auf den Weg gebracht.

Zitierte Publikationen:

Bojesen et al. (2013) Multiple independent variants at the TERT locus are associated with telomere length and risks of breast and ovarian cancer. *Nature Genetics*, 45(4):371-384.

Garcia-Closas et al. (2013) Genome-wide association studies identify four ER-negative specific breast cancer risk loci. *Nature Genetics*, 45(4):392-398.

Ghousaini et al. (2012) Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nature Genetics* 44(3):312-318.

Michailidou et al. (2013) Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nature Genetics*, 45(4): 353-361.

Pern et al. (2012) Mutation analysis of BRCA1, BRCA2, PALB2 and BRD7 in a hospital-based series of German patients with triple-negative breast cancer. *PLoS One* 7(10):e47993.

Prokofyeva et al. (2013) Nonsense mutation p.Q548X in BLM, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations. *Breast Cancer Research and Treatment* 137(2):533-539.

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr. med.); Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Christiansen, Hans (Prof. Dr. med.), Klinik für Strahlentherapie und spezielle Onkologie, MHH; Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.), Strahlenbiologisches Forschungslabor, MHH; Länger, Florian (OA Dr. med.), Inst. für Pathologie, MHH; Antonenkova, Natalia (Professor), Onkologisches Inst. Minsk, Belarus; Khusnutdinova, Elza (Professor), Ufa Science Center, Russland; Easton, Douglas (Professor), University of Cambridge, Großbritannien.; Förderung: Europäische Union (HEALTH-F2-2009-223175), Deutsche Forschungsgemeinschaft (Do761/7-1; INST192/415-1), Bundesministerium für Bildung und Forschung (RUS08/017), Claudia von Schilling Foundation, Rudolf Bartling Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Molekulare Ursachen für Dysplasien und Karzinome der Cervix uteri

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Petry, Ulrich (Prof. Dr. med.), Frauenklinik Wolfsburg; Nationale Studiengruppe Kolposkopie; Förderung: Bruno- und Helene Jöster Stiftung

Therapieinduzierte Signalwege in humanen Brusttumorzellen

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Strahlentherapie/MHH; Förderung: Claudia von Schilling Foundation, Industriemittel

Genetische Risikofaktoren für ein Ovarialkarzinom

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.); Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dürst, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsfrauenklinik Jena; Antonenkova, Natalia (Prof. Dr. med.), Onkologisches Inst. Minsk, Belarus; Khusnutdinova, Elza (Prof. Dr. med.), Ufa Science Center, Russland; Ovarian Cancer Association Consortium; Förderung: Europäische Union (HEALTH-F2-2009-223175)

Früherkennung des Zervixkarzinoms durch Selbstabnahme auf humane Papillomvirus-DNA

■ Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Die Rolle von Adenosin bei der Regulation der plazentaren Entwicklung sowie plazentarer Funktionen

■ Projektleitung: Von Versen-Höynck, Frauke (PD Dr. med., MSc); Kooperationspartner: University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Inst.e (Prof. Roberts, Powers); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Die Bedeutung von Adenosin bei der Regulation der Trophoblastenmigration und -invasion

■ Projektleitung: Von Versen-Höynck, Frauke (PD Dr. med., MSc); Kooperationspartner: University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Inst.e (Prof. Roberts, Powers); Förderung: Europäische Union (Marie Curie Action)

Untersuchungen zum Einfluss von Vitamin D auf Eigenschaften von endothelialen Vorläuferzellen und reifen Endothelzellen

■ Projektleitung: Von Versen-Höynck, Frauke (PD Dr. med., MSc), Grundmann, Magdalena (Dr. med.); Kooperationspartner: University of Pittsburgh, Magee-Womens Research-Inst.e (Prof. Hubel); Förderung: MHH (Hochschulinterne Leistungsförderung)

Clinical Reliability Test von Ultraschallsystemen

■ Projektleitung: Wojcinski, Sebastian (Dr. med.); Kooperationspartner: Franziskus Hospital Bielefeld; Förderung: Industriemittel

Charakterisierung eines kleinzelligen Ovarialkarzinoms vom hyperkalzämischen Typ in vitro und in vivo

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Nds. Krebsgesellschaft

Gliale und neuronale Differenzierung von CD34+ hämatopoetischen Stammzellen aus Nabelschnurblut und Evaluation des therapeutischen Potenzials im ALS-Tiermodell

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie/MHH; Förderung: DGM

Migrations- und Invasionsverhalten normaler und tumorigener humaner Brustepithelzellen

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ungefroren, Hendrik (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik f. Innere Medizin, UKSH, Campus Lübeck; Förderung: Nds. Krebsgesellschaft

Kultivierung und Charakterisierung humaner mesenchymaler Stammzellen

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. nat.), Abt. Immunologie/MHH; Förderung: Nds. Krebsgesellschaft

Neuroscience on Barriers in Development (NEUROBID)

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), gemeinsam mit W. Bueter, M.J. Brinkhaus, M. Stangel, D. Moharreggh-Khiabani, T. Skripuletz; Kooperationspartner: 10 europäische universitäre und industrielle Partner, 1 australischer Partner; Förderung: Europäische Union

Dobutamine for NEOnatal CIRCulatory failure defined by novel biomarkers (NEO-CIRC)

■ Projektleitung: Heike Rabe (Brighton and Sussex University Hospitals, NHS TRUST); Kooperationspartner: 16 europäische universitäre und industrielle Partner und 2 nicht-europäische universitäre Partner. MHH: O. Dammann, W. Bueter, M.J. Brinkhaus, F. Biertz, A. Koch; Förderung: Europäische Union

Molekulare Faktoren in der Verursachung von Erkrankungen bei Neugeborenen (ELGAN-Studie)

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Leviton, Alan (Professor, MD, Boston); Förderung: National Institute for Neurological Disorder and Stroke

OptiBIRTH- Improving the organisation of maternal health service delivery, and optimising childbirth, by increasing vaginal birth after caesarean section through enhanced women-centred care

■ Projektleitung: Groß, Mechthild (PD Dr. phil.); Kooperationspartner: Begley, Cecily (Prof.), Trinity College Dublin, coordinator; Förderung: Europäische Union

Interventionskaskaden während des Gebärens

■ Projektleitung: Groß, Mechthild (PD Dr. phil.); Kooperationspartner: Petersen, Antje (Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin/ MHH); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Sensitization of immune cells following HAL/PDT treatment of cervical dysplasia

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Photocure, Norwegen; Förderung: Industriemittel

A randomized Phase II study of hexaminolevulinat (HAL) photodynamic therapy (PDT) in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN1)

■ Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Photocure, Norwegen; Förderung: Industriemittel

Neuregulin als Neuroprotektans bei Frühgeborenen

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.), gemeinsam mit C. Dammann, W. Büter, I. Hoffmann; Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.); Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Förderung: beantragt

Molekulare und ultrastrukturelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der Non-Disjunction humaner Oozyten währen der Meiose

■ Projektleitung: von Kaisenberg, Constantin (Prof. Dr. med.), gemeinsam mit Prof. Tsiavaliaris (Zelluläre Biophysik/ MHH); Kooperationspartner: Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.), Frauenklinik/ MHH

Symptome einer Uterusnarbendehiszenz nach Sectio caesarea: Empfehlungen zur diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweise sowie Prävention dehiszenzassoziierter Komplikationen

■ Projektleitung: Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.); Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.)

Untersuchungen zur Nachbetreuung von Frauen nach Präeklampsie

■ Projektleitung: Von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr. med., MSc)

Genetische Risikofaktoren für ein Endometriumkarzinom

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dürst, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsfrauenklinik Jena; Endometrial Cancer Association Consortium

Originalpublikationen

Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Schumacher FR, Wiklund F, Berndt SJ, Benlloch S, Giles GG, Severi G, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Hunter DJ, Henderson BE, Thun MJ, Gaziano M, Giovannucci EL, Siddiq A, Travis RC, Cox DG, Canzian F, Riboli E, Key TJ, Andriole G, Albanes D, Hayes RB, Schleutker J, Auvinen A, Tammela TL, Weischer M, Stanford JL, Ostrander EA, Cybulski C, Lubinski J, Thibodeau SN, Schaid DJ, Sorensen KD, Batra J, Clements JA, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Maier C, Vogel W, Dork T, Brenner H, Habuchi T, Ingles S, John EM, Dickinson JL, Cannon-Albright L, Teixeira MR, Kaneva R, Zhang HW, Lu YJ, Park JY, Cooney KA, Muir KR, Leongamornlert DA, Saunders E, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Guy M, Govindasami K, O'Brien LT, Wilkinson RA, Hall AL, Sawyer EJ, Dadaev T, Morrison J, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA,

Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Dudderidge T, Ogden C, Cooper CS, Lophatonanon A, Southey MC, Hopper JL, English D, Virtamo J, Le Marchand L, Campa D, Kaaks R, Lindstrom S, Diver WR, Gapstur S, Yeager M, Cox A, Stern MC, Corral R, Aly M, Isaacs W, Adolfsson J, Xu J, Zheng SL, Wahlfors T, Taari K, Kujala P, Klarskov P, Nordestgaard BG, Roder MA, Frikke-Schmidt R, Bojesen SE, Fitzgerald LM, Kolb S, Kwon EM, Karyadi DM, Orntoft TF, Borre M, Rinckleb A, Luedeke M, Herkommer K, Meyer A, Serth J, Marthick JR, Patterson B, Wokolorczyk D, Spurdle A, Lose F, McDonnell SK, Joshi AD, Shahabi A, Pinto P, Santos J, Ray A, Sellers TA, Lin HY, Stephenson RA, Teerlink C, Muller H, Rothenbacher D, Tsuchiya N, Narita S, Cao GW, Slavov C, Mitev V, The UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of

Urological Surgeons' Section of Oncology, The UK ProtecT Study Collaborators, The Australian Prostate Cancer Bioresource, The PRACTICAL Consortium, Chanock S, Gronberg H, Haiman CA, Kraft P, Easton DF, Eeles RA. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. *Human molecular genetics*; 2013;22(2):408-415

Atschekzei F, Hennenlotter J, Jänisch S, Grosshennig A, Tränkerschuh W, Waalkes S, Peters I, Dörk T, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. SFRP1 CpG island methylation locus is associated with renal cell cancer susceptibility and disease recurrence. *Epigenetics*; 2012;7(5):447-457

Baumann KH, du Bois A, Meier W, Rau J, Wimberger P, Sehoul J, Kurzeder C, Hilpert F, Hasenburg A, Canzler U, Hanker LC, Hillemanns P, Richter B, Wollschlaeger K, Dewitz T, Bauerschlag D, Wagner U. A phase II trial (AGO 2.11) in platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter trial with sunitinib (SU11248) to evaluate dosage, schedule, tolerability, toxicity and effectiveness of a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor monotherapy. *Ann Oncol*; 2012;23(9):2265-2271

Berkthold L, V Kaisenberg C, Hillemanns P, Vaske B, Schmidt P. Analysis of the impact of PAPP-A, free beta-hCG and nuchal translucency thickness on the advanced first trimester screening. *Arch Gynecol Obstet*; 2013;287(3):413-420

Bucan V, Mandel K, Bertram C, Lazaridis A, Reimers K, Park-Simon TW, Vogt PM, Hass R. LEF-1 regulates proliferation and MMP-7 transcription in breast cancer cells. *Genes Cells*; 2012;17(7):559-567

Delahanty R, Xiang YB, Spurdle AB, Beeghly-Fadiel A, Long J, Thompson DJ, Tomlinson I, Yu H, Lambrechts D, Dörk T, Goodman MT, Zheng Y, Salvesen H, Bao PP, Amant F, Beckmann MW, Coeneegrachts L, Coosemans A, Dubrowskaja N, Dunning A, Runnebaum IB, Easton DF, Ekici AB, Fasching PA, Halle M, Hein A, Howarth K, Gorman M, Kaydarova D, Krakstad C, Lose FA, Lu L, Lurie G, O'Mara T, Matsuno RK, Pharoah P, Risch HA, Corssen M, Trovik J, Turmanov N, Wen W, Lu W, Cai Q, Zheng W, Shu XO. Polymorphisms in inflammation pathway genes and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2013;22(2):216-223

Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, Nouri K, Selvaggi L, Sadowski K, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E, PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*; 2012;366(5):421-432

Eckmann-Scholz C, Bens S, Kolarova J, Schneppenheim S, Caliebe A, Heidemann S, von Kaisenberg C, Kautza M, Jonat W, Siebert R, Ammerpohl O. DNA-Methylation Profiling of Fetal Tissues Reveals Marked Epigenetic Differences between Chorionic and Amniotic Samples. *PLoS One*; 2012;7(6):e39014

Eckmann-Scholz C, von Kaisenberg CS, Alkatout I, Jonat W, Rajabi-Wieckhorst A. Pathologic ultrasound findings and risk for congenital anomalies in teenage pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*; 2012;25(10):1950-1952

Fasching PA, Pharoah PD, Cox A, Nevanlinna H, Bojesen SE, Karn T, Broeks A, van Leeuwen FE, van 't Veer LJ, Udo R, Dunning AM, Greco D, Aittomaki K, Blomqvist C, Shah M, Nordestgaard BG, Flyger H, Hopper JL, Southey MC, Apicella C, Garcia-Closas M, Sherman M, Lissowska J, Seynaeve C, Huijts PE, Tollenaar RA, Ziogas A, Ekici AB, Rauh C, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Andrulis I, Ozcelik H, Mulligan AM, Glendon G, Hall P, Czene K, Liu J, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Eilber U, Nickels S, Dörk T, Schiekel M, Bremer M, Park-Simon TW, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Hoening MJ, Martens JW, Jager A, Krieger M, Lindblom A, Margolin S, Couch FJ, Stevens KN, Olsen JE, Kosel M, Cross SS, Balasubramanian SP, Reed MW, Miron A, John E, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Chenevix-Trench G, kConFab Investigators, Lambrechts D, Dieudonne AS, Hatse S, van Limbergen E, Benitez J, Milne RL, Zamora MP, Arias Perez JI, Bonanni B, Peissel B, Loris B, Peterlongo P, Rajaraman P, Schonfeld SJ, Anton-Culver H, Devilee P, Beckmann MW, Slamon DJ, Phillips KA, Figueroa JD, Humphreys MK, Easton DF, Schmidt MK. The role of genetic breast cancer susceptibility variants as prognostic factors. *Hum Mol Genet*; 2012;21(17):3926-3939

Fedrowitz M, Hass R, Loscher W. Effects of 50 Hz magnetic field exposure on the stress marker alpha-amylase in the rat mammary gland. *Int J Radiat Biol*; 2012;88(7):556-564

Ghoussaini M, Fletcher O, Michailidou K, Turnbull C, Schmidt MK, Dicks E, Dennis J, Wang Q, Humphreys MK, Luccarini C, Baynes C, Conroy D, Maranian M, Ahmed S, Driver K, Johnson N, Orr N, Dos Santos Silva I, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HEBON), Hall P, Czene K, Irwanto A, Liu J, Nevanlinna H, Aittomaki K, Blomqvist C, Meindl A, Schmutzler RK, Müller-Myhsok B, Lichtner P, Chang-Claude J, Hein R, Nickels S, Flesch-Janys D, Tsimiklis H, Makalic E, Schmidt D, Bui M, Hopper JL, Apicella C, Park DJ, Southey M, Hunter DJ, Chanock SJ, Broeks A, Verhoef S, Hogervorst FB, Fasching PA, Lux MP, Beckmann MW, Ekici AB, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Cordina-Duverger E, Menegaux F, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Milne RL, Alonso MR, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Anton-Culver H, Ziogas A, Bernstein L, Dur CC, Brenner H, Müller H, Arndt V, Stegmaier C, Familial Breast Cancer Study (FBCS), Justenhoven C, Brauch H, Brüning T, The Gene Environment Interaction of Breast Cancer in Germany (GENICA) Network, Wang-Gohrke S, Eilber U, Dörk T, Schürmann P, Bremer M, Hillemanns P, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Rogov YI, Karstens JH, Bermisheva M, Prokofieva D, Khusnutdinova E, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Lambrechts D, Yesilyurt BT, Floris G, Leunen K, Manoukian S, Bonanni B, Fortuzzi S, Peterlongo P, Couch FJ, Wang X, Stevens K, Lee A, Giles GG, Baglietto L, Severi G, McLean C, Alnaes GG, Kristensen V, Borrensens-Dale AL, John EM, Miron A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Andrulis IL, Glendon G, Mulligan AM, Devilee P, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Seynaeve C, Figueroa JD, Garcia-Closas M, Brinton L, Lissowska J, Hoening MJ, Hollestelle A, Oldenburg RA, van den Ouweland AM, Cox A, Reed MW, Shah M, Jakubowska A, Lubinski

- J, Jaworska K, Durda K, Jones M, Schoemaker M, Ashworth A, Swerdlow A, Beesley J, Chen X, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Muir KR, Lophatananon A, Rattanamongkongul S, Chaiwerawattana A, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Shen CY, Yu JC, Wu PE, Hsiung CN, Perkins A, Swann R, Velentzis L, Eccles DM, Tapper WJ, Gerty SM, Graham NJ, Ponder BA, Chenevix-Trench G, Pharoah PD, Lathrop M, Dunning AM, Rahman N, Peto J, Easton DF. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet*; 2012;44(3):312-318
- Groß MM. Wissenschaft und Hebammenkunst. Deutsche Hebammen-Zeitschrift; 2012;64:26-31
- Gruessner SE, Hertel H, Bültmann E, Omwandho COA, Alzen G, Peter C. Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid lung malformation diagnosed by ultrasound and MRI imaging. *OJOG*; 2012;2(4):367-372
- Gruessner SE, Omwandho COA, Peter C. Doppler measurement in fetal descending aorta and umbilical artery can predict borderline oxygenation in pre-eclampsia and HELLP syndrom. *OJOG*; 2012;2(3):197-201
- Grundmann M, Haidar M, Placzko S, Niendorf R, Darashchonak N, Hubel CA, von Versen-Höyneck F. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*; 2012;303(9):C954-C962
- Hein R, Maranian M, Hopper JL, Kapuscinski MK, Southey MC, Park DJ, Schmidt MK, Broeks A, Hogervorst FB, Bueno-de-Mesquita HB, Muir KR, Lophatananon A, Rattanamongkongul S, Puttawibul P, Fasching PA, Hein A, Ekici AB, Beckmann MW, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Peto J, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Marmee F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Guenel P, Cordina-Duverger E, Menegaux F, Truong T, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Milne RL, Perez JJ, Zamora MP, Benitez J, Anton-Culver H, Ziogas A, Bernstein L, Clarke CA, Brenner H, Muller H, Arndt V, Stegmaier C, Rahman N, Seal S, Turnbull C, Renwick A, Meindl A, Schott S, Bartram CR, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Ko YD, The GENICA Network, Wang-Gohrke S, Dörk T, Schurmann P, Karstens JH, Hillemanns P, Nevalinna H, Heikkinen T, Aittomäki K, Blomqvist C, Bogdanova NV, Zalutsky IV, Antonenkova NN, Bermisheva M, Prokovieva D, Farahtdinova A, Khusnutdinova E, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen J, Chen X, Beesley J, Investigators K, AOCs Group, Lambrechts D, Zhao H, Neven P, Wildiers H, Nickels S, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Barile M, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Fredericksen Z, Giles GG, Baglietto L, McLean CA, Severi G, Offit K, Robson M, Gaudet MM, Vijai J, Alnaes GG, Kristensen V, Borresen-Dale AL, John EM, Miron A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Figueroa JD, Garcia-Closas M, Lissowska J, Sherman ME, Hoening M, Martens JW, Seynaeve C, Collee M, Hall P, Humphreys K, Czene K, Liu J, Cox A, Brock IW, Cross SS, Reed MW, Ahmed S, Ghousaini M, Pharoah PD, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Jakubowska A, Jaworska K, Durda K, Zlowocka E, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Shen CY, Yu JC, Hsu HM, Hou MF, Orr N, Schoemaker M, Ashworth A, Swerdlow A, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Titus L, Egan KM, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Humphreys MK, Morrison J, Chang-Claude J, Easton DF, Dunning AM. Comparison of 6q25 Breast Cancer Hits from Asian and European Genome Wide Association Studies in the Breast Cancer Association Consortium (BCAC). *PLoS One*; 2012;7(8):e42380
- Helderman JB, O'Shea TM, Kuban KC, Allred EN, Hecht JL, Dammann O, Paneth N, McElrath TF, Onderdonk A, Leviton A, ELGAN study Investigators. Antenatal antecedents of cognitive impairment at 24 months in extremely low gestational age newborns. *Pediatrics*; 2012;129(3):494-502
- Hertel H, Grüssner S, Kotsis S, Hillemanns P. Vaginal sacrocolporectomy for the surgical treatment of uterine and vaginal vault prolapses: confirmation of the surgical method and perioperative results of 101 cases. *Arch Gynecol Obstet*; 2012;286(6):1463-1471
- Hille U, Jentschke M, Soergel P, Heckmann A, Hillemanns P, Vogt P, Breuing K H. Erste Erfahrungen mit azellulärer porciner dermaler Matrix in der rekonstruktiven Brustchirurgie mit Implantaten. *Senologie*; 2012;9(2):106-110
- Hille U, Soergel P, Makowski L, Dörk-Bousset T, Hillemanns P. Lymphedema of the Breast as a Symptom of Internal Diseases or Side Effect of mTOR Inhibitors. *Lymphat Res Biol*; 2012;10(2):63-73
- Hille U, Soergel P, Zardo P, Pertschy S, Busch K, Fischer S. Chest wall resection and reconstruction for locally advanced primary breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*; 2012;DOI: 10.1007/s00404-012-2682-y
- Jamshidi M, Schmidt MK, Dörk T, Garcia-Closas M, Heikkinen T, Cornelissen S, van den Broek AJ, Schürmann P, Meyer A, Park-Simon TW, Figueroa J, Sherman M, Lissowska J, Teoh Hor Keong G, Irwanto A, Laakso M, Hautaniemi S, Aittomäki K, Blomqvist C, Liu J, Nevalinna H. Germ line variation in TP53 regulatory network genes associates with breast cancer survival and treatment outcome. *Int J Cancer*; 2013;132(9):2044-2055
- Jentschke M, Lange V, Soergel P, Hillemanns P. ELISA for p16(INK4a) - a new triage test for the detection of cervical intraepithelial neoplasia? *Acta Obstet Gynecol Scand*; 2013;92(2):160-164
- Jentschke M, Soergel P, Lange V, Kocjan B, Doerk T, Luyten A, Petry KU, Poljak M, Hillemanns P. Evaluation of a new multiplex real-time polymerase chain reaction assay for the detection of human papillomavirus infections in a referral population. *Int J Gynecol Cancer*; 2012;22(6):1050-1056
- Kirchhoff T, Gaudet MM, Antoniou AC, McGuffog L, Humphreys MK, Dunning AM, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Dörk T, Schurmann P, Karstens JH, Hillemanns P, Couch FJ, Olson J, Vachon C, Wang X, Cox A, Brock I, Elliott G, Reed MW, Burwinkel B, Meindl A, Brauch H, Hamann U, Ko YD, GENICA Network, Broeks A, Schmidt MK, Van 't Veer LJ, Braaf LM, Johnson N, Fletcher O, Gibson L, Peto J, Turnbull C, Seal S, Renwick A, Rahman N, Wu PE, Yu JC, Hsiung CN, Shen CY, Southey MC, Hopper JL, Hammet F, Van Dorpe T, Dieudonne AS, Hatse S, Lambrechts D, Andrulis IL, Bogdanova N, Antonenkova N, Rogov JJ, Prokofieva D, Bermisheva M, Khusnutdinova E, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Hoening MJ, Devilee P, Margolin S, Lindblom A,

- Milne RL, Arias JJ, Zamora MP, Benitez J, Severi G, Baglietto L, Giles GG, Kconfab, Group AS, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, Holland H, Healey S, Wang-Gohrke S, Chang-Claude J, Mannermaa A, Kosma VM, Kauppinen J, Kataja V, Agnarsson BA, Caligo MA, Godwin AK, Nevanlinna H, Heikkinen T, Fredericksen Z, Lindor N, Nathanson KL, Domchek SM, Swe-Brca, Loman N, Karlsson P, Askmalin MS, Melin B, von Wachenfeldt A, Hebon, Hogervorst FB, Verheus M, Rookus MA, Seynaeve C, Oldenburg RA, Ligtenberg MJ, Ausems MG, Aalfs CM, Gille HJ, Wijnen JT, Gomez Garcia EB, Embrace, Peock S, Cook M, Oliver CT, Frost D, Luccarini C, Pichert G, Davidson R, Chu C, Eccles D, Ong KR, Cook J, Douglas F, Hodgson S, Evans DG, Eeles R, Gold B, Pharoah PD, Offit K, Chenevix-Trench G, Easton DF, on behalf of BCAC/CIMBA. Breast Cancer Risk and 6q22.33: Combined Results from Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2. *PLoS One*; 2012;7(6):e35706
- Lambrechts D, Truong T, Justenhoven C, Humphreys MK, Wang J, Hopper JL, Dite GS, Apicella C, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Cornelissen S, Hien RV, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Milne RL, Zamora MP, Perez JJ, Benitez J, Hamann U, Ko YD, Bruning T, The GENICA Network, Chang-Claude J, Eilber U, Hein R, Nickels S, Flesch-Janys D, Wang-Gohrke S, John EM, Miron A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Chenevix-Trench G, Beesley J, Chen X, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Menegaux F, Cordina-Duverger E, Shen CY, Yu JC, Wu PE, Hou MF, Andrulis IL, Selander T, Glendon G, Mulligan AM, Anton-Culver H, Ziogas A, Muir KR, Lophatananon A, Rattanamongkongul S, Puttawibul P, Jones M, Orr N, Ashworth A, Swerdlow A, Severi G, Baglietto L, Giles G, Southey M, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Yesilyurt BT, Neven P, Paridaens R, Wildiers H, Brenner H, Muller H, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Schott S, Bartram CR, Schmutzler RK, Cox A, Brock IW, Elliott G, Cross SS, Fasching PA, Schulz-Wendtland R, Ekici AB, Beckmann MW, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Peto J, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Dörk T, Schurmann P, Bremer M, Hillemanns P, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Rogov YI, Karstens JH, Khusnutdinova E, Bermisheva M, Prokofieva D, Gancev S, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Nordestgaard BG, Bojesen SE, Lann G, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Bernard L, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Fredericksen Z, Alnass GG, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve CM, Hoening MJ, Garcia-Closas M, Chanock SJ, Lissowska J, Sherman ME, Hall P, Liu J, Czene K, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Lindblom A, Margolin S, Dunning AM, Pharoah PD, Easton DF, Guenel P, Brauch H. 11q13 is a Susceptibility Locus for Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Hum Mutat*; 2012;33(7):1123-1132
- Leviton A, Allred EN, Dammann O, Engelke S, Fichorova RN, Hirtz D, Kuban KC, Ment LR, O'shea TM, Paneth N, Shah B, Schreiber MD. Systemic Inflammation, Intraventricular Hemorrhage, and White Matter Injury. *J Child Neurol*; 2012;DOI: 10.1177/0883073812463068
- Long J, Zheng W, Xiang YB, Lose FA, Thompson DJ, Tomlinson I, Yu H, Wentzensen N, Lambrechts D, Dörk T, Dubrowskaja N, Goodman MT, Salvesen H, Fasching PA, Scott RJ, Delahanty R, Zheng Y, O'Mara TA, Healey CS, Hodgson SV, Risch H, Yang HP, Amant F, Turmanov N, Schwake A, Lurie G, Trovik J, Beckmann MW, Ashton KA, Ji B, Bao PP, Howarth K, Lu L, Lissowska J, Coenegrachts L, Kaidarova D, Durst M, Thompson PJ, Krakstad C, Ekici AB, Otton G, Shi J, Zhang B, Gorman M, Brinton LA, Coosemans A, Matsuno RK, Halle M, Hein A, Proietto A, Cai H, Lu W, Dunning A, Easton DF, Gao YT, Cai Q, Spurdle AB, Shu XO. Genome-wide association study identifies a possible susceptibility locus for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2012;21:980-987
- Lu Y, Chen X, Beesley J, Johnatty SE, Defazio A, Australian Ovarian Cancer Study (AOCS) Study Group, Lambrechts S, Lambrechts D, Despierre E, Vergotes I, Chang-Claude J, Hein R, Nickels S, Wang-Gohrke S, Dörk T, Durst M, Antonenkova N, Bogdanova N, Goodman MT, Lurie G, Wilkens LR, Carney ME, Butzow R, Nevanlinna H, Heikkinen T, Leminen A, Kiemenev LA, Massuger LF, van Altena AM, Aben KK, Kjaer SK, Hogdall E, Jensen A, Brooks-Wilson A, Le N, Cook L, Earp M, Kelemen L, Easton D, Pharoah P, Song H, Tyrer J, Ramus S, Menon U, Gentry-Maharaj A, Gayther SA, Bandera EV, Olson SH, Orlov I, Rodriguez-Rodriguez L, Macgregor S, Chenevix-Trench G. Genome-Wide Association Study for Ovarian Cancer Susceptibility Using Pooled DNA. *Twin Res Hum Genet*; 2012;15(5):615-623
- Luedeke M, Coinac I, Linnert CM, Bogdanova N, Rinckleb AE, Schrader M, Vogel W, Hoegel J, Meyer A, Dörk T, Maier C. Prostate Cancer Risk Is not Altered by TP53AIP1 Germline Mutations in a German Case-Control Series. *PLoS One*; 2012;7(3):e34128
- Lundgren I, Begley C, Gross MM, Bondas T. 'Groping through the fog inverted question mark: a metasynthesis of women's experiences on VBAC (Vaginal birth after Caesarean section). *BMC Pregnancy Childbirth*; 2012;12(1):85
- Mandel K, Otte A, Hass R. Involvement of CD11b integrin in the alteration of metabolic factors after phorbol ester stimulation of human myeloid leukemia cells. *Cell Commun Signal*; 2012;10(1):13
- Mansour WY, Bogdanova NV, Kasten-Pisula U, Rieckmann T, Köcher S, Borgmann K, Baumann M, Krause M, Petersen C, Hu H, Gatti RA, Dikomey E, Dork T, Dahm-Daphi J. Aberrant overexpression of miR-421 downregulates ATM and leads to a pronounced DSB repair defect and clinical hypersensitivity in SKX squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*; 2013;106(1):147-154
- Merz E, Eichhorn KH, von Kaisenberg C, Schramm T, Arbeitsgruppe der DEGUM-Stufe III. Aktualisierte Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (= DEGUM-Stufe II) im Zeitraum von 18 + 0 bis 21 + 6 Schwangerschaftswochen. *Ultraschall Med*; 2012;33(6):593-596
- Murad NA, Cullen JK, McKenzie M, Ryan MT, Thorburn D, Gueven N, Kobayashi J, Birrell G, Yang J, Dörk T, Becherel O, Grattan-Smith P, Lavin MF. Mitochondrial dysfunction in a novel form of autosomal recessive ataxia. *Mitochondrion*; 2012;DOI: 10.1016/j.mito.2012.11.006
- Otte A, Göhring G, Steinemann D, Schlegelberger B, Groos S, Länger

- F, Kreipe HH, Schambach A, Neumann T, Hillemanns P, Park-Simon TW, Hass R. A tumor-derived population (SCCOHT-1) as cellular model for a small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type. *Int J Oncol*; 2012;41(2):765-775
- Pern F, Bogdanova N, Schürmann P, Lin M, Ay A, Länger F, Hillemanns P, Christiansen H, Park-Simon TW, Dörk T. Mutation Analysis of BRCA1, BRCA2, PALB2 and BRD7 in a Hospital-Based Series of German Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *PLoS One*; 2012;7(10):e47993
- Petersen A, Penz SM, Gross MM. Women's perception of the onset of labour and epidural analgesia: A prospective study. *Midwifery*; 2012;DOI: 10.1016/j.midw.2012.08.006
- Prokofyeva D, Bogdanova N, Bermisheva M, Zinnatullina G, Hillemanns P, Khusnutdinova E, Dörk T. Rare occurrence of PALB2 mutations in ovarian cancer patients from the Volga-Ural region. *Clin Genet*; 2012;82(1):100-101
- Prokofyeva D, Bogdanova N, Dubrowinskaja N, Bermisheva M, Takhirova Z, Antonenkova N, Turmanov N, Datsyuk I, Gantsev S, Christiansen H, Park-Simon TW, Hillemanns P, Khusnutdinova E, Dörk T. Nonsense mutation p.Q548X in BLM, the gene mutated in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations. *Breast Cancer Res Treat*; 2013;137(2):533-539
- Schippert C, Warm M, Blohmer JU, du Bois A, Lück HJ. Mitomycin C in Combination with Vinorelbine in Anthracycline- and/or Taxane-Pretreated Patients with Metastatic Breast Cancer. *Onkologie*; 2012;35(9):500-504
- Schmidt P, Hörmansdorfer C, Vaske B, Hillemanns P, Scharf A. Aneuploidy screening during pregnancy by a three-dimensional Advanced First Trimester Screening model: Description of the AFS-3D algorithm. *Prenat Diagn*; 2012;32(2):154-159
- Soergel P, Dahl GF, Onsrud M, Hillemanns P. Photodynamic therapy of cervical intraepithelial neoplasia 1-3 and HPV infection with methylaminolevulinat and hexaminolevulinat-A double-blind, dose-finding study. *Lasers Surg Med*; 2012;44(6):468-474
- Soergel P, Jensen T, Makowski L, von Kaisenberg C, Hillemanns P. Characterisation of the learning curve of caesarean section. *Arch Gynecol Obstet*; 2012;286(1):29-33
- Soergel P, Makowski L, Schippert C, Staboulidou I, Hille U, Hillemanns P. The cost efficiency of HPV vaccines is significantly underestimated due to omission of conisation-associated prematurity with neonatal mortality and morbidity. *Hum Vaccin Immunother*; 2012;8(2):243-251
- Staboulidou I, von Kaisenberg C. Screening auf Chromosomenstörungen zwischen der 11+0 und 13+6 SSW. *Gynäkologische Praxis*; 2012;36:311-321
- Tzialidou-Palermo I, von Kaisenberg CS, Garcia-Rocha GJ, Schlößer HW, Baehr I, Schippert C. Diagnostic challenges of hemihemato-colpos and dysmenorrhea in adolescents: obstructed hemivagina, didelphys or bicornuate uterus and renal aplasia is a rare female genital malformation. *Arch Gynecol Obstet*; 2012;286(3):785-791
- Warren H, Dudbridge F, Fletcher O, Orr N, Johnson N, Hopper JL, Apicella C, Southey MC, Mahmoodi M, Schmidt MK, Broeks A, Cornelissen S, Braaf LM, Muir K, Lophatananon A, Chaiwera-wattana A, Wiangnon S, Fasching PA, Beckmann MW, Ekici AB, Schulz-Wendtland R, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Mulot C, Bojesen SE, Nielsen SF, Flyger H, Nordestgaard BG, Milne RL, Benitez J, Ignacio Arias Perez J, Zamora MP, Anton-Culver H, Ziogas A, Bernstein L, Clarke CA, Brenner H, Muller H, Arndt V, Langheinz A, Meindl A, Golatta M, Bartram CR, Schmutzler RK, Brauch H, Justenhoven C, Bruning T, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Eilber U, Dörk T, Schürmann P, Bremer M, Hillemanns P, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Bogdanova N, Antonenkova N, Rogov Y, Bermisheva M, Prokofyeva D, Zinnatullina G, Khusnutdinova E, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, Hartikainen JM, Kataja V, Chenevix-Trench G, Beesley J, Chen X, Lambrechts D, Smeets A, Paridaens R, Weltens C, Flesch-Janys D, Buck K, Behrens S, Peterlongo P, Bernard L, Manoukian S, Radice P, Couch FJ, Vachon CM, Wang X, Olsen JE, Giles GG, Baglietto L, McLean CA, Severi G, John EM, Miron A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis IL, Knight JA, Mulligan AM, Weerasooriya N, Devilee P, Tollenaar RA, Martens JW, Seynaeve CM, Hoening MJ, Hollestelle A, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Hall P, Czene K, Jianjun L, Jingmei L, Cox A, Cross SS, Brock IW, Reed MW, Pharoah PD, Blows FM, Dunning AM, Ghousaini M, Ashworth A, Swerdlow A, Jones M, Schoemaker MJ, Easton DF, Humphreys MK, Wang Q, Peto J, Dos Santos Silva I. 9q31.2-rs865686 as a susceptibility locus for estrogen receptor-positive breast cancer: evidence from the Breast Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2012;21(10):1783-1791
- Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, Bolla MK, Nevanlinna H, Van't Veer LJ, Garcia-Closas M, Hopper JL, Hall P, Andrulis IL, Devilee P, Fasching PA, Anton-Culver H, Lambrechts D, Hoening M, Cox A, Giles GG, Burwinkel B, Lindblom A, Couch FJ, Mannermaa A, Grenaker Alnaes G, John EM, Dörk T, Flyger H, Dunning AM, Wang Q, Muranen TA, van Hien R, Figueroa J, Southey MC, Czene K, Knight JA, Tollenaar RA, Beckmann MW, Ziogas A, Christiaens MR, Collee JM, Reed MW, Severi G, Marme F, Margolin S, Olson JE, Kosma VM, Kristensen VN, Miron A, Bogdanova N, Shah M, Blomqvist C, Broeks A, Sherman M, Phillips KA, Li J, Liu J, Glendon G, Seynaeve C, Ekici AB, Leunen K, Kriege M, Cross SS, Baglietto L, Sohn C, Wang X, Kataja V, Borresen-Dale AL, Meyer A, Easton DF, Schmidt MK, Bojesen SE. CHEK2*1100delC Heterozygosity in Women With Breast Cancer Associated With Early Death, Breast Cancer-Specific Death, and Increased Risk of a Second Breast Cancer. *J Clin Oncol*; 2012;30(35):4308-4316
- White AL, Carrara VI, Paw MK, Malika, Dahbu C, Gross MM, Stuetz W, Nosten FH, McGready R. High initiation and long duration of breastfeeding despite absence of early skin-to-skin contact in Karen refugees on the Thai-Myanmar border: a mixed methods study. *Int Breastfeed J*; 2012;7(1):19
- Wojcinski S, Dupont J, Schmidt W, Cassel M, Hillemanns P. Real-time ultrasound elastography in 180 axillary lymph nodes: elasticity distribution in healthy lymph nodes and prediction of breast cancer metastases. *BMC Med Imaging*; 2012;12:35-2342-12-35

Wojcinski S, Nuengsri S, Hillemanns P, Schmidt W, Deryal M, Ertan K, Degenhardt F. Axillary dissection in primary breast cancer: variations of the surgical technique and influence on morbidity. *Cancer Manag Res*; 2012;4:121-127

Wojcinski S, Soliman AA, Schmidt J, Makowski L, Degenhardt F, Hillemanns P. Sonographic features of triple-negative and non-triple-negative breast cancer. *J Ultrasound Med*; 2012;31(10):1531-1541

Übersichtsarbeiten

Dämmrich M, Thomssen C, Hillemanns P, Kreipe H. Intraoperative pathologische Sofortuntersuchung in der Mammachirurgie. *Pathologie*; 2012;33(5):424-429

Hass R, Otte A. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment. *Cell Commun Signal*; 2012;10(1):26

Hillemanns P, Jentschke M, Soergel P. HPV-Impfung - Entstehung und Wirkung. *Journal Onkologie*; 2012;12(5):454-455

Jentschke M, Soergel P, Hillemanns P. Die Bedeutung der HPV-Genotypisierung für Screening, Therapie und Management der zervikalen Neoplasien. *Geburtshilfe Frauenheilkd*; 2012;72(6):507-512

Jentschke M, Soergel P, Hillemanns P. Vulväre und vaginale intraepitheliale Neoplasie (VIN/VAIN) 3. *Gynäkologie*; 2012;45(4):304-308

Soerge P, Jentschke M, Hillemanns P. Zervikale intraepitheliale Neoplasie 3. *Gynäkologie*; 2012;45(4):276-280

Buchbeiträge, Monografien

Bernloehr A. European-wide minimum standards for antenatal care. In: European Foundation for the Care of Newborn Infants Caring for Tomorrow. EFCNI White Paper on Maternal and Newborn Health and Aftercare Services. Karlsfeld: EFCNI, 2012. S. 89-90

Starker G, Staboulidou I, Beck C, Miller K, von Kaisenberg C. Genetics of Congenital Diaphragmatic Hernia. In: Molloy E Congenital Diaphragmatic Hernia - Prenatal to Childhood Management and Outcomes. Rijeka [u.a.]: InTech, 2012. S. 59-92

Abstracts

2012 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Rixe, Katja Adrienne (Dr. med.): Varianten des RAP80-Deubiquitinierungskomplexes bei Patientinnen mit Mammakarzinom.

Röhler, Magda Anna (Dr. med.): Varianten der Reparaturgene PALB2 und TOPBP1 beim Mamma- und Ovarialkarzinom sowie Prostatakarzinom.

Master

Benstöm, Carina (M.Sc.): Butylscoploamine for prevention and treatment of delay in the first stage of labour - a systematic review.

Böhme, Ursula (M.Sc.): Migrantinnen in guter Hoffnung? Zum Wohlbefinden schwangerer Migrantinnen in der Schweiz.

Michel-Schuldt, Michaela (M.Sc.): Media competence of midwifery students in Austria, Germany and Switzerland: a survey.

Stipendien

Brodowski, Lars (cand. med.): Travel Grant des Boehringer Ingelheim Fonds.

Mandel, Katharina (M.Sc. Biomedizin): Travel Grant der Signal Transduction Society (STS).

Otte, Anna (Dipl. Biochem.): Travel Grant der Signal Transduction Society (STS).

Wissenschaftspreise

Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.): 1. Dozenten-Lehrpreis der MHH für das vierte Studienjahr.

Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.): Lehrpreis des AstA für das vierte Studienjahr.

Schippert, Cordula (OÄ Dr. med.): Posterpreis, 128. Tagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (NGGG) 2012 in Kiel: „Diagnostische Herausforderungen eines Hemihämatokolpos und progredienter Dysmenorrhoe: die obstruierte Hemivagina bei Uterus duplex oder bicornis und Nierenagenesie als seltene genitale Malformation“.

Rixe, Katja (Dr. med.): Dissertationspreis Tumorforschung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.): Gutachter für die National Institutes of Health (USA); Reviewer für die Fachzeitschriften *New England Journal of Medicine*, *Journal of Pediatrics*, *Pediatrics*, *Pediatric Research*; Chief Editor der Fachzeitschrift *Pediatric Research*.

Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.): Gutachter für den Austrian Science Fund (FWF), die Breast Cancer Campaign UK, und die Research Foundation Flanders; Reviewer für die Fachzeitschriften *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *BMC Cancer*, *Breast Cancer Research*, *Clinical Genetics*, *European Journal of Human Genetics*, *Experimental and Molecular Pathology*, *Human Mutation*, *International Journal of Cancer*, *Journal of Cystic Fibrosis*, *Onkologie*; Editorial Board Member der Fachzeitschriften *Balkan Journal of Medical Genetics*, *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, und *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*; Mitglied des Scientific Steering Committees des europäischen COGS Konsortiums (HEALTH-F2-2009-223175).

Groß, Mechthild M. (PD Dr. phil.): Leitung Hebammenstudiengang (MSc). Vice-Chair der COST-Action ISO907. Mitglied der International Early Labour Research Group, im wissenschaftlichen Beirat zur Optimierung der Qualität in der außerklinischen Geburtshilfe (QUAG e.V.), im Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. im Deutschen Hebammenverband (DHV), in der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi), im wissenschaftlichen Beirat der International Confederation of Midwives (ICM). Mitarbeit an der S3-Leitlinie „Therapie wunder Brustwarzen“ des BundesInst.s für Risikobewertung im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi), Mitherausgeber

des Hebammen-Literatur-Dienstes (HeLiDi). Associate editor BMC Pregnancy and Childbirth. Editorial board International Journal of Childbirth. Mitglied im Fortbildungsbeirat Fachzeitschrift „Die Hebamme“. Reviewer für die Fachzeitschriften Archives in Gynecology and Obstetrics, BMC Pregnancy and Childbirth, HebammenForum, International Journal of Childbirth.

Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board Member der Fachzeitschriften Signal Transduction, Cell Communication and Signaling, The open Geriatric Medicine Journal, und Journal of Aging Science; Reviewer für div. Fachzeitschriften; Vorstandsmitglied der Signal Transduction Society (STS).

Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.): Gutachter für die Deutsche Krebshilfe, French National Cancer Inst.e, Dutch Cancer Society, New Zealand Oncology Trust; Reviewer für die Fachzeitschriften Lancet Oncology, Internationa Journal of Cancer, Archives of Obstetrics and Gynecology, Lasers in Surgery and Medicine, PDPDT, International Journal of Gynecological Cancer.

von Kaisenberg, Constantin (Prof. Dr. med.): Editorial Board Member der Fachzeitschriften Archives of Gynecology and Obstetrics, ISRN Obstetrics and Gynecology, International Journal of Reproductive Medicine, Open Journal of Obstetrics and Gynecology, Ultrasound in Obstetrics & Gynecology; Reviewer für die Fachzeitschriften Archives of Gynecology and Obstetrics, Fetal Diagnosis and Therapy, Prenatal Diagnosis, Twin Research and Human Genetics, Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, Ultraschall in der Medizin.

von Versen-Höynck, Frauke (PD Dr. med., MSc.): Gutachter für den Wellcome Trust; Reviewer für die Fachzeitschriften Human Reproduction, BMC Pregnancy & Childbirth, Cell and Tissue Banking, Journal of Biomedical Materials Research, International Journal of Fertility & Sterility.

Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Heinrich Lanfermann

Tel.: 0511-6655 • E-Mail: neuroradiologie@mh-hannover.de • mh-hannover.de/neuroradiologie.html

Forschungsprofil

Neueste Verfahren zur in vivo Abbildung von Pathologien des ZNS werden im Inst. für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie evaluiert und ggf. optimiert. Durch eine Kooperation mit Prof. A. Maudsley (University of Miami) ist es Frau PD Dr. Dr. Ding, der Leiterin der Experimentellen Neuroradiologie, gelungen, ein ¹H-Spektroskopie-Verfahren zu etablieren, das den Metabolismus des gesamten Hirnparenchyms schnell und detailliert (mit einer Voxelgröße von 1ml) misst. Die Implementierung der dafür erforderlichen komplexen Auswertesoftware MIDAS ist, gefördert von der DFG, interaktiv mit Wissenschaftlern der ebenfalls mit uns kooperierenden Johns Hopkins-Universität erfolgt. Mit unserer tatkräftigen Beteiligung ist dieses neueste Verfahren auch für die sogenannte Kurzecho-Spektroskopie (Echozeiten unter 20ms) adaptiert und optimiert worden. Damit können zusätzlich und zurzeit exklusiv an der MHH exzitatorische Neurotransmitter (Glx) und Entzündungsmarker wie Myo-Inositol im gesamten Gehirn gemessen werden. Zudem werden quantitative MR-Methoden entwickelt und evaluiert, die physikalische/gewebeeigene Messparameter unter standardisierten Bedingungen erfassen und damit eine exaktere Beurteilung insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen von Degenerationen und Entzündungen ermöglichen. Zudem wird die ³¹P-MR Spektroskopie unter der Federführung von Frau PD Dr. Dr. Ding aufgebaut; erste Ergebnisse sind bereits international (ESMRMB 2012, Lissabon) präsentiert worden. Mikrostrukturelle Veränderungen können durch MR-Prototypsequenzen, u. a. Erfassung der sog. Diffusions-Kurtosis, analysiert werden (Dr. P. Raab). Diese neue Technologie liefert insbesondere für die Graduierung von Gliomen in vivo wesentliche Informationen. Ein weiteres Projekt wird im Rahmen des IFB-Tx (BMBF) realisiert und befasst sich mit mikrostrukturellen und metabolischen Hirnveränderungen bei Patienten mit Lebererkrankungen. Zudem werden Diffusionstechniken zur prognostischen Einordnung von zerebralen Blutungen genutzt (Li N, ... Raab P; Stroke 2013). Von besonderem Interesse ist weiterhin die funktionelle MR-Bildgebung (fMRT). In Kooperation (Frau Dr. D. Wittfoth-Schardt) insbesondere mit den Kliniken für Neurologie und Psychiatrie betreut die fMRT-Arbeitsgruppe „NICA-Hannover“ (NeuroImaging and Clinical Applications) interdisziplinäre klinische und grundlagenorientierte Kooperationsprojekte z. B. zur Beurteilung von Funktionseinschränkungen bei zerebralen Erkrankungen oder Erfassung des Einflusses von Oxytocin auf junge Väter (Wittfoth-Schardt D et al., Neuropsychopharmacology 2012).

Frau Dr. Gieseemann charakterisiert im Rahmen mehrerer Teilprojekte die typischen Muster verschiedener Innenohrfehlbildungen (s. letzter Forschungsbericht) und setzt dabei u. a. lokal hochauflösende MR-Techniken des Innenohres und der Hörnerven ein.

Ein zukunftsweisendes Projekt wird von Frau Dr. Bültmann in Kooperation mit Frau PD Radtke von der PHW unter Einsatz des präklinischen 7T MR-Scanners bearbeitet. Dieses Projekt erhält eine hochschulinterne Leistungsförderung (HiLF) und wird im folgenden Abschnitt vorgestellt.

Forschungsprojekte

In vivo Analyse der peripheren Nervenregeneration mittels Ultrahochfeld-MRT

Traumatische Nervenläsionen wie sie z.B. durch Verkehrsunfälle, Sportverletzungen, häusliche sowie iatrogene Verletzungen verursacht werden können, führen häufig zu persistierenden Lähmungen, da die Reparaturmechanismen des Körpers nur eine inkomplette oder insuffiziente Nervenregeneration auslösen. Die Entwicklung neuer Strategien zur Verbesserung der Regeneration von Neuronen und deren nicht-invasive Evaluierung sind daher klinisch von relevanter Bedeutung.

In Kooperation mit Frau PD Dr. C. Radtke aus der Klinik für Plastische-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie und Herrn Dr. Meier, dem Leiter des Ultrahochfeld-Kleintier-MRTs, werden im Tiermodell an der Ratte iatrogen durch Quetschung oder Durchtrennung des N. ischiadicus erzeugte Nervenverletzungen hochaufgelöst in vivo abgebildet. Im weiteren Verlauf wird ihre Degeneration und Regeneration alleine bzw. in Kombination mit der Transplantation von Myelin-bildenden, olfaktorischen Gliazellen nicht-invasiv untersucht und mit klinischen Leistungsdaten sowie post mortem mit elektronenmikroskopischen und immunhistologischen Untersuchungsergebnissen korreliert.

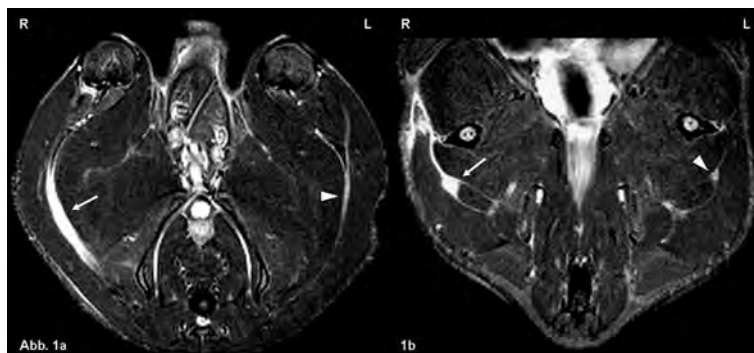
Pathophysiologisch kommt es bei einer traumatischen Nervenverletzung durch fokale Quetschung oder Durchtrennung zu einer axonalen Schädigung, die umschrieben nicht nur den lokalen Schädigungsort sondern auch das distale Nervensegment betrifft. Zur funktionellen Nervenregeneration ist somit sowohl ein axonales Auswachsen als auch eine suffiziente Remyelinisierung mit adäquater Ionenkanal-Expression im Bereich der Ranvierschen Schnürringe notwendig, um die normale Nervenleitgeschwindigkeit wiederherzustellen.

Erste histologische und elektrophysiologische Studienergebnisse weisen daraufhin, dass die Regeneration von Nerven nach Durchtrennungsverletzungen durch die Transplantation von Myelin-bildenden Gliazellen unterstützt und verbessert werden kann. Von besonderem Interesse ist hierbei eine spezialisierte Gliazelle, die olfaktorische Gliazelle. Diese Zellen erhöhen bei der Zelltransplantation im Rahmen der Nervenrekonstruktion die Guidance auswachsender Axone und liefern so eine trophische Unterstützung bei der Regeneration peripherer Nerven. Außerdem ist es vorteilhaft, dass transplantierte olfaktorische Gliazellen zum Zeitpunkt der Transplantation bereits aktiviert sind, um Myelin zu bilden, während ortsständige Schwann-Zellen erst nach dem Trauma in einer Kaskade aktiviert werden müssen.

Bildgebung im Ultrahochfeld-MRT

Im Rahmen der Nervenverletzung kommt es zur Ödembildung im betroffenen Nerven und zum Myelinverlust. Hieraus resultiert eine Verlängerung der T2-Relaxationszeit und somit ein Signalanstieg auf T2-gewichteten MRT-Aufnahmen. Unter Verwendung eines Ultrahochfeld-MR-Scanners (7Tesla) mit verbessertem Signal-zu-Rausch- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis können diese Veränderungen auch in kleinen nervalen Strukturen sehr sensitiv detektiert werden (Abb. 1a und b).

Abb. 1a und b: T2-gewichtete Aufnahmen des ödematös aufgetriebenen, rechten N. ischiadicus (Pfeil) nach Quetschung im longitudinalen Verlauf auf Höhe des Oberschenkels (Abb. 1a) bzw. in axialer Schichtführung auf Höhe der gesetzten Nervenläsion (Abb. 1b) 1 Woche postoperativ im Vergleich zum gesunden linken N. ischiadicus (Pfeilspitze).



Eine Beurteilung der Nervenfunktion und Regeneration ist jedoch alleine mit Hilfe von T2-gewichteten Aufnahmen nicht ausreichend möglich, so dass weitere spezielle MR-Techniken zur Beurteilung der Remyelinisierung und der Mikrostruktur der Nerven angewendet werden müssen, z. B. mit speziellem Kontrastmittel mit einer hohen Affinität zu degenerierendem Nervengewebe (Gadofluorine M).

Bei Gadofluorine M handelt es sich um ein Gadoliniumhaltiges MR-Kontrastmittel mit hoher Proteinbindung und daher sehr langer Halbwertszeit, das bis zur Nervenregeneration in der Nervenläsion akkumuliert und somit indirekt den Erholungsprozess des betroffenen Nerven aufzeigt (Abb. 2a und b).

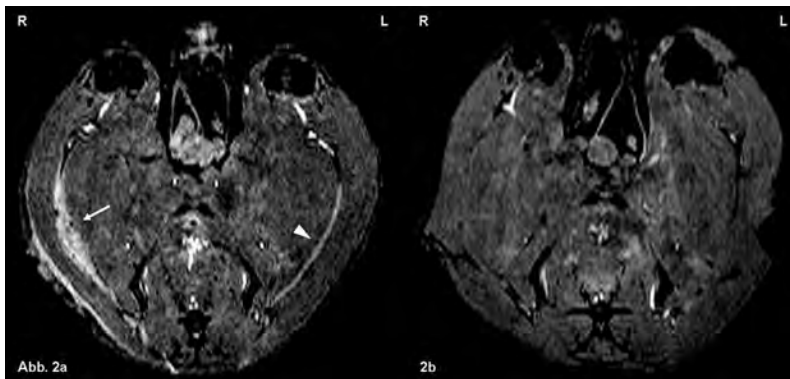


Abb. 2a und b: T1-gewichtete Aufnahmen nach intravenöser Gabe von Gadofluorine M mit kräftigem Enhancement des läsierten rechten N. ischiadicus 1 Woche postoperativ (Abb. 2a) und fehlendem Signalanstieg nach stattgehabter Regeneration (Abb. 2b).

Zusätzlich liefert die Diffusionsbildgebung Informationen über den Verlauf der Nervenregeneration nach Quetschung oder Durchtrennung. Hilfreich sind hierbei insbesondere Aufnahmen, die mit fraktionierter Anisotropie (FA) gewichtet sind, sogenannte FA-Maps und Rückschlüsse auf die Mikrostruktur des Nerven zulassen. Außerdem werden Traktographiebilder generiert, die den Nervenverlauf verdeutlichen und seine Faserdichte abschätzen lassen.

Die Beurteilung der Atrophie und Verfettung der denervierten Muskulatur gelingt zuverlässig anhand von fettsupprimierten, T2-gewichteten Aufnahmen (Abb. 3). Postmortal wird der bildmorphologische Befund mit morphometrischen und histologischen Untersuchungsergebnissen der Unterschenkelmuskulatur korreliert.



Abb. 3: T2-gewichtete, fettsupprimierte Aufnahme mit deutlicher Atrophie und Signalanstieg der unterschiedlich stark denervierten Unterschenkelmuskulatur rechtsseitig im Vergleich zur gesunden Gegenseite.

Zusammenfassung und Ziele:

Erste Ergebnisse des beschriebenen Projektes zeigen eine reproduzierbare in vivo Beurteilung der Nervenregeneration mittels Gadofluorine M im Ultrahochfeld-MRT und lassen vermuten, dass die Nervenregeneration nach Quetschung bzw. Nervendurchtrennung mit anschließender Nervennaht auch bildmorphologisch in vivo verlässlich dargestellt werden kann. Weitere Ziele sind die Korrelation des bildmorphologischen Substrates mit dem klinischen Outcome sowie der Nachweis eines auch bildmorphologisch unterschiedlichen Regenerationsverhaltens in Abhängigkeit von der Schädigungsart und von der Transplantation myelinbildender, olfaktorischer Gliazellen.

■ Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr.); Kooperationspartner: Radtke, Christine (PD Dr.) PHW-Chirurgie; Förderung: HILF

Weitere Forschungsprojekte**Periphere Nervenregeneration Regeneration von Neuronen – eine in vivo Analyse mittels Hochfeld-MRT (7Tesla)**

■ Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr); Kooperationspartner: Radtke, Christine (PD Dr) PHW Chirurgie, Meier, Martin (Dr.)Tierscanner, Neuroradiologie; Förderung: HILF

MRS des ZNS Kooperation mit Johns Hopkins University Medical School: Messung pathologischer Neurometabolitveränderungen im Gehirn bei Leukodystrophien mittels MR-Spektroskopie

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. Dr); Kooperationspartner: Barker, P. Prof.Johns Hopkins University Medical School, Neuroradiologie; Förderung: DFG

MRS des ZNS Whole brain 1H-spectroscopy and 31P-spectroscopy

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. Dr.); Kooperationspartner: Maudsley, P. (Prof. Dr.),Wang, Xin (Dr) University of Miami, Miller Medical School, Johns Hopkins University Medical School,Neuroradiologie; Förderung: DFG

Quantitative Charakterisierung von patienten mit unterschiedlichern viralen Hepatitiden.

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. Dr.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.) Neurologie; Förderung: MHH

Quantitative MR Bildgebung von mikrostrukturellen und neurometabolischen Veränderungen im Gehirn bei Alkohol-Abusus

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. Dr.); Kooperationspartner: Peschel, Thomas,(Dr.) Psychiatrie; Förderung: MHH

"Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels [123I]ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syndrom und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer"

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Berding, Georg (Prof. Dr.) Nuklearmedizin, Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.) Psychiatrie; Förderung: Wirtschaft

Open-Label, 6-12 Months Safety and Efficacy Study of Levodopa – Carbidopa Intestinal Gel in Levodopa-Responsive Subjects with Advanced Parkinson's Disease and Severe Motor-Fluctuations

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr), Neurologie; Förderung: Wirtschaft

MAG111539: Eine einfach verblindete Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von steigenden wiederholten Dosen von GSK249320 bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall.

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.) Neurologie,; Förderung: Wirtschaft

"Metabolische und mikrostrukturelle MRT-Bildgebung im Rahmen IFB-Tx „Cognitive function and employment after liver transplantation (OLT)“"

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.) Neurologie,; Förderung: IFB

Magnetresonanztomographie inklusive Magnetresonanz-Spektroskopie und Diffusionstensorbildung bei Multipler Sklerose

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr), Bültmann, Eva (Dr) Neuroradiologie; Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr), Neurologie; Förderung: Wirtschaft

Funktionelle Bildgebung der Verarbeitung von Gesichtsausdrücken bei weiblichen Probanden in Abhängigkeit vom Gesichtsfeld

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Wittfoth, Matthias, (Dr), Neurologie MHH, Klinikum rechts der Isar, Neuro-Kopf-Zentrum, TU München; Förderung: MHH

fMRI bei M. Parkinson

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Wittfoth, Matthias (Dr) Neurologie; Förderung: MHH

fMRI bei Asperger-Syndrom

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr); Kooperationspartner: Dillo, Wolfgang (Dr), Roy, Mandy (Dr) Psychiatrie MHH; Förderung: Wirtschaft

Unterschiedliche Methoden des quantitativen Imaging am pädiatrischen Gehirn

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (PD Dr. Dr), Bültmann, Eva (Dr) Neuroradiologie; Kooperationspartner: Neuropädiatrie MHH

OxyChild The attachment behavioural system and emotional conflict resolution-double-blind placebocontrolled within-subject study to investigate the effects of a single dose of intranasal oxytocin (EEG and fMRI)

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Wittfoth, Matthias (Dr.) Neurologie

Einfluss der individuellen Immunkompetenz auf das Outcome nach ischämischem Hirninfarkt

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr), Wortmann, H. (Dr) Neurologie MHH

Investigation of early inflammation reaction after intracerebral hemorrhage: relationship to radiological and clinical outcome

■ Projektleitung: Raab, Peter, (Dr); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr), Wortmann, H. (Dr) Neurologie MHH

Hyperdensität unklarer Ätiologie im CCT nach mechanischer Thrombektomie - Klärung der Entstehung und prognostischen Bedeutung

■ Projektleitung: Dadak, Mete (Dr); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr) Neurologie

Originalpublikationen

Arneth B, Pilatus U, Lanfermann H, Enzensberger W. Objectification and Quantification of the Cognitive Impairment from an Existing HIV Infection or HIV Encephalopathy Using Magnetic Resonance Spectroscopy. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*; 2012;DOI: 10.1177/1545109712463242

Grewe J, Thiele C, Mojallal H, Raab P, Sankowsky-Rothe T, Lenarz T, Blau M, Teschner M. New HRCT-based measurement of the human outer ear canal as a basis for acoustical methods: Development of the method and results. *Am J Audiol*; 2012;DOI: 10.1044/1059-0889(2012)12-0039)

Gruessner SE, Hertel H, Bültmann E, Omwandho COA, Alzen G, Peter C. Antenatal and postnatal management of congenital cystic adenomatoid lung malformation diagnosed by ultrasound and MRI imaging. *OJOG*; 2012;2(4):367-372

Kontorinis G, Giesemann AM, Ilidromiti Z, Weidemann J, Aljerais T, Schwab B. Treating hearing loss in patients with infantile bartter syndrome. *Laryngoscope*; 2012;122(11):2524-2528

Meila D, Paramasivam S, Niimi Y, Brassel F, Berenstein A. The persistent primitive marginal sinus-observations in children with Vein of Galen malformation. *Neuroradiology*; 2012;54(12):1375-1379

Meila D, Tysiac M, Petersen M, Theisen O, Wetter A, Mangold A, Schlunz-Hendann M, Papke K, Brassel F, Berenstein A. Origin and Course of the Extracranial Vertebral Artery: CTA Findings and Embryologic Considerations. *Clin Neuroradiol*; 2012;22(4):327-333

Mirzayan MJ, Klinge PM, Samii M, Goetz F, Krauss JK. MRI safety of a programmable shunt assistant at 3 and 7 Tesla. *Br J Neurosurg*; 2012;26(3):397-400

Mühlenbruch G, Nikoubashman O, Steffen B, Dadak M, Palmowski M, Wiesmann M. Endovascular Broad-Neck Aneurysm Creation in a Porcine Model Using a Vascular Plug. *Cardiovasc Intervent Radiol*; 2013;36(1):239-244

Paniagua Bravo A, Forkert ND, Schulz A, Lobel U, Fiehler J, Ding X, Sedlacik J, Rosenkranz M, Goebell E. Quantitative T2 Measurements in Juvenile and Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Clin Neuroradiol*; 2012;DOI: 10.1007/s00062-012-0189-3

Pflugrad H, Ding XQ, Tillmann HL, Weissenborn K. Neuroinflammation in HCV-infection - peril or protection? *J Hepatol*; 2012;57(4):921-2; author reply 923-4

Teschner M, Aljerais T, Giesemann A, Götz F, Lenarz T, Kontorinis G. Stellenwert der Computertomografie in der Peritonsillarabszessdiagnostik nach Punctio sicca. *Laryngorhinootologie*; 2013;92(1):25-29

Weissenborn K, Donnerstag F, Kielstein JT, Heeren M, Worthmann H, Hecker H, Schmitt R, Schiffer M, Pasedag T, Schuppner R, Tryc AB, Raab P, Hartmann H, Ding XQ, Hafer C, Menne J, Schmidt BM, Bültmann E, Haller H, Dengler R, Lanfermann H, Giesemann AM. Neurologic manifestations of E coli infection-induced hemolytic-uremic syndrome in adults. *Neurology*; 2012;79(14):1466-1473

Wittfoth M, Bornmann S, Peschel T, Grosskreutz J, Glahn A, Budensiek N, Becker H, Dengler R, Müller-Vahl KR. Lateral frontal cortex volume reduction in Tourette syndrome revealed by VBM. *BMC Neurosci*; 2012;13:17-2202-13-17

Wittfoth-Schardt D, Gründung J, Wittfoth M, Lanfermann H, Heinrichs M, Domes G, Buchheim A, Gündel H, Waller C. Oxytocin modulates neural reactivity to children's faces as a function of social salience. *Neuropsychopharmacology*; 2012;37(8):1799-1807

Übersichtsarbeiten

Hattingen E, Lanfermann H. Diagnostik von Hirntumoren: DWI, PWI, MRS. *Neuroradiologie up2date*; 2012;41-58

Buchbeiträge, Monografien

Porto L, Lanfermann H. Central Nervous System Imaging in Childhood Leukemia. In: Hayat MA [Hrsg.]: *Pediatric Cancer*, Vol. 2. Dordrecht: Springer Netherlands, 2012. S. 117-128 (Pediatric Cancer, Diagnosis, Therapy, and Prognosis; 2)

Abstracts

2012 wurden 16 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hollmann, Patrick (Dr. med.): Untersuchung des Einflusses Multipplanarer Reformationen (MPR) auf die Niedrigkontrastauflösung mittels einer Phantomstudie in der Multidetektorcomputertomographie (MDCT).

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Frank K. Wacker

Tel.: 0511/532-3422 • E-Mail: wacker.frank@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/radiologie.html

Forschungsprofil

Bildgebung in der Radiologie bietet von der Darstellung der Morphologie des gesamten Körpers bis hin zur Darstellung einzelner Zellen ein weites Spektrum. Die funktionelle Bildgebung erlaubt die Quantifizierung physiologischer und pathologischer Parameter zur Erfassung von biologischen Prozessen. In diesem weiten Feld sind die Wissenschaftler des Inst.s in Arbeitsgruppen mit folgenden Forschungsschwerpunkten organisiert:

1. Pulmonale und Kardiovaskuläre Bildgebung
2. Post-Processing und Informationstechnologie
3. Groß- und Kleintierbildgebung / Experimentelle Radiologie
4. Interventionelle Gefäß- und Tumortherapie

Ein methodischer Schwerpunkt ist die Magnetresonanztomographie. Hier spielt die Darstellung von Organfunktionen und die quantifizierende Bildgebung eine wichtige Rolle. Ziel ist es, die physiologische Funktion einzelner Organe zu erfassen und pathologische Abweichungen zu detektieren. Im Rahmen der Arbeitsgruppen stehen die Organe Lunge (AG Vogel- Claussen), Niere (AG Hüper), Leber (AG Ringe) und Herz /Gefäße (AG Hartung) im Vordergrund. Ziel der Quantifizierung ist es auch, Einflüsse von externen Faktoren, wie z.B. Medikamenten auf die Funktion zu untersuchen. In der funktionellen Lungenbildgebung sind hierfür neue magnetresonanztomographische Techniken etabliert worden: Mittels dynamischer 4D MR Angiographie kann die regionale Lungengewebsperfusion dargestellt werden. Mit atem- oder flussgewichteten MRT Bildern können mittels Fourier Decomposition ohne Kontrastmittelgabe ventilations- und perfusionsgewichtete Bilder der Lunge gewonnen werden. Die MRT Sauerstoffbildgebung mittels T1 mapping, bei der die Oxygenierung des Blutes unter Raumluft und 100% Sauerstoff in der Lunge regional dargestellt werden kann, wurde im vergangenen Jahr etabliert. Mit in- und expiratorischen Aufnahmen in der Multidetektor Computertomographie (MDCT) wird unter Anwendung von Registrierungsalgorithmen in der Lunge air trapping quantifiziert (AG Shin). Themen in der funktionellen Lungenbildgebung sind Asthma, Lungentransplantatabstoßung, pulmonale Hypertonie und chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD). An Kleintieren erfolgt die pulmonale Bildgebung mit Kooperationspartnern der MHH auch präklinisch. Die Projekte der pulmonalen Bildgebung werden im Rahmen des Deutschen Zentrums Lungenforschung (DZL) gemeinsam mit den Partnern am Standort Hannover (BREATH) sowie im Rahmen der Imaging Plattform des DZL durchgeführt.

In der funktionellen Nierenbildgebung wird die diffusionsgewichtete MRT Bildgebung bei Patienten zur nichtinvasiven Beurteilung der Nierentransplantatfunktion sowie der diabetischen Nephropathie erprobt. In enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Nephrologie führen wir am Kleintier MRT des Tierlabors MRT Untersuchungen an Ratten- und Mäusenieren durch.

In der Leber werden mit Hepatozytenspezifischen Kontrastmittel in der MRT onkologische und entzündliche Pathologien quantifiziert. Die funktionelle kardiale Bildgebung umfasst die Evaluation der volumetrischen MRT als Parameter für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit Depression. In Kooperation mit der Klinik für HTTG-Chirurgie wird die MRT zur Beurteilung von Funktion und Morphologie prothetischer Materialien eingesetzt. Die Bildverarbeitung (Postprocessing) gewinnt in Anbetracht der großen Datenmengen und unterschiedlicher Datenqualität (Morphologie, Funktion, Parameter) moderner Schnittbildverfahren eine zunehmende Bedeutung. Das Spektrum reicht von einfacher,

an die Bedürfnisse der jeweiligen Nutzer ausgerichtete point of care Darstellung wichtiger Information bis hin zur umfassenden Datenanalyse mit intelligenten Algorithmen, die den Arzt bei der Detektion von Pathologien unterstützen (AG Shin).

Forschungsprojekte

Automatische Bronchialwanddickenmessung in der Computertomographie: Möglichkeiten und Limitationen

Strukturveränderungen der Atemwege (airway remodeling) werden bei einer Vielzahl pulmonaler Erkrankungen beobachtet wie z.B. Asthma bronchiale, akute und chronische Bronchitis, Emphysem, Mukoviszidose und Bronchiolitis Obliterans Syndrom nach Lungentransplantation. Sie zeigen sich in der Computertomographie (CT) als Bronchiektasen oder Bronchialwandverdickungen (Webb et al., 2008). Diese Veränderungen sind zwar unspezifisch, können aber für die Verlaufsbeurteilung von Atemwegserkrankungen und für die Beurteilung eines Therapieansprechens herangezogen werden.

Die rein visuelle Beurteilung der Bronchialwand in der CT ist subjektiv und lässt kaum quantitative Aussagen zu. In den letzten Jahren hat es zunehmend Versuche gegeben, die Bronchialwand in der CT exakt auszumessen. Während die ersten Versuche noch manuell und an Einzelschichten erfolgten, gibt es inzwischen automatisierte Messverfahren an multiplanaren Reformationen entlang der Atemwege (Montaudon et al., 2007; Brillet et al., 2009) mit deutlich besserer Messgenauigkeit. Eine sehr häufig angewandte Messmethode basiert auf dem full-width-at-half-maximum (FWHM) Prinzip (Nakano et al., 2002a), bei dem jedoch die Dicke insbesondere die kleinen Atemwege überschätzt wurde (Nakano et al., 2002b). Neue Algorithmen wurden entwickelt um diesen Fehler zu vermeiden, unter anderem die von Weinheimer (Weinheimer et al., 2008) entwickelte closed form solution. Diese liegt der von uns verwendeten Software MeVis Airway Examiner (Schmidt et al., 2010) zugrunde (siehe Abb. 1).

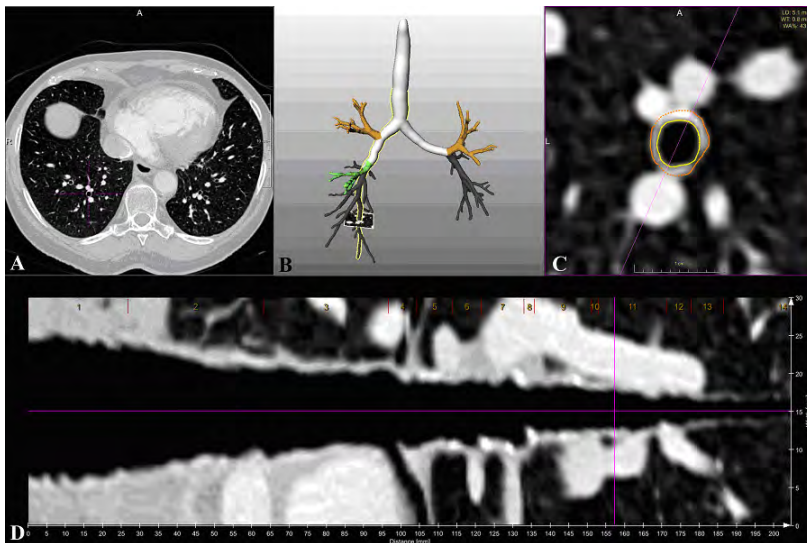


Abb. 1: Automatische Bronchialwanddickenmessung mit MeVis Airway Examiner. Zunächst werden ein dreidimensionales Bild des Tracheobronchialbaums (B) und eine gekrümmte Reformation (D) des zu untersuchenden Bronchus erstellt. An axialen Schnitten im rechten Winkel hierzu (C) werden dann die Bronchialwand und das Lumen ausgemessen.

Unser Ziel war es, mögliche Einflussfaktoren auf die Bronchialwanddickenmessung zu untersuchen ihren Nutzen bei Patienten mit Bronchiolitis obliterans Syndrom nach Lungentransplantation zu evaluieren.

Als mögliche Einflussfaktoren auf die Bronchialwanddickenmessung wurden unterschiedliche Rekonstruktionskernel, die intravenöse Kontrastmittelgabe und die Kontrastmittelfase evaluiert (Dettmer et al., 2012). Dafür wurden retrospektiv CT-Untersuchungen ausgewertet a) mit und ohne intravenösem Kontrastmittel zur Untersuchung der Kontrastmittelgabe, b) mit arterieller und venöser Kontrastierung zur Untersuchung der Kontrastmittelfase und c) mit den Rekonstruktionskernel soft, standard und bone zur Untersuchung des Rekonstruktionskernels als Einflussfaktor. Es wurde die Bronchialwanddicke an jeweils zwei verschiedenen Bronchussträngen getrennt nach Bronchusgeneration gemessen und verglichen. Dabei zeigte sich, dass nach intravenöser Kontrastmittelgabe die Bronchialwand im Mittel über alle Bronchusabschnitte signifikant dicker gemessen wurde als bei der nativen Untersuchung (gepaarter t-Test, $p < 0,001$; siehe Abb. 2a). Beim Vergleich der arteriellen Kontrastmittelfase mit der venösen zeigte sich im Mittel ein signifikanter, wenn auch etwas weniger deutlich ausgeprägter Unterschied als zwischen der kontrastmittelgestützten und nativen Untersuchung (gepaarter t-Test, $p = 0,045$; siehe Abb. 2b). Die Wand wurde dabei in der arteriellen Phase dicker gemessen als in der venösen Phase. Beim Vergleich der unterschiedlichen Rekonstruktionskernel wurde die Bronchialwand bei einem weichen Rekonstruktionskernel im Mittel signifikant dicker gemessen als bei harten Rekonstruktionskernel ($p < 0,001$; siehe A. 2c).

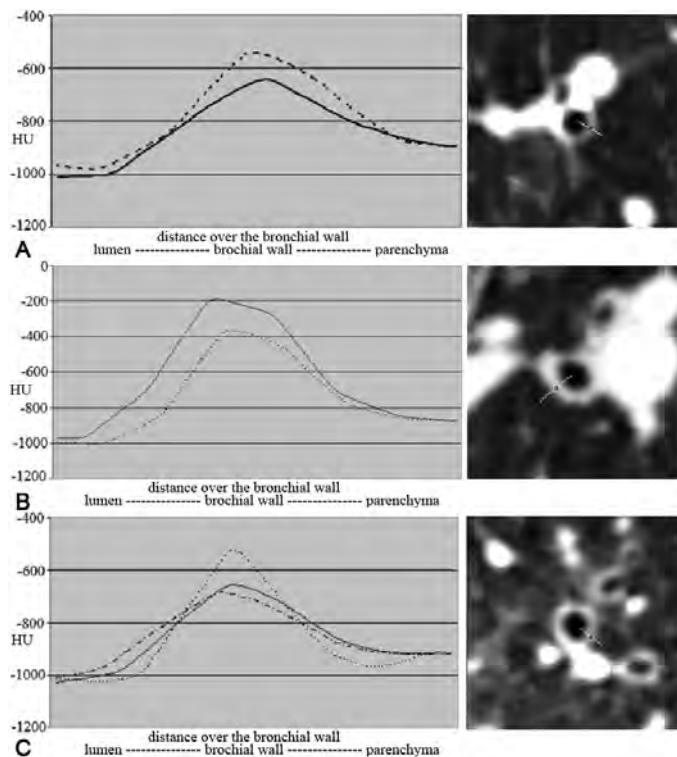


Abb. 2: Exemplarisches Dichteprofil über die Bronchialwand und Lokalisation der Messung in der CT. A: Untersuchung mit (durchgehende Linie) und ohne (gestrichelte Linie), B: Untersuchung in der arteriellen (durchgehende Linie) und venösen (gestrichelte Linie), C: Untersuchung mit dem Rekonstruktionskernel standard (durchgehende Linie), soft (gestrichelte Linie) und bone (gepunktete Linie).

Zusammengefasst zeigt sich eine signifikante Abhängigkeit der Bronchialwanddickenmessung von äußeren Faktoren wie intravenöse Kontrastmittelgabe, Kontrastmittelfase und Rekonstruktionskernel. Untersuchungen mit und ohne Kontrastmittelgabe oder mit unterschiedlichem Rekonstruktionskernel sind somit nur eingeschränkt vergleichbar. Verlaufskontrollen sollten mit identischen Parametern erfolgen.

Um den Nutzen der Bronchialwanddickenmessung zur Diagnose des Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) nach Lungentransplantation zu evaluieren wurden die Wanddicke (WT) und das Verhältnis aus Wandfläche zu Gesamtfläche (WA%) in Inspiration und Expiration bei lungentransplantierten Patienten gemessen. Es wurde untersucht, ob diese Messwerte mit den Lungenfunktionsparametern (VC, PEF, MEF25, MEF50, MEF25-75, FEV1) korrelieren und ob es einen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Bronchiolitis obliterans Syndrom gibt. WT und WA% wurden an 2978 Bronchusabschnitten (141 CT-Untersuchungen, 90 Patienten) gemessen. Die Messwerte korrelierten nicht mit den Lungenfunktionsparametern ($r > 0.5$). WA% in Inspiration war in den meisten Bronchusgenerationen bei Patienten mit BOS signifikant größer als bei Patienten ohne BOS. WT in In- und Expiration und WA% in Expiration zeigte demgegenüber keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. Das mittlere inspiratorische Lungenvolumen bei Patienten mit BOS war geringer in Inspiration (4903 ml) und größer in Expiration (3178 ml) als bei Patienten ohne BOS (Inspiration: 5302 ml, Expiration: 2495 ml). Die Werte für WT und WA% waren in der Expiration signifikant höher als in der Inspiration. Um die Unterschiede im Lungenvolumen bei Patienten mit und ohne BOS als Einflussfaktoren auf die Bronchialwanddickenmessung zu eliminieren erfolgte eine statistische Auswertung mittels ANOVA. Diese bestätigte einen signifikanten Einfluss des Lungenvolumens auf die Messung von WA% in Inspiration, zeigt aber auch, dass WA% korrigiert nach dem Lungenvolumen sich signifikant unterscheidet zwischen Patienten mit und ohne BOS.

Zusammengefasst zeigte sich, dass WA% signifikant unterschiedlich ist zwischen Patienten mit und ohne BOS. WA% ist besser geeignet als Biomarker für BOS nach Lungentransplantation als WT.

■ Projektleitung: Dettmer, Sabine (Dr. med.); Shin, Hoen-oh (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gottlieb, Jens (PD Dr. med.) Projektleiter Pneumologie, de Wall, Claudia (Dr. med.) Pneumologie, Schmidt, Michael, Fraunhofer Mevis, Bremen; Förderung: IFB Transplantation

Weitere Forschungsprojekte

Charakterisierung des Bronchiolitis-obliterans-Syndroms (BOS) nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (Prof. Dr. med.), Gottlieb, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gottlieb, Jens (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie; Förderung: IFB Transplantation

Core Lab für die Multicenter-Studie PERFECT (intramyokardiale Stammzelleninjektion)

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Lotz, Joachim (Prof. Dr. med.), Radiologie Univ. Göttingen, Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie MHH; Kooperationspartner: Klinik für Herz- Thorax-Chirurgie Rostock, Klinik für Herz- Thorax-Chirurgie Berlin, Klinik für Herz- Thorax-Chirurgie Oeynhausen; Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Herzzentrum Leipzig GmbH; Förderung: BMBF (im Rahmen der PERFECT-Studie)

Perikardiale Fettmessung mittels Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Depression

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Hüper, Katja (Dr. med.); Kooperationspartner: Kahl, Kai (PD Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie MHH, Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.) Inst. für Sportmedizin

Magnetresonanztomographie zur Beurteilung prothetischer Materialien

■ Projektleitung: Radiologie MHH: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Projektleitung Klinik für Herz- Thorax-Chirurgie MHH: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.)

Funktionelle Lungen Magnetresonanztomographie zum nichtinvasiven Monitoring segmentaler Allergenprovokation bei Asthma Patienten

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.) Fraunhofer ITEM; Förderung: Fraunhofer ITEM Förderung der Deutsche Forschungsgemeinschaft SFB587 (B8)

MESA-COPD Studie

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.), Hüper, Katja (Dr. med.); Kooperationspartner: Barr, Graham (MD Dr. PH) Columbia University Medical Center, Lima, Joao (MD MBA) Johns Hopkins University, Bluemke, David (MD PhD), National Inst.es of Health (NIH); Förderung: NIH/NHLBI R01-HL093081

Funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT) zur Charakterisierung der verzögerten Nierentransplantatfunktion - Vergleich mit Biopsieergebnissen

■ Projektleitung: Hueper, Katja (Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Prof. Dr. med. Wilfried Gwinner), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (PD Dr. med. Frank Lehner, Dr. med. Nicolas Richter), Inst. für Pathologie (Dr. med. Jan Becker); Förderung: Start-up Projekt im IFB-Tx

Funktionelle Magnetresonanztomographie zum Nachweis von renalen Perfusionsstörungen und Nierenfibrose beim akuten Nierenversagen (ANV) - Etablierung im Mausmodell des ANV und Anwendung in einer Pilotstudie bei lungentransplantieren Patienten mit ANV

■ Projektleitung: Hueper, Katja (Dr. med.), Gueler, Faikah (Prof. Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Prof. Dr. med. Faikah Güler), Zentrales Tierlabor und Inst. für Versuchstierkunde, Kleintier-MRT (Dr. Martin Meier), Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (Prof. Dr. med. Haverich, Prof. Dr. med. Warnecke, Dr. med. Fegbeutel); Förderung: HILF

Automatische, individuelle 3D-Modellierung für die computer-assistierte Rekonstruktion von Mittelgesichtsdeformitäten

■ Projektleitung: Shin, Hoen-oh (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Essig, Harald (Dr. med. Dr. med. dent.), Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie; Förderung: AO Foundation: C-09-4E

MRT Prätest Nationale Kohorte

■ Projektleitung: Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Frank Pessler (PD Dr. med.), Yvonne Kemmling (Dr. med.) Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Förderung: BMBF

Evaluation eines mobilen Bildbetrachtungssystems

■ Projektleitung: Frank Wacker (Prof. Dr. med.), Christian von Falck (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

Funktionelle Magnetresonanztomographie zum nicht-invasiven Nachweis von funktionellen und histologischen Veränderungen der Niere in Kleintiermodellen von Nierenerkrankungen

■ Projektleitung: Hueper, Katja (Dr. med.), Gueler, Faikah (Prof. Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Prof. Dr. med. Faikah Güler), Zentrales Tierlabor und Inst. für Versuchstierkunde, Kleintier-MRT (Dr. Martin Meier)

CT-gesteuerte Thermoablation - In vivo und in vitro Evaluation verschiedener Einflussfaktoren auf das Ablationsausmaß

■ Projektleitung: Ringe, Kristina I (Dr. med.), Raatschen, Hans-Jürgen (Dr. med)

Fettquantifizierung in der CT im Rahmen der anti-angionetischen Therapie des Nierenzellkarzinoms - Evaluation eines Prognosefaktors

■ Projektleitung: Steffens, Sandra (Dr. med.) Klinik für Urologie und urologische Onkologie, Ringe Kristina I (Dr. med.)

Erfassung der Knochendichte und Knochenqualität und Körperzusammensetzung bei chronisch nierenkranken Kindern und Erwachsenen mit DXA und quantitativer CT

■ Projektleitung: Berthold, Lars Daniel (Prof. Dr. med.), Weidemann, Jürgen (Dr. med.); Patecki, Margret (Dr. med.), Klinik für Nephrologie der MHH, Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.) Klinik für pädiatrische Nephrologie

Strahlenexposition bei der Doppelenergie-Photonenabsorptionsmessung (DXA) bei Erwachsenen und Kindern zur Ganzkörperanalyse und Knochenmineralisationsmessung

■ Projektleitung: Stamm, Georg (Dr. rer. nat.), Berthold, Lars Daniel (Prof. Dr. med.)

KnowledgeContainer Rad: Entwicklung eines multimedialen Tutorkonzeptes für die Radiologie

■ Projektleitung: Weidemann, Jürgen (Dr. med.); Kooperationspartner: Behrens, Marianne (Dr. rer. biol. hum.), Peter L. Reichertz Inst. für Medizinische Informatik

Bildmorphologische Parameter zur Evaluation prognostischer Kriterien und Erfolgsraten der Transarteriellen Chemoembolisation bei Hepatocellulärem Carcinom.

■ Projektleitung: Rodt, Thomas (Dr. med.), Meyer, Bernhard (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie MHH

Evaluation prognostischer Parameter und der Erfolgsraten bei Transjugulärem intrahepatischem portosystemischem Shunt

■ Projektleitung: Rodt, Thomas (Dr. med.), Meyer, Bernhard (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie MHH

Evaluation der MRT und CT zur prognostischen Abschätzung des Therapieerfolges nach Thermoablation maligner Leberherde

■ Projektleitung: Raatschen, Hans-Jürgen (Dr. med.); Ringe, Kristina I. (Dr. med.); Kaschinski, Stanislav (Dr. med.)

Evaluation der Radiofrequenzablation von Osteoidosteomen

■ Projektleitung: Raatschen, Hans-Jürgen (Dr. med.); Ringe, Kristina I. (Dr. med.); Callies, Tilman (Dr. med.), Orthopädie Anastift; Scheffler, Anke (cand. med.)

Post-mortem CT polytraumatisierter Patienten

■ Projektleitung: Raatschen, Hans-Jürgen (Dr. med.); Germerott, Tanja (Dr. med.), Rechtsmedizin; Hinrichs, Jan (Dr. med.); Bolzen, Philipp (Dr. med.); Kaschinski, Stanislav (Dr. med.)

Niedrigkontrasterkennbarkeit in der MDCT

■ Projektleitung: von Falck, Christian (Dr. med.), Shin, Hoen-oh (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Ahrenstorf G, Rihl M, Pichlmaier MA, Rosenthal H, Witte T, Schmidt RE. Unilateral hypertrophic osteoarthropathy in a patient with a vascular graft infection. *J Clin Rheumatol*; 2012;18(6):307-309

Bauer M, Hassel T, Biskup C, Hartung D, Schilling T, Weidling M, Wriggers P, Wacker F, Bach FW, Haverich A. Geometric adaption of resorbable myocardial stabilizing structures based on the ma-

gnesium alloys LA63 and ZEK100 for the support of myocardial grafts on the left ventricle. *Biomed Tech (Berl)*; 2012;DOI: 10.1515/bmt-2012-4214

Detmer S, Entrup J, Schmidt M, de Wall C, Wacker F, Shin H. Bronchial wall thickness measurement in computed tomography: Effect of intravenous contrast agent and reconstruction kernel. *Eur J Radiol*; 2012;81(11):3606-3613

- Hellige NC, Meyer B, Rodt T, Vogel-Claussen J, Hahn G, Hellige G. In-vitro evaluation of contrast media for assessment of regional perfusion distribution by Electrical Impedance Tomography (EIT). *Biomed Tech (Berl)*; 2012;DOI: 10.1515/bmt-2012-4442
- Hille U, Soergel P, Zardo P, Pertschy S, Busch K, Fischer S. Chest wall resection and reconstruction for locally advanced primary breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*; 2012;DOI: 10.1007/s00404-012-2682-y
- Hueper K, Elalfy M, Länger F, Halter R, Rodt T, Galanski M, Borlak J. PET/CT imaging of c-Myc transgenic mice identifies the genotoxic N-nitroso-diethylamine as carcinogen in a short-term cancer bioassay. *PLoS One*; 2012;7(2):e30432
- Hueper K, Hartung D, Gutberlet M, Gueler F, Sann H, Husen B, Wacker F, Reiche D. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for evaluation of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy. *Invest Radiol*; 2012;47(7):430-437
- Hueper K, Zapf A, Skrok J, Pinheiro A, Goldstein TA, Zheng J, Zimmerman SL, Kamel IR, Abraham R, Wacker F, Bluemke DA, Abraham T, Vogel-Claussen J. In Hypertrophic Cardiomyopathy Reduction of Relative Resting Myocardial Blood Flow Is Related to Late Enhancement, T2-Signal and LV Wall Thickness. *PLoS One*; 2012;7(7):e41974
- Khaladj N, Pichlmaier U, Stachmann A, Peterss S, Reichelt A, Hagl C, Haverich A, Pichlmaier M. Cryopreserved human allografts (homografts) for the management of graft infections in the ascending aortic position extending to the arch. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2012;DOI: 10.1093/ejcts/ezs572
- Kiani AN, Vogel-Claussen J, Zadeh A, Magder LS, Lima J, Petri M. Semiquantified Noncalcified Coronary Plaque in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*; 2012;39(12):2286-2293
- Kontorinis G, Giesemann AM, Iliodromiti Z, Weidemann J, Aljersai T, Schwab B. Treating hearing loss in patients with infantile barter syndrome. *Laryngoscope*; 2012;122(11):2524-2528
- Kruschewski M, Ciurea M, Lipka S, Daum S, Moser L, Meyer B, Gröne J, Budczies J, Buhr HJ. Locally recurrent colorectal cancer: results of surgical therapy. *Langenbecks Arch Surg*; 2012;397(7):1059-1067
- Meyer BC, Klein S, Krix M, Aschoff AJ, Wacker FK, Albrecht T. Comparison of a standard and a high-concentration contrast medium protocol for MDCT angiography of the lower limb arteries. *Röfo*; 2012;184(6):527-534
- Meyer-Marcotty MV, Rosenthal H, Fischer H, Rennekampff O, Knobloch K, Vogt PM. Anatomical study of the human sole of the foot by 4-dimensional CT angiographic vascular imaging - its suitability as composite tissue allotransplantation graft for foot defects. *Ann Transplant*; 2012;17(2):79-85
- Mommsen P, Zeckey C, Andruszkow H, Weidemann J, Fromke C, Puljic P, van Griensven M, Frink M, Krettek C, Hildebrand F. Comparison of different thoracic trauma scoring systems in regards to prediction of post-traumatic complications and outcome in blunt chest trauma. *J Surg Res*; 2012;176(1):239-247
- Petri M, von Falck C, Broese M, Liodakis E, Balcarek P, Niemeyer P, Hofmeister M, Krettek C, Voigt C, Haasper C, Zeichen J, Frosch KH, Lill H, Jagodzinski M. Influence of rupture patterns of the medial patellofemoral ligament (MPFL) on the outcome after operative treatment of traumatic patellar dislocation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 2013;21(3):683-689
- Reifenrath H, Wacker FK, Alten T, Müller-Heine A, Tecklenburg A. Analyse der Arbeitsabläufe eines radiologischen Zentrums mittels Multimoment-Häufigkeits-Studie: Methodische Grundlagen. *Röfo*; 2012;184(12):1110-1117
- Ringe KI, Ringe BP, Bektas H, Opherk JP, Reichelt A, Lotz J, Wacker F, Meyer BC. Characterization and staging of central bile duct stenosis-Evaluation of the hepatocyte specific contrast agent gadoxetate disodium. *Eur J Radiol*; 2012;81(11):3028-3034
- Ringe KI, Ringe BP, von Falck C, Shin HO, Becker T, Pfister ED, Wacker F, Ringe B. Evaluation of living liver donors using contrast enhanced multidetector CT - The radiologists impact on donor selection. *BMC Med Imaging*; 2012;12:21-2342-12-21
- Rodt T, Luepke M, Boehm C, Hueper K, Halter R, Glage S, Hoy L, Wacker F, Borlak J, von Falck C. Combined Micro-PET/Micro-CT Imaging of Lung Tumours in SPC-raf and SPC-myc Transgenic Mice. *PLoS One*; 2012;7(9):e44427
- Rodt T, von Falck C, Dettmer S, Hueper K, Halter R, Hoy L, Luepke M, Borlak J, Wacker F. Lung tumour growth kinetics in SPC-c-Raf-1-BB transgenic mice assessed by longitudinal in-vivo micro-CT quantification. *J Exp Clin Cancer Res*; 2012;31:15
- Schlörhauser C, Behrends M, Diekhaus G, Keberle M, Weidemann J. Implementation of a web-based, interactive polytrauma tutorial in computed tomography for radiology residents: How we do it. *Eur J Radiol*; 2012;81(12):3942-3946
- Skrok J, Shehata ML, Mathai S, Girsig RE, Zaiman A, Mudd JO, Boyce D, Lechtzin N, Lima JA, Bluemke DA, Hassoun PM, Vogel-Claussen J. Pulmonary arterial hypertension: MR imaging-derived first-pass bolus kinetic parameters are biomarkers for pulmonary hemodynamics, cardiac function, and ventricular remodeling. *Radiology*; 2012;263(3):678-687
- Stamm G. Strahlenexposition durch CT. *Nuklearmedizin*; 2012;35(4):238-245
- Steffens S, Ringe KI, Schroerer K, Lehmann R, Rustemeier J, Wegener G, Schrader M, Hofmann R, Kuczyk MA, Schrader AJ, German Renal Cell Tumor Network. Does overweight influence the prognosis of renal cell carcinoma? Results of a multicenter study. *Int J Urol*; 2012;DOI: 10.1111/iju.12000
- Vogel-Claussen J, Santalucia Tomas M, Newatia A, Boyce D, Pinheiro A, Abraham R, Abraham T, Bluemke DA. Cardiac MRI evaluation of hypertrophic cardiomyopathy: left ventricular outflow tract/aortic valve diameter ratio predicts severity of LVOT obstruction. *J Magn Reson Imaging*; 2012;36(3):598-603
- von Falck C, Rodt T, Waldeck S, Hartung D, Meyer B, Wacker F, Shin HO. A systematic approach towards the objective evaluation

of low-contrast performance in MDCT: Combination of a full-reference image fidelity metric and a software phantom. *Eur J Radiol*; 2012;81(11):3166-3171

von Falck C, Wacker F, Rosenthal H. Effects of antiangiogenic therapy. *J Vasc Interv Radiol*; 2012;23(11):1503

Werncke T, von Falck C, Taupitz M, Hoeschen C, Wacker F, Meyer BC. Dose-wise scanning in visceral computed tomography angiography: a phantom study. *Invest Radiol*; 2012;47(9):530-537

Zhang R, Mietchen C, Krüger M, Wiegmann B, Golpon H, Dettmer S, Haverich A, Zardo P. Endobronchial ultrasound guided fine needle aspiration versus transcervical mediastinoscopy in nodal staging of non small cell lung cancer: a prospective comparison study. *J Cardiothorac Surg*; 2012;7:51

Übersichtsarbeiten

Ringe KI, Weidemann J, Ringe BP, Weismüller TJ, Galanski M, Lotz J. Advances in Biliary Imaging: CT and MR Cholangiography. *Annals of gastroenterology & hepatology*; 2012;3(1):131-139

Buchbeiträge, Monografien

Galanski M, Dettmer S, Keberle M, Opherk JP, Ringe KI. Thorax. Direct Diagnosis in Radiology: Thoracic Imaging & franz.>. Paris: Médecine sciences publications-[Lavoisier], DL, 2012. (L'essentiel de l'imagerie médicale)

Galanski M, Dettmer S, Keberle M, Opherk JP, Ringe KI. Imaging toracico. Direct Diagnosis in Radiology: Thoracic Imaging & ital.>. Roma: CIC, 2011. (Diagnosi rapida in radiologia; 11)

Galanski M, Dettmer S, Keberle M, Opherk JP, Ringe KI. Wakaru ky bu gaz shindan no y ten. Direct Diagnosis in Radiology: Thoracic Imaging & japan.>. T ky : Medikarusaiensuint nashonaru, 2011. (Wakaru gaz shindan no y ten shir zu; 5)

Gilson WD, Wacker F. Hybrid MRI Systems and Applications. In: Kahn T, Busse H Interventional Magnetic Resonance Imaging. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012. S. 445-455 (Medical Radiology)

Ringe KI. Palliative microwave ablation of a painful bone metastasis. In: Covidien The european anthology of selected RF/MW Ablation procedures. Frauenfeld: Richtblick, 2012. S. 34-35

Stamm G. Collective Radiation Dose from MDCT: Critical Review of Surveys Studies. In: Tack D, Kalra MK, Gevenois PA Radiation dose from multidetector CT. 2. Aufl. Berlin: Springer, 2012. S. 209-230 (Medical Radiology/Diagnostic Imaging)

Stamm G. Software for Calculating Dose and Risk. In: Tack D, Kalra MK, Gevenois PA Radiation dose from multidetector CT. 2. Aufl. Berlin: Springer, 2012. S. 563-568 (Medical Radiology/Diagnostic Imaging)

Wolf KJ, Grozdanovic Z, Albrecht T, Heidenreich JO, Schilling A, Wacker F. Imagerie vasculaire. Paris: Médecine sciences publications-[Lavoisier], 2011.

Abstracts

2012 wurden 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Luchansky Michael (Dr. med.): Semiautomatische Generierung von Transferfunktionen zur Visualisierung von CT-Datensätzen in Volume-Rendering-Technik: Untersuchungen an einem Kadaverkniemodell.

Weng Andreas Max (Dr. rer. biol. hum.): Automatische Nachverarbeitung von Herz-MR-Perfusionsuntersuchungen zur Bestimmung absolut quantitativer Perfusionswerte im menschlichen Myokard.

Stipendien

Hueper, Katja (Dr. med.): ISMRM 2012 1. Magnetic resonance BOLD and diffusion tensor imaging for diagnosis of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy 2. Pulmonary Parenchymal Blood Flow in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): the MESA COPD Study

Ringe, Kristina Imeen (Dr. med.): ISMRM 2012 1. MR imaging characterization and staging of malignant central bile duct stenosis: added value of the hepatocyte specific contrast agent gadoxetate disodium 2. Gd-EOB-DTPA in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC) - An analysis of the hepatobiliary excretion kinetic"

Hueper, Katja (Dr. med.): ECR 2012 Magnetic resonance diffusion tensor imaging identifies histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy

Wissenschaftspreise

Hueper Katja (Dr. med.): 3. Posterpreis des Astellas Transplantationssymposiums Koautoren: Rong S, Gutberlet M, Lu X, Hartung D, Haller H, Wacker F, Meier M, Gueler F Functional magnetic resonance imaging in hypoxia induced acute kidney injury in mice to monitor decrease of renal perfusion and progression of interstitial renal fibrosis. 4. Transplantationssymposium, 03.-04.05.2012 in München, Abstract 7, Astellas Pharma AG.

Hueper, Katja (Dr. med.): Jan Brod Preis der Medizinischen Hochschule Hannover Koautoren: Gutberlet M, Rodt T, Gwinner W, Lehner F, Wacker F, Galanski M, Hartung D Diffusion tensor imaging and tractography for assessment of renal allograft dysfunction - initial results. *Eur Radiol* 2011 Nov;21(11):2427-33. Epub 2011 Jun 28.

Weidemann, Juergen (Dr. med.): 93. Deutscher Röntgenkongress 2012 Posterpreis Magna cum laude Koautoren: Renne J, Linderkamp C, Bertholf LD Inzidentelle Lungenrundherde in kindlichen Polytrauma-CTs: Häufigkeit und Morphologie

Auszeichnungen

Hueper Katja (Dr. med.): ISMRM Summa Cum Laude Award Koautoren: Vogel-Claussen, J, Parikh M, Austin J, Bluemke DA, Carr J, Goldstein TA, Gomes A, Hoffman EA, Lima J, Post W, Prince M, Liu K, Skrok J, Watson K, Zheng J, Barr RG Pulmonary Parenchymal Blood Flow in Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): the MESA COPD Study. *contributed equally. Abstract for oral presentation at the 20th annual meeting of the ISMRM, Melbourne 5.-11.5.2012. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 20:0624 (2012).

Hueper, Katja (Dr. med.): ISMRM Magna Cum Laude Award Koautoren: Hartung D, Gutberlet M, Gueler F, Sann H, Husen B,

Wacker F, Reiche D Magnetic resonance BOLD and diffusion tensor imaging for diagnosis of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy. Abstract for oral presentation at the 20th annual meeting of the ISMRM, Melbourne 5.-11.5.2012. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 20:0340 (2012).

Hueper, Katja (Dr. med.): Young Investigator Award der Deutschen Röntgengesellschaft, 93. Deutscher Röntgenkongress Koautoren: Hartung D, Gutberlet M, Sann H, Wacker F, Reiche D: Nachweis histologischer Veränderungen der diabetischen Nephropathie im Rattenmodell mittels MRT Diffusionstensorbildgebung (DTI). Fortschr Röntgenstr 2012; 184(7): 661-666. (Deutscher Röntgenkongress, 16.-19.05.2012 in Hamburg, Vortrag)

Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie

■ Direktor: Prof. Dr. Hans Christiansen

Tel.: 0511/532-2574 • E-Mail: christiansen.hans@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/strahlentherapie.html

Forschungsprofil

Die Mitarbeiter der Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie bearbeiten verschiedene Forschungsprojekte, im Rahmen derer experimentell-strahlenbiologische, klinische sowie translationale Aspekte betrachtet werden. Ziel aller Forschungsprojekte ist letztlich die ständige Optimierung der radioonkologischen Behandlungskonzepte sowie die Entwicklung individualisierter Therapiestrategien, um auf der einen Seite die Tumorkontrolle zu verbessern und auf der anderen Seite auch das Risiko für mögliche akute und chronische Nebenwirkungen zu verringern, was entscheidend für die Lebensqualität der Patienten/-innen nach multimodaler onkologischer Therapie ist.

In diesem Zusammenhang liegt ein Schwerpunkt der Klinik auch in der Erarbeitung und Umsetzung interdisziplinär abgestimmter, multimodaler Behandlungskonzepte, die zum Wohle des/der Patienten/-in bereits bei Diagnosestellung eine optimale Zusammenarbeit der onkologisch tätigen Fachdisziplinen und den unterschiedlichen Therapieoptionen (Operation, Strahlentherapie und medikamentöse Tumortherapie) gewährleisten.

Die Forschungsschwerpunkte im Einzelnen

Grundlagen-orientierte Forschung

- Molekulargenetische Aspekte und genetische Veränderungen bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms
- Nutzung der Strahlentherapie als geeignete Konditionierungsmethode zur Vorbereitung einer suffizienten Leberzelltransplantation
- Strahlenreaktionen von Normalgeweben im Rahmen einer Strahlentherapie
- Klinisch-orientierte/translationale Forschung:
 - Klinisch-relevante Aspekte einer genetisch gesteigerten Strahlensensibilität
 - Optimierung der Behandlungskonzepte bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Bronchialkarzinomen, Gastrointestinalen Tumoren
 - Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie im Gehirn und am Körperstamm
 - Bestrahlung gutartiger Erkrankungen
 - Pädiatrische Radioonkologie:
 - Strahlentherapie von Kindern im Rahmen von multizentrischen Studienkonzepten mit Entwicklung spezieller Bestrahlungstechniken
 - Dokumentation und Auswertung der Strahlentherapie bei Kindern im Rahmen des Registers zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter
 - Interdisziplinäre Forschung:
 - Optimierung strahlentherapeutischer Konzepte durch Erfassung und Auswertung der neukognitiven Funktion und

Messung mikrostruktureller Veränderungen bei Patienten mit Hirnmetastasen

- Individualisierung der Brustkrebsbestrahlung durch Anwendung der intraoperativen Strahlentherapie (IORT)
- Interdisziplinäre klinische Studien zu verschiedenen Tumorentitäten in Zusammenarbeit mit den zuweisenden Fachkliniken

Die Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie unterhält unter der Leitung von Frau Dr. rer. nat. N. Bogdanova einen Laborbereich in Gebäude K25, in dem die Arbeitsgruppe "Experimentelle Radioonkologie" unter naturwissenschaftlicher Leitung experimentelle Ansätze zur Erforschung verschiedener strahlenbiologischer Fragen verfolgt. Dabei kommen verschiedene biochemische, zellbiologische und molekulargenetische Verfahren zur Anwendung.

Forschungsprojekte

Genetische Determinanten in der Genese und Therapie des Prostatakarzinoms

Prostatakrebs ist der häufigste bösartige Tumor bei Männern mit jährlich über 58.500 Neuerkrankungen und 11.600 tumorbedingten Todesfällen in Deutschland (RKI 2008). Die genauen Ursachen für das Prostatakarzinom sind noch unbekannt, eine genetische Prädisposition ist aber wahrscheinlich. Die Identifizierung molekularer Marker, die spezifisch für das Prostatakarzinom sind, kann bei der Früherkennung und Entwicklung möglicherweise zukünftig prognostische und therapeutische Strategien verbessern. Untersuchungen erblicher Varianten, welche die Genese des Prostatakarzinoms beeinflussen können, wurden bereits im Rahmen des PRACTICAL Konsortiums durchgeführt („Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer Associated Alterations in the Genome“), an welchem die Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie der MHH als Gründungsmitglied maßgeblich beteiligt ist. Diese Studien haben zur Identifizierung erster Risikoloci beigetragen. Die Mehrzahl genetischer Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die Entstehung und Prognose eines Prostatakarzinoms haben, sind jedoch noch unzureichend erforscht. Die bisherige Evidenz zeigt, dass Gene, die bei DNA- Doppelstrangbruchreparatur beteiligt sind, auch Kandidatengene für die erbliche Prädispositionen bei der Entstehung des Prostatakrebses sind. Die zelluläre Antwort auf DNA-Schädigung, die bei der Applikation ionisierender Strahlung im Rahmen einer Therapie des Prostatakarzinoms entstehen kann, führt zur Aktivierung einer komplexen Schadensantwort. Dies kann unter anderem die DNA-Reparatur, Zellzyklusarrest oder Apoptose vermitteln. Bei fehlerhafter Reparatur durch Mutationen oder polymorphen Varianten in krebsrelevanten Genen können sich Chromosomenaberrationen bilden und akkumulieren, was zu Störungen der Zellteilung und somit zu einer Krebsentstehung beitragen kann. In Kooperation mit der Universität Ulm, der Klinik für Urologie und der Klinik für Frauenheilkunde der MHH wurden bislang Studien durchgeführt, um die molekular-genetischen Ursachen des Prostatakarzinoms ausführlicher zu charakterisieren und die Wertigkeit gefundener genetischer Polymorphismen zur Prädiktion des therapeutischen Erfolges zu bewerten. Im Rahmen dieser genetischen Assoziationsstudien wurden Polymorphismen von DNA-Reparaturgenen und Apoptosegenen in der „Hannover Prostate Cancer Study“ (HaPCS) und zusätzlich in einem Ulmer Prostatakrebs Kollektiv untersucht. Dabei konnten neue genetische Risikofaktoren identifiziert werden. Die HaPCS ist eine vergleichende Fall-Kontrollstudie von 500 Patienten mit Prostatakarzinom, die in den vergangenen Jahren an der Medizinischen Hochschule Hannover eine Brachytherapie erhalten haben, mit 500 klinisch gesunden männlichen Blutspendern. Das „Ulm Prostatakrebs Kollektiv“ ist eine Studie mit 300 familiären und 300 sporadischen Patienten mit Prostatakrebs und 900 Kontrollen. In unserer HaPCS Studie wurden zehn Polymorphismen in Apoptose-relevanten Genen genotypisiert, darunter acht codierende Varianten in ATM (Ser49Cys), BID (Ser56Cys), CASP8 (Asp302His), CASP10 (Val410Ile), LGALS3 (Pro64His), RASSF1 (Ser133Ala), TP53 (Arg72Pro), and TP53AIP1 (Ala7Val) und zwei nicht-codierende SNPs in BCL2 (-938C/A) und HDM2 (SNP309). SNP rs4644 in LGALS3 zeigte Evidenz für einen protektiven Effekt des selteneren His64 Allels (OR: 0.82, 95% CI: 0.69; 0.99, P = 0.04). Ein nicht signifikanter Trend wurde auch für Varianten in BCL2 (P=0.07) und in CASP10 (P= 0.08) gefunden. Für Asp302His in

CASP8 konnte auch ein protektiver Effekt beobachtet werden - in der Gruppe mit höherem Gleason-Score unter einem dominanten Modell ($P = 0.03$). Zusammengefasst liefern diese Ergebnisse vorläufige Evidenz, dass die funktionelle Variante Pro64His in Galectin-3 (LGALS3) eine Rolle in der Prostatakarzinomdisposition haben könnte. Die potentielle Rolle von Polymorphismen in BCL2, CASP8 und CASP10 muss weiterhin untersucht werden (Meyer et al. 2013). Andere genotypisierte Varianten haben keinen Frequenz-Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen gezeigt. Zwei trunkierende Mutationen in TP53AIP1 (p.Q22fs und p.S32X) wurden in einer amerikanischen Pilotstudie mit sehr hohem Risiko für Prostatakarzinom verbunden. Beide Varianten wurden nun auch in unserer HaPCS und der „Ulm-Studie“ untersucht, jedoch konnte keine Assoziation mit Prostatakrebs gezeigt werden. Die kombinierte statistische Auswertung von beiden Studien schließt einen hohen Risikoeffekt von beiden Mutationen aus (Luedeke et al. 2012)

Im weiteren Verlauf dieses Projekts ist geplant, die Fall-Kontrollstudie und Expertise an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und an der Universitätsmedizin Göttingen zu bündeln, um eine Validierung erhobener Daten zu gewährleisten und auf weitere biologische wichtige Systeme zu erweitern. Gemeinsam mit den Kollegen/-innen aus der Universitätsmedizin Göttingen soll der onkologisch relevante Signalweg des „Tumour growth factor (TGF) beta“ bei Prostatakarzinompatienten genetisch charakterisiert werden. Die Ergebnisse werden dann an beiden Kollektiven aus Hannover und Göttingen hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit geprüft. Hierbei sollen auch aktuelle Erkenntnisse des internationalen PRACTICAL Konsortiums einfließen, die gegenwärtig bei uns validiert werden. Des Weiteren sollen die gewonnenen Erkenntnisse helfen, Aussagen zu treffen, ob die untersuchte genetische Variabilität einen Einfluss auf die Prostatakrebs-Suszeptibilität sowie Radiotherapie-Ansprechen und Nebenwirkungen hat. Durch einen Abgleich der zu erhebenden klinischen Assoziationen mit Messungen zur zellulären Strahlensensibilität sollen auch zu Grunde liegende mechanistische Prozesse der identifizierten Genvarianten besser verstanden werden.

Zitierte Publikationen:

1. Meyer et al., (2013). Urologic Oncology, im Druck
2. Luedeke et al. (2012). PLoS ONE, 7(3):e34128.

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (PD, Dr. med.); Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.) Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Klinik für Urologie und Urologische Onkologie/MHH; Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Göttingen; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

Weitere Forschungsprojekte

Genetische Risikofaktoren für das Prostatacarcinom

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (PD, Dr. med.); Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.) Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe/MHH; PRACTICAL (Prostate Cancer Association Group to Investigate Cancer Associated Alterations in the Genome) Consortium; Förderung: Europäische Union

Zelluläre Mechanismen der Strahlensensibilität: Neue Ansatzpunkte für Prävention, Früherkennung und Therapie des Mammakarzinoms

■ Projektleitung: Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr. med.) Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe/MHH; Förderung: Claudia-von-Schilling-Stiftung

Gen-Polymorphismen und Erkrankungsrisiko für ein Mammakarzinom

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe/MHH; BCAC (Breast Cancer Association Consortium); Förderung: Europäische Union

Alleinige intraoperative Bestrahlung (IORT) des Tumorbetts mittels INTRABEAM bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs vom Niedrigrisikotyp im Rahmen der internationalen TARGIT A und nationalen TARGIT E Studie mit Analyse der molekularen Zellantwort von Brustdrüsengewebe vor sowie unmittelbar nach einer hochdosierten niedrig-energetischen (50 kV) in-vivo Bestrahlung

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr. med.); Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.) Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe/MHH; Hermann, Robert (PD, Dr. med.) Strahlentherapie und Radioonkologie, Westerstede

Phase III trial on Concurrent and Adjuvant Temozolomide chemotherapy in non-1p/19q deleted anaplastic glioma

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.), Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Nakamura, Makoto (PD Dr. med) Klinik für Neurochirurgie/MHH; Wiese, Bettina (Dr. med.) Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung gGmbH, Hannover; Förderung: European Organisation for Research and Treatment of Cancer trial 26053-22054, CATNON Intergroup-Studie

Rezidivtherapie beim Glioblastom, EORTC Studie 26101L

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Gerstein, Johanna (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Neurologie und Neurophysiologie Henriettenstiftung Hannover; Förderung: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Simultane und adjuvante Chemotherapie mit Temozolomid zur Bestrahlung beim anaplastischen Gliom, EORTC Studie 26053_22054

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Gerstein, Johanna (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung gGmbH, Hannover; Förderung: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Molekulare Prognosemarker bei Patienten mit Gliomen

■ Projektleitung: Hartmann, Christian (Prof. Dr. med.); Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Lanfermann, H. (Prof. Dr. med.); Christiansen, Hans (Prof. Dr. med.); Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Weber, Ruthild G. (Prof. Dr. med.); Heidenreich, Fedor (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Neuropathologie; Klinik für Neurochirurgie; Inst. für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie; Inst. für Humangenetik/MHH; Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung gGmbH, Hannover

A phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Meyer, Andreas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Golpon, Heiko (Dr. med.), Klinik für Pneumologie/MHH; Förderung: Wirtschaft (Eli Lilly and Company)

Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter (RiSK)

■ Projektleitung: Leitung der Erfassung an der MHH: Steinmann, Diana (Dr. med., Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Willich, Normann (Prof. Dr. med.) Uniklinikum Münster, dieser leitet auch das Gesamtprojekt; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

Akute und chronische Toxizität der Leber und der Lunge nach Bestrahlung im Kindes- und Jugendalter i.R.d. RiSK-Projektes (s.o.)

■ Projektleitung: Steinmann, Diana (Dr. med., Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Willich, Normann (Prof. Dr. med.) Uniklinikum Münster; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

eLymph-Projekt

■ Projektleitung: Hadamitzky, Catarina (Dr. med.); Bruns, Frank (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie/MHH; Förderung: Europäische Union

Hypofraktionierte stereotaktische Primärtumorbestrahlung in Kombination mit einer Mediastinalbestrahlung beim lokal fortgeschrittenen NSCLC, Hypofraktionierte bildgeführte Hochpräzisionsbestrahlung intrazerebral und am Körperstamm.

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Gerstein, Johanna (Dr. med.); Kooperationspartner: Golpon, Heiko (Dr. med.), Klinik für Pneumologie/MHH

Analyse der intrafraktionellen Prostatabeweglichkeit und Etablierung von Algorithmen zur individuellen Definition der Sicherheitsabstände zwischen CTV und PTV im Rahmen der Bestrahlungsplanung

■ Projektleitung: Hermann, Robert (PD, Dr. med.); Kooperationspartner: Bruchmann, Iris Stabstelle Medizinphysik/ MHH

Machbarkeits- und Toxizitätsanalyse einer Bestrahlung der Leber bei jungen Schweinen zur Optimierung der Konditionierung vor Leberzelltransplantation

■ Projektleitung: Steinmann, Diana (Dr. med., Dr. rer. nat.); Christiansen, Hans (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schneider, Andrea (Dr. med.), Ott, Michael (PD Dr. med.) Klinik für Gastroenterologie, Krech, Till (Dr. med.) Inst. für Pathologie/MHH; Firma Cytonet und Medimplant

Originalpublikationen

Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Schumacher FR, Wiklund F, Berndt SI, Benlloch S, Giles GG, Severi G, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Hunter DJ, Henderson BE, Thun MJ, Gaziano M, Giovannucci EL, Siddiq A, Travis RC, Cox DG, Canzian F, Riboli E, Key TJ, Andriole G, Albanes D, Hayes RB, Schleutker J, Auvinen A, Tammela TL, Weischer M, Stanford JL, Ostrander EA, Cybulski C, Lubinski J, Thibodeau SN, Schaid DJ, Sorensen KD, Batra J, Clements JA, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Maier C, Vogel W, Dork T, Brenner H, Habuchi T, Ingles S, John EM, Dickinson JL, Cannon-Albright L, Teixeira MR, Kaneva R, Zhang HW, Lu YJ, Park JY, Cooney KA, Muir KR, Leongamornlert DA, Saunders E, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Guy M, Govindasami K, O'Brien LT, Wilkinson RA, Hall AL, Sawyer EJ, Dadaev T, Morrison J, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Dudderidge T, Ogden C, Cooper CS, Lophatonanon A, Southey MC, Hopper JL, English D, Virtamo J, Le Marchand L, Campa D, Kaaks R, Lindstrom S, Diver WR, Gapstur S, Yeager M, Cox A, Stern MC, Corral R, Aly M, Isaacs W, Adolfsson J, Xu J, Zheng SL, Wahlfors T, Taari K, Kujala P, Klarskov P, Nordestgaard BG, Roder MA, Frikke-Schmidt R, Bojesen SE, Fitzgerald LM, Kolb S, Kwon EM, Karyadi DM, Orntoft TF, Borre M, Rinckeb A, Luedeke M, Herkommer K, Meyer A, Serth J, Marthick JR, Patterson B, Wokolorczyk D, Spurdle A, Lose F, McDonnell SK, Joshi AD, Shahabi A, Pinto P, Santos J, Ray A, Sellers TA, Lin HY, Stephenson SA, Teerlink C, Muller H, Rothenbacher D, Tsuchiya N, Narita S, Cao GW, Slavov C, Mitev V, The UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology, The UK ProtecT Study Collaborators, The Australian Prostate Cancer Bioresource, The PRACTICAL Consortium, Chanock S, Gronberg H, Haiman CA, Kraft P, Easton DF, Eeles RA. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer

susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. *Human molecular genetics*; 2013;22(2):408-415
Biancosino A, Bremer M, Karstens JH, Biancosino C, Meyer A. Postoperative peridavicular radiotherapy in breast cancer patients with 1-3 positive axillary lymph nodes. Outcome and morbidity. *Strahlenther Onkol*; 2012;188(5):417-423

Bremer M. Radikale Prostatektomie versus Zuwarten beim lokalisierten Prostatakarzinom. *Strahlenther Onkol*; 2012;188(12):1159-1160

Bremer M. Zusammenhang zwischen BRCA1- und BRCA2-Mutationen mit dem Überleben von Patientinnen mit invasivem epitheliale Ovarialkarzinom (EOC). *Strahlenther Onkol*; 2012;188(11):1057-1058

Cameron S, Schwartz A, Sultan S, Schaefer IM, Hermann R, Rave-Fränk M, Hess CF, Christiansen H, Ramadori G. Radiation-induced damage in different segments of the rat intestine after external beam irradiation of the liver. *Exp Mol Pathol*; 2012;92(2):243-258

Canis M, Ihler F, Wolff HA, Christiansen H, Matthias C, Steiner W. Oncologic and functional results after transoral laser microsurgery of tongue base carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2013;270(3):1075-1083

Christiansen H, Rödel RM. „Neck Dissection“ bei residuellen Lymphknotenbefunden von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren nach primärer Strahlenchemotherapie. *Strahlenther Onkol*; 2012;188(5):444-445

Dahlke S, Schwarz A, Bruns F, Bremer M, Miemietz M, Christiansen H, Meyer A. Pelvic radiotherapy after renal transplantation. *Anti-cancer Res*; 2012;32(11):5083-5086

Fasching PA, Pharoah PD, Cox A, Nevanlinna H, Bojesen SE, Karn

- T, Broeks A, van Leeuwen FE, van 't Veer LJ, Udo R, Dunning AM, Greco D, Aittomaki K, Blomqvist C, Shah M, Nordestgaard BG, Flyger H, Hopper JL, Southey MC, Apicella C, Garcia-Closas M, Sherman M, Lissowska J, Seynaeve C, Huijts PE, Tollenaar RA, Ziogas A, Ekici AB, Rauh C, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Andrulis I, Ozcelik H, Mulligan AM, Glendon G, Hall P, Czene K, Liu J, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Eilber U, Nickels S, Dörk T, Schiekel M, Bremer M, Park-Simon TW, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Hoening MJ, Martens JW, Jager A, Krieger M, Lindblom A, Margolin S, Couch FJ, Stevens KN, Olsen JE, Kosel M, Cross SS, Balasubramanian SP, Reed MW, Miron A, John E, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Chenevix-Trench G, kConFab Investigators, Lambrechts D, Dieudonne AS, Hatse S, van Limbergen E, Benitez J, Milne RL, Zamora MP, Arias Perez JI, Bonanni B, Peissel B, Loris B, Peterlongo P, Rajaraman P, Schonfeld SJ, Anton-Culver H, Devilee P, Beckmann MW, Slamon DJ, Phillips KA, Figueroa JD, Humphreys MK, Easton DF, Schmidt MK. The role of genetic breast cancer susceptibility variants as prognostic factors. *Hum Mol Genet*; 2012;21(17):3926-3939
- Gandesiri M, Chakilam S, Ivanovska J, Benderska N, Ocker M, Di Fazio P, Feoktistova M, Gali-Muhtasib H, Rave-Frank M, Prante O, Christiansen H, Leverkus M, Hartmann A, Schneider-Stock R. DAPK plays an important role in panobinostat-induced autophagy and commits cells to apoptosis under autophagy deficient conditions. *Apoptosis*; 2012;17(12):1300-1315
- Ghoussaini M, Fletcher O, Michailidou K, Turnbull C, Schmidt MK, Dicks E, Dennis J, Wang Q, Humphreys MK, Luccarini C, Baynes C, Conroy D, Maranian M, Ahmed S, Driver K, Johnson N, Orr N, Dos Santos Silva I, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Netherlands Collaborative Group on Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HEBON), Hall P, Czene K, Irwanto A, Liu J, Nevanlinna H, Aittomaki K, Blomqvist C, Meindl A, Schmutzler RK, Müller-Myhösok B, Lichtner P, Chang-Claude J, Hein R, Nickels S, Flesch-Janys D, Tsimiklis H, Makalic E, Schmidt D, Bui M, Hopper JL, Apicella C, Park DJ, Southey M, Hunter DJ, Chanock SJ, Broeks A, Verhoef S, Hogervorst FB, Fasching PA, Lux MP, Beckmann MW, Ekici AB, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Cordina-Duverger E, Menegaux F, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Milne RL, Alonso MR, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Anton-Culver H, Ziogas A, Bernstein L, Dur CC, Brenner H, Müller H, Arndt V, Stegmaier C, Familial Breast Cancer Study (FBCS), Justenhoven C, Brauch H, Brüning T, The Gene Environment Interaction of Breast Cancer in Germany (GENICA) Network, Wang-Gohrke S, Eilber U, Dörk T, Schürmann P, Bremer M, Hillemanns P, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Rogov YI, Karstens JH, Bermisheva M, Prokofieva D, Khusnutdinova E, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Lambrechts D, Yesilyurt BT, Floris G, Leunen K, Manoukian S, Bonanni B, Fortuzzi S, Peterlongo P, Couch FJ, Wang X, Stevens K, Lee A, Giles GG, Baglietto L, Severi G, McLean C, Alnaes GG, Kristensen V, Borresen-Dale AL, John EM, Miron A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Andrulis IL, Glendon G, Mulligan AM, Devilee P, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Seynaeve C, Figueroa JD, Garcia-Closas M, Brinton L, Lissowska J, Hoening MJ, Hollestelle A, Oldenburg RA, van den Ouweland AM, Cox A, Reed MW, Shah M, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Jones M, Schoemaker M, Ashworth A, Swerdlow A, Beesley J, Chen X, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Muir KR, Lophatananon A, Rattanamongkongul S, Chaiwerawattana A, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Shen CY, Yu JC, Wu PE, Hsiung CN, Perkins A, Swann R, Velentzis L, Eccles DM, Tapper WJ, Gerty SM, Graham NJ, Ponder BA, Chenevix-Trench G, Pharoah PD, Lathrop M, Dunning AM, Rahman N, Peto J, Easton DF. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nat Genet*; 2012;44(3):312-318
- Hein R, Maranian M, Hopper JL, Kapuscinski MK, Southey MC, Park DJ, Schmidt MK, Broeks A, Hogervorst FB, Bueno-de-Mesquit HB, Muir KR, Lophatananon A, Rattanamongkongul S, Puttawibul P, Fasching PA, Hein A, Ekici AB, Beckmann MW, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Peto J, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Marmee F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Guenel P, Cordina-Duverger E, Menegaux F, Truong T, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Milne RL, Perez JI, Zamora MP, Benitez J, Anton-Culver H, Ziogas A, Bernstein L, Clarke CA, Brenner H, Muller H, Arndt V, Stegmaier C, Rahman N, Seal S, Turnbull C, Renwick A, Meindl A, Schott S, Bartram CR, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Ko YD, The GENICA Network, Wang-Gohrke S, Dörk T, Schürmann P, Karstens JH, Hillemanns P, Nevanlinna H, Heikkinen T, Aittomaki K, Blomqvist C, Bogdanova NV, Zalutsky IV, Antonenkova NN, Bermisheva M, Prokofieva D, Farahatdinova A, Khusnutdinova E, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen J, Chen X, Beesley J, Investigators K, AOCs Group, Lambrechts D, Zhao H, Neven P, Wildiers H, Nickels S, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Barile M, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Fredericksen Z, Giles GG, Baglietto L, McLean CA, Severi G, Offit K, Robson M, Gaudet MM, Vijai J, Alnaes GG, Kristensen V, Borresen-Dale AL, John EM, Miron A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Figueroa JD, Garcia-Closas M, Lissowska J, Sherman ME, Hoening M, Martens JW, Seynaeve C, Collee M, Hall P, Humphreys K, Czene K, Liu J, Cox A, Brock IW, Cross SS, Reed MW, Ahmed S, Ghoussaini M, Pharoah PD, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Jakubowska A, Jaworska K, Durda K, Zlowocka E, Sangrairang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Shen CY, Yu JC, Hsu HM, Hou MF, Orr N, Schoemaker M, Ashworth A, Swerdlow A, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Titus L, Egan KM, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Humphreys MK, Morrison J, Chang-Claude J, Easton DF, Dunning AM. Comparison of 6q25 Breast Cancer Hits from Asian and European Genome Wide Association Studies in the Breast Cancer Association Consortium (BCAC). *PLoS One*; 2012;7(8):e42380
- Hennies S, Wolff HA, Jung K, Rave-Frank M, Gaedcke J, Ghadimi M, Hess CF, Becker H, Hermann RM, Christiansen H. Testicular radiation dose after multimodal curative therapy for locally advanced rectal cancer. Influence on hormone levels, quality of life, and sexual functioning. *Strahlenther Onkol*; 2012;188(10):926-932
- Hong B, Wiese B, Bremer M, Heissler HE, Heidenreich F, Krauss JK, Nakamura M. Multiple Microsurgical Resections for Repeated Recurrence of Glioblastoma Multiforme. *Am J Clin Oncol*; 2012;DOI: 10.1097/COC.0b013e3182467bb1

- Jamshidi M, Schmidt MK, Dörk T, Garcia-Closas M, Heikkinen T, Cornelissen S, van den Broek AJ, Schürmann P, Meyer A, Park-Simon TW, Figueroa J, Sherman M, Lissowska J, Teoh Hor Keong G, Irwanto A, Laakso M, Hautaniemi S, Aittomäki K, Blomqvist C, Liu J, Nevalinna H. Germ line variation in TP53 regulatory network genes associates with breast cancer survival and treatment outcome. *Int J Cancer*; 2013;132(9):2044-2055
- Janssen S, Dickgreber NJ, Koenig C, Bremer M, Werner M, Karstens JH, Welte T, Meyer A. Image-guided hypofractionated small volume radiotherapy of non-small cell lung cancer - feasibility and clinical outcome. *Onkologie*; 2012;35(7-8):408-412
- Kirchhoff T, Gaudet MM, Antoniuc AC, McGuffog L, Humphreys MK, Dunning AM, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Dörk T, Schürmann P, Karstens JH, Hillemanns P, Couch FJ, Olson J, Vachon C, Wang X, Cox A, Brock I, Elliott G, Reed MW, Burwinkel B, Meindl A, Brauch H, Hamann U, Ko YD, GENICA Network, Broeks A, Schmidt MK, Van 't Veer LJ, Braaf LM, Johnson N, Fletcher O, Gibson L, Peto J, Turnbull C, Seal S, Renwick A, Rahman N, Wu PE, Yu JC, Hsiung CN, Shen CY, Southey MC, Hopper JL, Hammet F, Van Dorpe T, Dieudonne AS, Hatse S, Lambrechts D, Andrulis IL, Bogdanova N, Antonenkova N, Rogov JI, Prokofieva D, Bermisheva M, Khusnutdinova E, van Asperen CJ, Tollenaar RA, Hoening MJ, Devilee P, Margolin S, Lindblom A, Milne RL, Arias JI, Zamora MP, Benitez J, Severi G, Baglietto L, Giles GG, Kconfab, Group AS, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, Holland H, Healey S, Wang-Gohrke S, Chang-Claude J, Mannermaa A, Kosma VM, Kauppinen J, Kataja V, Agnarsson BA, Caligo MA, Godwin AK, Nevanlinna H, Heikkinen T, Fredericksen Z, Lindor N, Nathanson KL, Domchek SM, Swe-Brca, Loman N, Karlsson P, Askmalms MS, Melin B, von Wachenfeldt A, Hebon, Hogervorst FB, Verheus M, Rookus MA, Seynaeve C, Oldenburg RA, Ligtenberg MJ, Ausems MG, Aalfs CM, Gille HJ, Wijnen JT, Gomez Garcia EB, Embrace, Peock S, Cook M, Oliver CT, Frost D, Luccarini C, Pichert G, Davidson R, Chu C, Eccles D, Ong KR, Cook J, Douglas F, Hodgson S, Evans DG, Eeles R, Gold B, Pharoah PD, Offit K, Chenevix-Trench G, Easton DF, on behalf of BCAC/CIMBA. Breast Cancer Risk and 6q22.33: Combined Results from Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Investigators on Modifiers of BRCA1/2. *PLoS One*; 2012;7(6):e35706
- Kriz J, Eich HT, Mücke R, Büntzel J, Müller RP, Bruns F, Seegenschmiedt MH, Gosheger G, Mücke O, German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). Radiotherapy for giant cell tumors of the bone: a safe and effective treatment modality. *Anticancer Res*; 2012;32(5):2069-2073
- Lambrechts D, Truong T, Justenhoven C, Humphreys MK, Wang J, Hopper JL, Dite GS, Apicella C, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Cornelissen S, Hien RV, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Milne RL, Zamora MP, Perez JI, Benitez J, Hamann U, Ko YD, Bruning T, The GENICA Network, Chang-Claude J, Eilber U, Hein R, Nickels S, Flesch-Janys D, Wang-Gohrke S, John EM, Miron A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Chenevix-Trench G, Beesley J, Chen X, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Menegaux F, Cordina-Duverger E, Shen CY, Yu JC, Wu PE, Hou MF, Andrulis IL, Selander T, Glendon G, Mulligan AM, Anton-
Culver H, Ziogas A, Muir KR, Lophatananon A, Rattanamongkongul S, Puttawibul P, Jones M, Orr N, Ashworth A, Swerdlow A, Severi G, Baglietto L, Giles G, Southey M, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Yesilyurt BT, Neven P, Paridaens R, Wildiers H, Brenner H, Muller H, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Schott S, Bartram CR, Schmutzler RK, Cox A, Brock IW, Elliott G, Cross SS, Fasching PA, Schulz-Wendtland R, Ekici AB, Beckmann MW, Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, Peto J, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Dörk T, Schürmann P, Bremer M, Hillemanns P, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Rogov YI, Karstens JH, Khusnutdinova E, Bermisheva M, Prokofieva D, Gancev S, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Nordestgaard BG, Bojesen SE, Lanng C, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Bernard L, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Fredericksen Z, Alnss GG, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve CM, Hoening MJ, Garcia-Closas M, Chanock SJ, Lissowska J, Sherman ME, Hall P, Liu J, Czene K, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Lindblom A, Margolin S, Dunning AM, Pharoah PD, Easton DF, Guenel P, Brauch H. 11q13 is a Susceptibility Locus for Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Hum Mutat*; 2012;33(7):1123-1132
- Luedeke M, Coinac I, Linnert CM, Bogdanova N, Rinckleb AE, Schrader M, Vogel W, Hoegel J, Meyer A, Dörk T, Maier C. Prostate Cancer Risk Is not Altered by TP53AIP1 Germline Mutations in a German Case-Control Series. *PLoS One*; 2012;7(3):e34128
- Mansour WY, Bogdanova NV, Kasten-Pisula U, Rieckmann T, Köcher S, Borgmann K, Baumann M, Krause M, Petersen C, Hu H, Gatti RA, Dikomey E, Dork T, Dahm-Daphi J. Aberrant overexpression of miR-421 downregulates ATM and leads to a pronounced DSB repair defect and clinical hypersensitivity in SKX squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol*; 2013;106(1):147-154
- Märtens B, Janssen S, Werner M, Frühauf J, Christiansen H, Bremer M, Steinmann D. Hypofractionated stereotactic radiotherapy of limited brain metastases: a single-centre individualized treatment approach. *BMC Cancer*; 2012;12(1):497
- Meyer A, Warszawski-Baumann A, Baumann R, Karstens JH, Christiansen H, Gottlieb J, Welte T. HDR brachytherapy: an option for preventing nonmalignant obstruction in patients after lung transplantation. *Strahlenther Onkol*; 2012;188(12):1085-1090
- Nitsche M, Christiansen H, Lederer K, Griesinger F, Schmidberger H, Pradier O. Fludarabine combined with radiotherapy in patients with locally advanced NSCLC lung carcinoma: a phase I study. *J Cancer Res Clin Oncol*; 2012;138(7):1113-1120
- Pern F, Bogdanova N, Schürmann P, Lin M, Ay A, Länger F, Hillemanns P, Christiansen H, Park-Simon TW, Dörk T. Mutation Analysis of BRCA1, BRCA2, PALB2 and BRD7 in a Hospital-Based Series of German Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *PLoS One*; 2012;7(10):e47993
- Prokofyeva D, Bogdanova N, Dubrowsinskaja N, Bermisheva M, Takhirova Z, Antonenkova N, Turmanov N, Datsyuk I, Gantsev S, Christiansen H, Park-Simon TW, Hillemanns P, Khusnutdinova E, Dörk T. Nonsense mutation p.Q548X in BLM, the gene mutated

- in Bloom's syndrome, is associated with breast cancer in Slavic populations. *Breast Cancer Res Treat*; 2013;137(2):533-539
- Rades D, Hakim SG, Bajrovic A, Karstens JH, Veninga T, Rudat V, Schild SE. Impact of zoledronic acid on control of metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol*; 2012;188(10):910-916
- Rades D, Huttenlocher S, Evers JN, Bajrovic A, Karstens JH, Rudat V, Schild SE. Do elderly patients benefit from surgery in addition to radiotherapy for treatment of metastatic spinal cord compression? *Strahlenther Onkol*; 2012;188(5):424-430
- Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Sülberg H, Wittekind C, Potapov S, Staib L, Hess C, Weigang-Köhler K, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R, German Rectal Cancer Study Group. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 2012;13(7):679-687
- Sommer T, Buettner M, Bruns F, Breves G, Hadamitzky C, Pabst R. Improved Regeneration of Autologous Transplanted Lymph Node Fragments by VEGF-C Treatment. *Anat Rec (Hoboken)*; 2012;295(5):786-791
- Sommer T, Meier M, Bruns F, Pabst R, Breves G, Hadamitzky C. Quantification of Lymphedema in a Rat Model by 3D-Active Contour Segmentation by Magnetic Resonance Imaging. *Lymphat Res Biol*; 2012;10(1):25-29
- Steinmann D, Eilers V, Beynenson D, Buhck H, Fink M. Effect of Traumeel S on pain and discomfort in radiation-induced oral mucositis: a preliminary observational study. *Altern Ther Health Med*; 2012;18(4):12-18
- Steinmann D, Maertens B, Janssen S, Werner M, Frühauf J, Nakamura M, Christiansen H, Bremer M. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (hFSRT) after tumour resection of a single brain metastasis: report of a single-centre individualized treatment approach. *J Cancer Res Clin Oncol*; 2012;138(9):1523-1529
- Steinmann D, Paelecke-Habermann Y, Geinitz H, Aschoff R, Bayerl A, Bolling T, Bosch E, Bruns F, Eichenseder-Seiss U, Gerstein J, Gharbi N, Hagg J, Hipp M, Kleff I, Müller A, Schafer C, Schleicher U, Sehlen S, Theodorou M, Wypior HJ, Zehentmayr F, van Oorschot B, Vordermark D. Prospective evaluation of quality of life effects in patients undergoing palliative radiotherapy for brain metastases. *BMC Cancer*; 2012;12:283-2407-12-283
- Steinmann D, Vordermark D, Geinitz H, Aschoff R, Bayerl A, Gerstein J, Hipp M, van Oorschot B, Wypior HJ, Schafer C. Fremdeinschätzung von Patienten vor und nach Strahlentherapie bei Hirnmetastasen: Ergebnisse einer prospektiven Studie unter Verwendung des DEGRO-Hirn-Moduls. *Strahlenther Onkol*; 2013;189(1):47-53
- Warren H, Dudbridge F, Fletcher O, Orr N, Johnson N, Hopper JL, Apicella C, Southey MC, Mahmoodi M, Schmidt MK, Broeks A, Cornelissen S, Braaf LM, Muir K, Lophatananon A, Chaiwera-wattana A, Wiangnon S, Fasching PA, Beckmann MW, Ekici AB, Schulz-Wendtland R, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Mulot C, Bojesen SE, Nielsen SF, Flyger H, Nordestgaard BG, Milne RL, Benitez J, Ignacio Arias Perez J, Zamora MP, Anton-Culver H, Ziogas A, Bernstein L, Clarke CA, Brenner H, Müller H, Arndt V, Langheinz A, Meindl A, Golatta M, Bartram CR, Schmutzler RK, Brauch H, Justenhoven C, Bruning T, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Eilber U, Dörk T, Schurmann P, Bremer M, Hillemanns P, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Bogdanova N, Antonenkova N, Rogov Y, Bemisheva M, Prokofyeva D, Zinnatullina G, Khusnutdinova E, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kosma VM, Hartikainen JM, Kataja V, Chenevix-Trench G, Beesley J, Chen X, Lambrechts D, Smeets A, Paridaens R, Weltens C, Flesch-Janys D, Buck K, Behrens S, Peterlongo P, Bernard L, Manoukian S, Radice P, Couch FJ, Vachon CM, Wang X, Olsen JE, Giles GG, Baglietto L, McLean CA, Severi G, John EM, Miron A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis IL, Knight JA, Mulligan AM, Weerasooriya N, Devilee P, Tollenaar RA, Martens JW, Seynaeve CM, Hooning MJ, Hollestelle A, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Hall P, Czene K, Jianjun L, Jingmei L, Cox A, Cross SS, Brock IW, Reed MW, Pharoah PD, Blows FM, Dunning AM, Ghossein M, Ashworth A, Swerdlow A, Jones M, Schoemaker MJ, Easton DF, Humphreys MK, Wang Q, Peto J, Dos Santos Silva I. 9q31.2-rs865686 as a susceptibility locus for estrogen receptor-positive breast cancer: evidence from the Breast Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2012;21(10):1783-1791
- Wehming FM, Wiese B, Nakamura M, Bremer M, Karstens JH, Meyer A. Malignant glioma grade 3 and 4: how relevant is timing of radiotherapy? *Clin Neurol Neurosurg*; 2012;114(6):617-621
- Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, Bolla MK, Nevanlinna H, Van't Veer LJ, Garcia-Closas M, Hopper JL, Hall P, Andrulis IL, Devilee P, Fasching PA, Anton-Culver H, Lambrechts D, Hooning M, Cox A, Giles GG, Burwinkel B, Lindblom A, Couch FJ, Mannermaa A, Grenaker Alnaes G, John EM, Dörk T, Flyger H, Dunning AM, Wang Q, Muranen TA, van Hien R, Figueroa J, Southey MC, Czene K, Knight JA, Tollenaar RA, Beckmann MW, Ziogas A, Christiaens MR, Collee JM, Reed MW, Severi G, Marme F, Margolin S, Olson JE, Kosma VM, Kristensen VN, Miron A, Bogdanova N, Shah M, Blomqvist C, Broeks A, Sherman M, Phillips KA, Li J, Liu J, Glendon G, Seynaeve C, Ekici AB, Leunen K, Kriege M, Cross SS, Baglietto L, Sohn C, Wang X, Kataja V, Borresen-Dale AL, Meyer A, Easton DF, Schmidt MK, Bojesen SE. CHEK2*1100delC Heterozygosity in Women With Breast Cancer Associated With Early Death, Breast Cancer-Specific Death, and Increased Risk of a Second Breast Cancer. *J Clin Oncol*; 2012;30(35):4308-4316
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, Nikkhaq H, Papsdorf K, Steinbach JP, Sabel M, Combs SE, Vesper J, Braun C, Meixensberger J, Ketter R, Mayer-Steinacker R, Reifenberger G, Weller M, NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 2012;13(7):707-715

Abstracts

2012 wurden 17 Abstracts publiziert.

Promotionen

Wehming Friederike Maria (Dr. med.): Maligne Gliome WHO-Grad III und IV: individuelle und therapeutische Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf.

Stipendien

Steinmann, Diana (Dr. med., Dr. rer. nat.): Habilitationsförderung vom Gleichstellungsbüro der MHH.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christiansen, Hans (Prof. Dr. med.): Geschäftsführer der "Akademie der DEGRO (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) und des BVDST (Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten) zur Fort- und Weiterbildung in der Radioonkologie"; Gutachter für diverse wissenschaftliche Zeitschriften, Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Zeitschrift „Strahlentherapie und Onkologie“.

Bremer, Michael (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: Strahlentherapie Onkologie, Radiation Oncology; Wissenschaftlicher Beirat der Fachzeitschrift Strahlentherapie Onkologie; DEGRO Beauftragter für die Entwicklung von S3 Leitlinie für das Nierenzellkarzinom.

Bruns, Frank (Dr. med.): Mitglied der Leitlinienkommission „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie“.

Klinik für Nuklearmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Frank Bengel

Tel.: 0511/532-2577 • E-Mail: Bengel.Frank@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/nuklearmedizin.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Nuklearmedizin verfolgt ein translationales Forschungskonzept zur Etablierung und Weiterentwicklung molekularer In Vivo Diagnostik und Therapie. In enger interdisziplinärer Vernetzung werden biologische Abläufe identifiziert, die insbesondere für die fachübergreifenden Schwerpunkte der MHH von Bedeutung sind. Beispiele hierfür sind Inflammation, Regeneration und Zell-Trafficking.

Geeignete Tracer zur Visualisierung der Zielstruktur werden von radio-chemischer bzw. radio-pharmazeutischer Seite entwickelt und erprobt, unter Nutzung des klinik-eigenen Zyklotrons sowie der Radiochemie-Labors. Im präklinischen Umfeld werden die Tracer auf Ihre Wertigkeit getestet und zur molekularen Analyse von Krankheits- und Therapiemechanismen eingesetzt. Hierfür steht seit Mitte 2012 ein Labor für präklinische molekulare Bildgebung, ausgestattet mit dedizierten Kleintier-SPECT/CT und -PET/CT Kameras, zur Verfügung. Erfolge im präklinischen Bereich tragen dann zu einer Erprobung in der klinischen Forschung bei, bevor die molekularen Bildgebungs- und Therapieansätze zu einer verbesserten Patientenversorgung angewendet werden. Die klinischen Bereiche der Nuklearmedizin, bestehend aus PET-Zentrum, konventioneller (SPECT-)Diagnostik, und Radionuklid-Therapiestation, stehen hierfür zur Verfügung und ermöglichen eine direkte Umsetzung von erhobenen präklinischen Daten unter Verwendung gleichwertiger Messtechnologie.

Ziel der Forschungsaktivitäten ist es, die Erkennung und Behandlung verschiedener Krankheiten, insbesondere des Herz/Kreislaufsystems und des Nervensystems, sowie von Tumorerkrankungen individuell zu optimieren.

Forschungsprojekte

Translationale molekulare Bildgebung der Entzündungsreaktion nach akutem Myokardinfarkt als Schlüssel zur Regeneration

Zelluläre und molekulare therapeutische Strategien zur Unterstützung der Wundheilung und Regeneration nach Myokardinfarkt treten immer mehr in den Vordergrund des wissenschaftlichen Interesses. Neue Therapien zielen dabei auf eine nachhaltige Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion ab, indem die Gewebsreparatur nach Ischämie und Reperfusion optimiert werden soll. Neben der Zelltherapie gehören auch Protein-basierte bzw. microRNA-basierte Strategien zu diesen Therapieverfahren. Die frühe Phase nach Myokardinfarkt, in der nach Gewebsschädigung und Reperfusion noch eine ausgedehnte Entzündungsreaktion vorliegt, gilt als eine wesentliche Determinante für die spätere Entwicklung der linksventrikulären Funktion, und tritt dabei als Ziel für die oben genannten molekularen Therapien immer mehr in den Vordergrund.

Aus zunehmender Spezifität neuer Therapien ergibt sich auch ein gesteigerter Bedarf an spezifischer Diagnostik. Molekulare und zelluläre Therapien zur Förderung der Wundheilung nach Myokardinfarkt können durch bildgebende Tests optimiert werden, indem Zeitpunkt der Behandlung, regionales Ziel der Behandlung, geeignete Patienten für eine Behandlung sowie Effektivität der Behandlung erfasst werden.

In klinischen Studien werden bisher noch vornehmlich morphologische und funktionelle bildgebende Verfahren zur Erfassung der Infarktgröße, der Kammergeometrie sowie der Pumpfunktion eingesetzt. Ziel des vorliegenden Projektes ist die Entwicklung von spezifischeren, molekularen Bildgebungsassays, die die Entzündungsreaktion früh

nach Myokardinfarkt quantitativ erfassen. Die Motivation hierfür ergibt sich daraus, dass durch einmal etablierte quantitative molekulare Bildgebungstechniken biologische Effekte und Wirksamkeit neuer molekularer Therapien früh nach Myokardinfarkt nichtinvasiv erkannt werden können, die Behandlungsstrategie optimiert werden kann und deren langfristiger Nutzen vorhergesagt werden kann.

In enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe molekulare und translationale Kardiologie von Professor Dr. Kai Wollert wurde, unterstützt durch das Exzellenzcluster REBIRTH 2, im präklinischen Setting zunächst die Machbarkeit einer Inflammationserkennung mit dem Glukoseanalogon Fluor-18 Deoxyglukose (FDG) im Mausmodell getestet. Bei gesunden Tieren wurde mit dem neuen Kleintier PET-CT der Effekt verschiedener Narkoseprotokolle auf den physiologischen FDG Uptake des Herzmuskels getestet. Während unterschiedlich lange Fastenzeiten bei Mäusen unter Narkose mit Isofluran keinen signifikanten Effekt auf den myokardialen FDG Uptake zeigten, konnte durch eine Narkose mit Ketamin/Xylazin eine komplette Suppression des myokardialen FDG Uptakes erreicht werden (Abbildung 1A). Das so etablierte Suppressions-Protokoll wurde anschließend bei Mäusen nach Myokardinfarkt durch permanente koronare Occlusion eingesetzt. Die Perfusions-PET-Bildgebung zeigt bei diesen Tieren den erwarteten Perfusionsdefekt in der distalen Vorderwand und Herzspitze. Eine kontrastverstärkte, EKG-getriggerte Computertomographie bestätigt eine mäßige Wandverdünnung im Infarktareal. Im Gegensatz zur kompletten Unterdrückung des myokardialen Uptake bei gesunden Tieren, fand sich 3-7 Tage nach Myokardinfarkt ein signifikant erhöhter, quantitativ ca. 4-fach gesteigerter FDG Uptake im Infarktareal sowie im Randgebiet des Infarktes (Abbildung 1B-D). Die nichtinvasiven Ergebnisse der Bildgebung korrelierten dabei sehr gut mit der histologischen Erfassung der myokardialen Entzündungsreaktion post mortem.

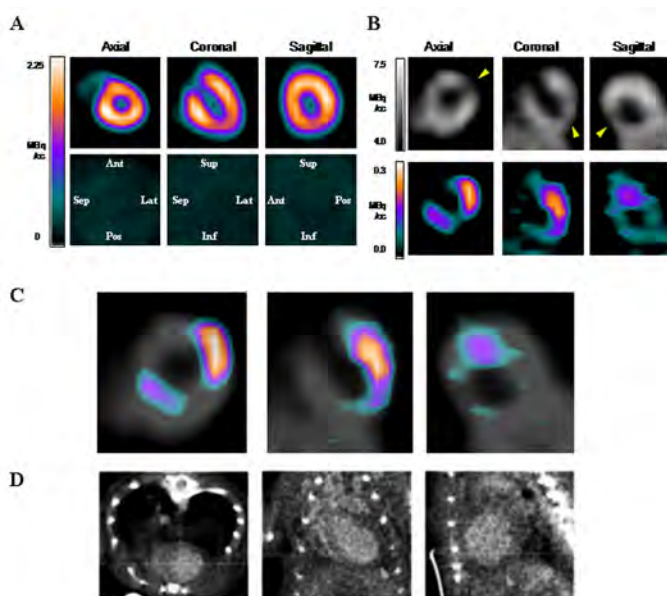


Abb. 1: In Vivo PET-CT Bildgebung der Post-Infarkt Inflammation mit F-18 Deoxyglukose (FDG) im Maus-Modell. (A) Parametrische myokardiale F-18 FDG Aufnahmen bei gesunden Mäusen unter Isofluran (oben) und Ketamin/Xylazin (K/X; unten). Komplette Suppression des physiologischen Myokarduptakes unter K/X. (B) Aufnahmen der Myokardperfusion (oben) und der FDG-Aufnahme unter K/X (unten) bei einer Maus 7 Tage nach Myokardinfarkt durch experimentelle permanente Koronarokklusion. Perfusionsdefekt anteroapikal (Pfeile), mit entsprechender FDG-Aufnahme im Infarkt und Randbereich. (C) PET-Fusionsbilder von Perfusion (grau) und FDG-Uptake (Farbe) belegen inflammatorische Aktivität im hypoperfundierten Infarktgebiet und Randbereich. (D) Kontrastverstärkte, EKG-getriggerte CT-Aufnahmen zeigen mässig verminderte enddiastolische Wanddicke im Infarktareal.

In einem 2. Teilprojekt wurden alternative PET-Tracer zur Bildgebung der Entzündungsreaktion getestet. Die Wahl fiel hierbei zunächst auf Gallium-68 Ziträt sowie auf Gallium-68 DOTATATE. Ersteres ist dabei ein PET-Analogon des zur konventionellen Entzündungsszintigrafie verwendeten Gallium-67, letzteres ist ein Ligand für Somatostatin-Rezeptoren, die u.a. auf aktivierten Makrophagen exprimiert sind. In einem Überkreuz-Vergleich mit dem Stoffwechsel-Tracer FDG musste jedoch festgestellt werden, dass beide alternativen Tracer zur Erfassung der frühen Entzündungsreaktion nach Myokardinfarkt bei der Maus nicht geeignet sind (Abbildung 2). Die Verwendbarkeit von Gallium-68 Ziträt ist durch hohe Blutpool Aktivität im zur Messung zur Verfügung stehenden Zeitraum bis zu 1,5 Stunden nach Injektion limitiert. Die Verwendbarkeit von Gallium 68 DOTATATE wird durch fehlende spezifische Anreicherung im Infarktareal der Maus eingeschränkt.

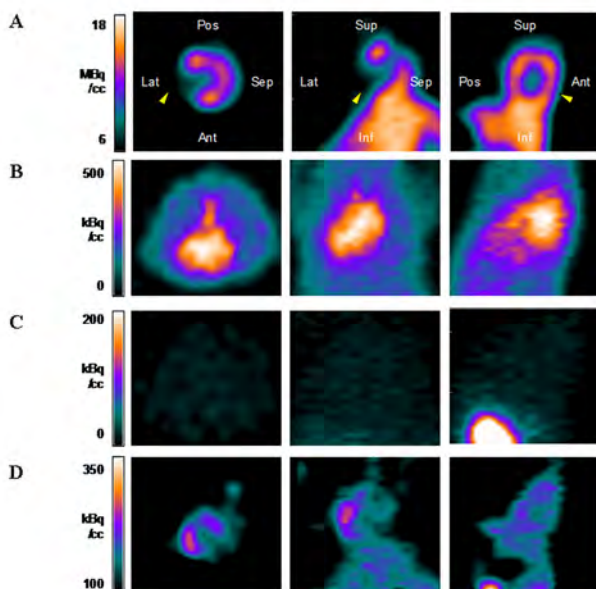


Abb. 2: Vergleich von 3 molekularen PET-Tracern zur In Vivo Bildgebung der Post-Infarkt Inflammation im Maus-Modell. (A) Schnittbilder der Myokardperfusion mit N-13 Ammoniak bei einer Maus 7 Tage nach experimenteller permanenter Koronarokklusion. Perfusionsdefekt im Infarktareal anteroapikal (Pfeile). (B) Aufnahmen 60-90 min nach Applikation des Inflammationsmarkers Ga-68 Citrat. Zu hohe Blutpoolaktivität verhindert spezifische Bildgebung der Myokard-Inflammation. (C) Aufnahmen 60-90 min nach Applikation des Somatostatin-Rezeptor-Liganden Ga-68 DOTATATE. Komplette Blutpoolclearance aber kein ausreichendes spezifisches Signal aus dem Myokard. (D) Aufnahmen nach Applikation von F-18 Deoxyglukose unter Suppression des physiologischen Myokarduptakes mit Ketamin/Xylazin. Spezifisches Inflammationssignal aus hypoperfundiertem Infarktgebiet und Randbereich.

Zusammenfassend haben diese präklinischen Arbeiten zur Etablierung eines robusten, auf dem Stoffwechselmarker FDG basierten PET-Assays zur nichtinvasiven Erfassung der Entzündungsreaktion nach Myokardinfarkt im Mausmodell geführt. Es sind nächste Schritte geplant, in denen die Kleintier-PET Bildgebung eingesetzt werden soll, um die Effekte spezifischer, proteinbasierter Therapieansätze der AG Wollert, durch die die frühe Entzündungsdiagnostik nach Infarkt moduliert werden soll, nichtinvasiv zu erfassen. So sollen die Therapieansätze schneller und effizienter identifiziert werden, welche für eine Translation in die Klinik geeignet sind.

Da Fluor-18 FDG als Radiopharmakon klinisch zugelassen ist, wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Kardiologie und Angiologie (Professor Dr. Johann Bauersachs) die Erfassung der Post-Infarkt Inflammation im Rahmen

von klinisch indizierten PET-CT Untersuchungen genauer analysiert und in Zusammenhang mit anderen klinischen Parametern gestellt.

Zur Unterdrückung des physiologischen FDG-Uptake im Myokard wurden die Patienten mit Heparin i. v. vorbehandelt. Bei 10 Patienten mit transmuralen Myokardinfarkt in der kontrastverstärkten MRT konnte in der 1. Woche nach Reperfusionstherapie ein im hypoperfundierten Infarktareal signifikant erhöhter Glukose-Uptake (9.4 ± 4.7 vs 2.9 ± 3.2 $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$; $p < 0.001$) gefunden werden (Abbildung 3A). Der erhöhte FDG-Uptake im Myokardinfarkt war dabei signifikant mit Infarktgröße und maximalen CK-Werten im Blut assoziiert. Auch ein Zusammenhang mit Anzeichen der mikrovaskulären Obstruktion sowie mit dem myokardialen Oedem in der MRT konnte gefunden werden.

Eine weiterführende Analyse des FDG-Uptakes in den lymphatischen Organen Knochenmark sowie Milz, die ebenfalls im Gesichtsfeld der PET-CT Untersuchung erfasst wurden (Abbildung 3B), ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen gesteigertem FDG Uptake im Infarktareal, FDG Uptake in entferntem, nicht infarziertem Myokard, sowie FDG Uptake in der Milz. Mit dem FDG Uptake im Knochenmark ergab sich keine Korrelation.

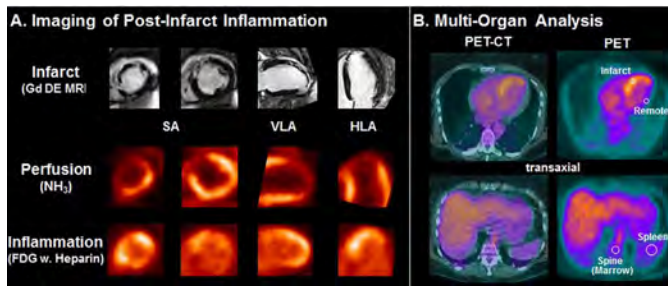


Abb. 3: Multiparametrische Bildgebung der Post-Infarkt Inflammation bei einem Patienten 5 Tage nach akutem Myokardinfarkt. (A.) zeigt Schnittbilder des linksventrikulären Myokards in Kurzachse (SA), vertikaler (VLA) und horizontaler Langachse (HLA). In der sog. "Delayed Enhancement" Magnetresonanztomographie (DE MRI) zeigt sich ein signalintensives Infarktareal in der anteroseptalen Kammerwand mit zentralem Signalausfall (sog. "no reflow") als Hinweis auf eine mikrovaskuläre Obstruktion. In den positronen-emissionstomographischen Perfusionsbildern mit N-13 Ammoniak (NH₃) zeigt sich ein Defekt im Infarktareal. In den Stoffwechsellaufnahmen mit dem Glukoseanalogon F-18 Deoxyglukose (FDG) zeigt sich nach Unterdrückung des physiologischen Myokarduptakes durch Heparin eine erhöhte Aktivität im Infarktareal als Ausdruck der regionalen Inflammation. (B.) stellt die Technik der Multi-organ Analyse dar, in der Stoffwechselaktivität (als Mass der Entzündungsaktivität) nicht nur in infarziertem und gesundem ("remote") Myokard, sondern auch in den im Gesichtsfeld gelegenen lymphatischen Organen Milz und Knochenmark gemessen wird.

Die Zusammenschau dieser klinischen Ergebnisse mit den präklinischen Experimenten sowie der existierenden Literatur legt nahe, dass auch in der Klinik bei Patienten mittels FDG PET-CT Information über die Rekrutierung von inflammatorischen Zellen in das Areal des Myokardinfarkt gewonnen werden kann. Dies scheint in Zusammenhang mit einer Aktivierung der Milz als Depot für lymphatische und Progenitor-Zellen zu stehen, während die Aktivierung des Knochenmarks in einer anderen Phase stattfindet.

Zusammenfassend legen die bisher durchgeführten Arbeiten nahe, dass die Entzündungsreaktion früh nach Myokardinfarkt mittels molekularer PET-Bildgebung sowohl im präklinischen als auch im klinischen Umfeld quantitativ erfasst werden kann. Für zukünftige Projekte bietet sich die Möglichkeit, diese Technik einzusetzen, um nicht nur tiefere Einblicke in pathophysiologische Zusammenhänge und in die Effekte neuer, entzündungs-modulierender Therapien zu gewinnen, sondern auch um die Translation neuer Therapien in die Klinik zu begleiten und zu deren effizienten Einsatz beizutragen.

■ Projektleitung: Bengel, Frank M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.), Korf-Klingebiel,

Mortimer (Dr. rer. nat.), Wang, Yong (Dr. rer. medic.), Molekulare und Translationale Kardiologie, MHH; Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Röntgen, Philipp (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH; Thackeray, James T. (PhD), Bankstahl, Jens P. (Dr. med. vet.), Wollenweber, Tim (Dr. med.), Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin der MHH; Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH2, DAAD

Weitere Forschungsprojekte

Imaging of the Myocardial Microenvironment to Facilitate Stem Cell Engraftment

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Abraham, Roselle M (MD), Wahl, Richard L. (MD), Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; Förderung: NIH/NHLBI (5 R01 HL092985-02)

Molecular Imaging of the Myocardium

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Förderung: EU FP7 PIRG08-GA-2010-276889

Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL-Studie)

■ Projektleitung: Berding Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin; Geworski, Lilli (Prof. Dr. hum. biol.), Abt. Medizinische Physik der MHH; Kooperationspartner: Franzke, A. (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie und Onkologie der MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe (Multizentrische Studie)

Untersuchung ertaubter Patienten, die mit einem Cochlea- (CI), Hirnstamm- (ABI) oder Mittelhirnimplantat (AMI) versorgt wurden, mittels PET Aktivierungsstudien des auditiven Systems

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lim, H. (Dr. med.), Rohde, T (cand. PhD), Josef, G. (Dipl. Math.), Lenarz, T. (Prof. Dr. med.), Hals-Nasen-Ohrenklinik der MHH; Förderung: BMBF; Exzellenzcluster "Hearing 4 All"

Cerebrale Mikroglia-Aktivierung bei Hepatitis-C-Virus-Re-Infektion nach Leber-Transplantation

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, K. (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie der MHH; Strassburg, C. (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH; Boellaard, R. (Prof. Dr.), Nuklearmedizin, Freie Universität Amsterdam, NL; Förderung: IFB Tx

Originalpublikationen

Bankstahl M, Bankstahl JP, Bloms-Funke P, Loscher W. Striking differences in proconvulsant-induced alterations of seizure threshold in two rat models. *Neurotoxicology*; 2012;33(1):127-137
Bankstahl M, Bankstahl JP, Löscher W. Inter-individual variation in the anticonvulsant effect of phenobarbital in the pilocarpine rat model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*; 2012;234(1):70-84

Bauer M, Zeitlinger M, Karch R, Matzner P, Stanek J, Jager W, Bohmdorfer M, Wadsak W, Mitterhauser M, Bankstahl JP, Loscher W, Koepf M, Kuntner C, Müller M, Langer O. Pgp-mediated interaction between (R)-[11C]verapamil and tariquidar at the human blood-brain barrier: a comparison with rat data. *Clin Pharmacol Ther*; 2012;91(2):227-233

Bravo PE, Pinheiro A, Higuchi T, Rischpler C, Merrill J, Santalucia-Tomas M, Abraham MR, Wahl RL, Abraham TP, Bengel FM. PET/CT assessment of symptomatic individuals with obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Med*;

2012;53(3):407-414

Bravo PE, Pozios I, Pinheiro A, Merrill J, Tsui BM, Wahl RL, Bengel FM, Abraham MR, Abraham TP. Comparison and Effectiveness of Regadenoson Versus Dipyridamole on Stress Electrocardiographic Changes During Positron Emission Tomography Evaluation of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*; 2012;110(7):1033-1039

Caroli A, Prestia A, Chen K, Ayutyanont N, Landau SM, Madison CM, Haense C, Herholz K, Nobili F, Reiman EM, Jagust WJ, Frisoni GB, EADC-PET Consortium NEST-DD and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Summary metrics to assess alzheimer disease-related hypometabolic pattern with 18F-FDG PET: head-to-head comparison. *J Nucl Med*; 2012;53(4):592-600

Flotats A, Bravo PE, Fukushima K, Chaudhry MA, Merrill J, Bengel FM. (82)Rb PET myocardial perfusion imaging is superior to (99m)Tc-

- labelled agent SPECT in patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2012;39(8):1233-1239
- Fukushima K, Bravo PE, Higuchi T, Schuleri KH, Lin X, Abraham MR, Xia J, Mathews WB, Dannals RF, Lardo AC, Szabo Z, Bengel FM. Molecular Hybrid Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging of Cardiac Angiotensin II Type 1 Receptors. *J Am Coll Cardiol*; 2012;60(24):2527-2534
- Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T, Bravo PE, Chien D, Lautamaki R, Merrill J, Nekolla SG, Bengel FM. Impaired Global Myocardial Flow Dynamics Despite Normal Left Ventricular Function and Regional Perfusion in Chronic Kidney Disease: A Quantitative Analysis of Clinical 82Rb PET/CT Studies. *J Nucl Med*; 2012;53(6):887-893
- George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Vavere AL, Bengel FM, Lardo AC, Lima JA. Computed tomography myocardial perfusion imaging with 320-row detector computed tomography accurately detects myocardial ischemia in patients with obstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*; 2012;5(3):333-340
- Haense C, Kalbe E, Herholz K, Hohmann C, Neumaier B, Kraiss R, Heiss WD. Cholinergic system function and cognition in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*; 2012;33(5):867-877
- Heldmann M, Berding G, Voges J, Bogerts B, Galazky I, Müller U, Baillot G, Heinze HJ, Münte TF. Deep brain stimulation of nucleus accumbens region in alcoholism affects reward processing. *PLoS One*; 2012;7(5):e36572
- Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz KF, Dunkelmann S, Krause BJ, Schümichen C, Bengel FM, Knapp WH, Bartenstein P, Biersack HJ, Plöckinger U, Schwartz-Fuchs S, Baum RP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors in Germany: First Results of a Multi-Inst.ional Cancer Registry. *Recent Results Cancer Res*; 2012;194:457-465
- Kollecker I, von Wasielewski R, Langner C, Müller JA, Spitzweg C, Kreipe H, Brabant G. Subcellular distribution of the sodium iodide symporter in benign and malignant thyroid tissues. *Thyroid*; 2012;22(5):529-535
- Kotzerke J, Wendisch M, Freudenberg R, Runge R, Oehme L, Meyer GJ, Kunz-Schughart LA, Wunderlich G. Sodium-iodide symporter positive cells after intracellular uptake of 99mTc versus alpha-emitter 211At. Reduction of clonogenic survival and characterization of DNA damage. *Nuklearmedizin*; 2012;51(5):170-178
- Kruschinski C, Hama Y, Skripuletz T, Vaske B, Knapp WH, Schmidt RE, Pabst R, von Hörsten S, Hofmann M. In vivo monitoring of natural killer cell-dependent clearance of lung metastasis using dynamic positron emission tomography. *In Vivo*; 2012;26(2):191-195
- Mairinger S, Bankstahl JP, Kuntner C, Romermann K, Bankstahl M, Wanek T, Stanek J, Loscher W, Müller M, Erker T, Langer O. The anti-epileptic drug mephobarbital is not transported by P-glycoprotein or multidrug resistance protein 1 at the blood-brain barrier: A positron emission tomography study. *Epilepsy Res*; 2012;100(1-2):93-103
- Müllauer J, Kuntner C, Bauer M, Bankstahl JP, Müller M, Voskuyl RA, Langer O, Syvänen S. Pharmacokinetic modeling of P-glycoprotein function at the rat and human blood-brain barriers studied with (R)-[11C]verapamil positron emission tomography. *EJNMMI Res*; 2012;2(1):58
- Rajaram M, Tahari AK, Lee AH, Lodge MA, Tsui B, Nekolla S, Wahl RL, Bengel FM, Bravo PE. Cardiac PET/CT Misregistration Causes Significant Changes in Estimated Myocardial Blood Flow. *J Nucl Med*; 2013;54(1):50-54
- Rischpler C, Higuchi T, Fukushima K, Javadi MS, Merrill J, Nekolla SG, Bravo PE, Bengel FM. Transient Ischemic Dilation Ratio in 82Rb PET Myocardial Perfusion Imaging: Normal Values and Significance as a Diagnostic and Prognostic Marker. *J Nucl Med*; 2012;53(5):723-730
- Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, Pflugrad H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol*; 2012;DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.043
- Wanek T, Kuntner C, Bankstahl JP, Bankstahl M, Stanek J, Sauberer M, Mairinger S, Strommer S, Wacheck V, Löscher W, Erker T, Müller M, Langer O. A comparative small-animal PET evaluation of [11C] tariquidar, [11C]elacridar and (R)-[11C]verapamil for detection of P-glycoprotein-expressing murine breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 2012;39(1):149-159
- Wanek T, Kuntner C, Bankstahl JP, Mairinger S, Bankstahl M, Stanek J, Sauberer M, Filip T, Erker T, Müller M, Löscher W, Langer O. A novel PET protocol for visualization of breast cancer resistance protein function at the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*; 2012;32(11):2002-2011
- Weimann A, Schatka I, Herbolt M, Achtnich A, Zantop T, Raschke M, Petersen W. Reconstruction of the Posterior Oblique Ligament and the Posterior Cruciate Ligament in Knees With Posteromedial Instability. *Arthroscopy*; 2012;28(9):1283-1289

Übersichtsarbeiten

Bankstahl JP, Bankstahl M. Präklinische Positronen-Emissions-Tomographie-Studien in Epilepsiemodellen. *Z Epileptol*; 2012;25(3):200-207

Bengel FM, Minoshima S. 2012 SNM Highlights Lectures. *J Nucl Med*; 2012;53(9):15N-31N

Thackeray JT, Bengel FM. Assessment of cardiac autonomic neuronal function using PET imaging. *J Nucl Cardiol*; 2013;20(1):150-165

Abstracts

2012 wurden 27 Abstracts publiziert.

Stipendium

Thackeray, James (PhD); Stipendium: DAAD-Forschungsstipendium zum Thema "Noninvasive Tracking of Endogenous Progenitor Cell Recruitment After Myocardial Infarction"; Betreuer: Frank M. Bengel (Prof. Dr. med.), Kai C. Wollert (Prof. Dr. med.)

Wissenschaftspreise

Namazian, Ali (Dr. med.): 2. Preis, Clinical Cardiovascular Young

Investigator Competition, Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Miami, FL; Abstract zum Thema "PET-defined myocardial sympathetic denervation in Parkinson syndromes: Clinical correlates and impact on survival" (Autoren: A. Namazian, G. Berding, C. Schrader, R. Dengler, F.M. Bengel)

Messerschmidt, Irene: MTA-Posterpreis, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Bremen; Abstract zum Thema "Herstellung von ^{177}Lu -DOTATATE unter optimalen Strahlenschutzbedingungen" (Autoren: I. Messerschmidt, A. Schimke, D. Krull, F.M. Bengel, G.J. Meyer)

Auszeichnungen

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Fellow, American Heart Association

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Annual Meeting Highlights Lecturer, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Editorial Board: Journal of the American College of Cardiology, Journal of Nuclear Medicine, Circulation - Cardiovascular Imaging, JACC - Cardiovascular Imaging, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, European Heart Journal - Cardiovascular imaging, Journal of Nuclear Cardiology, Nuklearmedizin; Chair, 11th International Conference of Nuclear Cardiology; Vice-Chair (Cardiovascular Track), Scientific Program Committee, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Annual Meeting; Past President, Cardiovascular Council, Society of Nuclear Medicine; Gutachter: DFG, AHA, ESC, EANM, div. Fachjournale

Berding, Georg (Prof. Dr. med.): Gutachter (Nuklearmedizin, PLOS one, Pediatric Pulmonology); Primary Investigator, Exzellenzcluster "Hearing for all"

Bankstahl, Jens (Dr. med. vet.): Gutachter (Journal of Nuclear Medicine, Life Sciences, Fluids and Barriers of the CNS); Gutachter (Research Foundation - Flanders); Vorstandsmitglied, Zentrum für systemische Neurowissenschaften Hannover

Meyer, Geerd (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter (Applied Radiation and Isotopes, magma - Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine); Vorsitzender der Expertengruppe für radioaktive Arzneimittel der deutschen Arzneibuchkommission, Bonn; Experte für die Europäische Arzneibuchkommission, Strasbourg; Vorsitzender des Radiopharmaka Ausschusses der Dt. Ges. f. Nuklearmedizin

Klinik für Neurochirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Joachim K. Krauss

Tel.: 0511/532-6651/6652 • E-Mail: krauss.joachim@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neurochirurgie.html

Forschungsprofil

Die klinische Forschung der neurochirurgischen Klinik beinhaltet Projekte aus der funktionellen Neurochirurgie (Bewegungsstörungen, neuropsychiatrische Erkrankungen, Schmerz), der spinalen Neurochirurgie (Lebensqualität, Implantate), der Hydrocephalusforschung (Pathophysiologie, Hydrodynamik, Shunttechnologie), und der Schädelbasischirurgie. Insbesondere werden zahlreiche klinische Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen, neuropsychiatrischen Erkrankungen und neuropathischen Schmerzsyndromen durchgeführt. Diese umfassen unter anderem die Entwicklung von Behandlungsalgorithmen für die multifokale tiefe Hirnstimulation bei seltenen Bewegungsstörungen und bei der Tourette Erkrankung. Experimentelle Arbeiten beinhalten intraoperative Mikroelektrodenableitungen aus den Basalganglien und dem Thalamus, sowie die Aufzeichnung von lokalen Feldpotentialen über externalisierte Elektroden bei spezifischen motorischen und kognitiven Paradigmen.

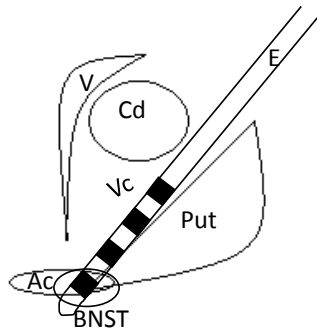
Der Schwerpunkt der tierexperimentellen Forschung liegt auf der Translation klinischer Fragestellungen. Dies beinhaltet Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Tiermodellen für Bewegungsstörungen und neuropsychiatrische Erkrankungen, die verhaltensbiologisch, pharmakologisch und neuroanatomisch charakterisiert werden. Zudem werden Studien zur Effektivität von oberflächlicher und intrakortikaler elektrischer Stimulation des primären visuellen Kortex durchgeführt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die neuroonkologische Forschung mit heterolog implantierten Tumoren aus Primärzellen humaner hirneigener Tumoren, sowie mit Tumorzelllinien.

Im Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie - CrossBIT - werden Elektroden entwickelt und tierexperimentell getestet, die dauerhafte, medizinisch sichere, räumlich hoch auflösende elektrophysiologische Messungen und Stimulationen im zentralen Nervensystem ermöglichen. Solche Elektroden sind bei neuroelektrischen Schnittstellen, wie zentralen Hörprothesen oder Motorprothesen, erforderlich.

Forschungsprojekte

Oszillatorische neuronale Aktivität im Bed nucleus der Stria terminalis/ vorderer Schenkel der Capsula interna bei intensivierter metakognitiver Psychotherapie und nach akuter tiefer Hirnstimulation bei Zwangserkrankung

Zwangsstörungen treten mit einer Lebenszeitprävalenz von 1-2% auf und manifestieren sich meist in der Adoleszenz mit Zwangsgedanken und Zwangshandlungen. Betroffene Patienten werden mit einer kognitiv-behavioralen Verhaltenstherapie behandelt, oft kombiniert mit einer pharmakologischen Therapie, wovon allerdings nur etwa 40-60% der Patienten profitieren. Die psychosozialen Folgen einer therapierefraktären Zwangsstörung sind erheblich. Die Betroffenen können häufig weder am Erwerbsleben noch am sozialen Leben teilhaben. Bei diesen Patienten ist die tiefe Hirnstimulation eine neue Therapiemethode, mit der in den bislang vorliegenden Untersuchungen Responderaten von 50-75% erreicht wurden. Bei der tiefen Hirnstimulation werden Gehirnregionen, die an der Pathophysiologie der Erkrankung beteiligt sind, durch hochfrequente Reizung mittels Tiefenelektroden (Neurostimulation) chronisch stimuliert.



Koronare Ansicht einer Elektrode im BST/VS-IC.

V: Ventrikel, Cd: Ncl. Caudatus, Vc: ventrale capsula interna;
Ac: vordere Kommissur; BNST: Bed nucleus der stria terminalis;
Put: Putamen; E: Elektrode

Abb. 1: Koronare Ansicht einer Elektrode im BST/VS-IC V: Ventrikel; Cd: Ncl. Caudatus; Vc: Ventrale capsula interna; Ac: Vordere Kommissur; BNST: Bed nucleus der stria terminalis; Put: Putamen; E: Elektrode

Der Wirkung der Neurostimulation liegt eine komplexe Aktivierung und Hemmung bestimmter Kerngebiete sowie deren Projektionen zugrunde. Dabei wird sowohl die „Nettoaktivität“ neuronaler Populationen in den verschiedenen Gehirngebietern, als auch das Muster der oszillatorischen Aktivität unterschiedlicher Frequenzbänder oder „lokaler Feldpotentiale“ innerhalb neuronaler Netzwerke beeinflusst. Bei Zwangsstörungen hat sich die Stimulation der anterioren Capsula interna/ des ventralen Striatums und des Bed nucleus der Stria terminalis (engl.: bed nucleus of the stria terminalis/ ventral striatum-internal capsule; BNST/VS-IC) als geeignet gezeigt. Bis heute ist jedoch die pathophysiologische Rolle dieser Regionen für die Zwangserkrankung, sowie deren funktionelle Bedeutung bei der tiefen Hirnstimulation unklar.

Für unsere Studie werden bei Patienten mit konservativ-medikamentös refraktärer Zwangserkrankung im Rahmen einer Operation zur tiefen Hirnstimulation die elektrische Aktivität im BNST/VS-IC aufgezeichnet, zum einen nach vorangegangener Stimulation und zum anderen nach Anwendung einer metakognitiven Therapie, um Aufschlüsse über die Bedeutung dieser Regionen bei dieser Erkrankung zu erlangen. Hierzu werden Stimulations-elektroden bei der Operation CT-gestützt, MRT basiert stereotaktisch über zwei frontale Bohrlöcher implantiert. Die Trajektorie der Elektroden wird so gewählt, dass der unterste Kontakt im BNST, die weiteren Kontakte in der IC liegen. Hierdurch können unterschiedliche Bereiche in der BNST/VS-IC stimuliert werden (Abbildung1). Postoperativ werden bis zum Anschluss der Elektroden an einen subkutan/subklavikulär gelegenen Neurostimulator über die implantierten Elektroden die oszillatorische neuronale Aktivität in Form von lokalen Feldpotentialen aus der BNST/VS-IC Region abgeleitet. In der Regel beträgt der Zeitraum zwischen diesen beiden operativen Eingriffen 3-5 Tage.

Am ersten Tag erfolgt eine Stimulation der Kerngebiete mit drei unterschiedlichen Kontaktkonfigurationen und drei unterschiedlichen Amplituden, dem sich eine erneute Ableitung lokaler Feldpotentiale über fünf Minuten anschließt. Während der Stimulation werden die Zwangssymptome und der Gemütszustand durch einen unabhängigen Untersucher anhand einer visuellen Analogskala erfasst. Nach einem Tag Pause wird eine metakognitive Therapie, welche maßgeschneidert auf die zwangsauslösenden Reize des jeweiligen Patienten abgestimmt ist, begonnen. Hierbei werden dem Patienten Bilder, die zum einen als neutral empfunden werden und zum anderen Zwangshandlungen/ Zwangsgedanken auslösen, über einen Bildschirm präsentiert. Die oszillatorischen Veränderungen innerhalb der Kerngebiete werden hierzu event-korreliert registriert. Gleichzeitig wird die kortikale neuronale Aktivität mittels eines Enzephalogramms aufgezeichnet. Im Anschluss wird die metakognitive Therapie über drei Tage mit jeweils zwei

Sitzungen pro Tag angewandt. Die Sitzungen erfolgen z.T. unter Ableitung der lokalen Feldpotentiale, insbesondere am ersten Tag im Anschluss an die Präsentation der Bilder, sowie am letzten Tag kurz vor der Präsentation der Bilder. Durch die Ableitung von Feldpotentialen unter Psychotherapie kann die Beteiligung der Kerngebiete im Rahmen einer strukturierten Psychotherapie erstmals untersucht werden, um möglicherweise die Modulation durch Psychotherapie bei therapierefraktärer Zwangsstörung darzustellen.

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.) beteiligte Mitarbeiter: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Lütjens, Götz (Dr. med.), Heissler, Hans E.; Kooperationspartner: Kahl, Kai G. (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie Bleich, Stefan (Prof. Dr.), Winter, Lotta (Dr.)

Weitere Forschungsprojekte

Monozentrische prospektive randomisierte Studie zur Analyse der Wirkung von 100 % reiner normobarer Sauerstoffgabe zur Behandlung des postoperativen Pneumocephalus nach neurochirurgischen Eingriffen in halbsitzender Position

Projektleitung: Hermann, Elvis J. (Dr. med.), Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.), Hong, Bujung (Dr. med.), Raab, Peter (Dr. med.), Scheinichen, Dirk (Prof. Dr.med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

Molekularbiologische Charakterisierung menschlicher Spinalganglien bei neuropathischem Schmerzsyndrom thorakaler Dermatome

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Lütjens, Götz (Dr. med.); Förderung: Astra Zeneca

Klinische Evaluation der Anwender- und Patientenverträglichkeit der Umprogrammierung von verstellbarem ProGAV-Ventil

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Firma Miethke, Potsdam

Implantable Systems Performance Registry (ISPR)

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.) beteiligte Mitarbeiter: Lütjens, Götz (Dr. med.), Saryyeva, Assel (Dr. med.), Wloch, Andreas, Aumüller, Michele, Abdallat, Mahmoud, Grünwald, Svetlana; Kooperationspartner: Schrader, Christoph (Dr. med.), Klinik für Neurologie; Förderung: Firma Medtronic Neuromodulation, USA

RECHARGE Sub-Study to the Implantable Systems Performance Registry

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med) beteiligte Mitarbeiter: Lütjens, Götz (Dr. med.), Saryyeva, Assel (Dr. med.), Wloch, Andreas, Aumüller, Michele, Abdallat, Mahmoud, Grünwald, Svetlana; Kooperationspartner: Schrader, Christoph (Dr. med.), Klinik für Neurologie; Förderung: Firma Medtronic Neuromodulation, USA

MRT-Sicherheit des programmierbaren Shuntassistenten proSA, experimentelle in vivo-Untersuchung

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Firma Miethke, Potsdam

Charakterisierung der neuronalen Aktivität des Centrum medianum / Nucleus parafascicularis (CM-Pf) Komplex mittels Mikroelektrodenableitungen im Rahmen der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit neuropathischem Schmerzsyndrom und Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Traugott-Riechert-Preis

Vergleichende Darstellung der neuronalen Aktivität im Globus pallidus internus bei Patienten mit Dystonie und Tourette Syndrom im Rahmen der Implantation von Elektroden zur tiefen Hirnstimulation

■ Projektleitung: Manu, Mihai (Dr. med.) beteiligte Mitarbeiter: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.); Förderung: Traugott-Riechert-Preis

Abscheidung kolloidaler Ptlr-Nanopartikel zur Impedanzoptimierung von Ableit- und Stimulationselektroden bei neurochirurgischen Eingriffen

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.) beteiligte Mitarbeiter: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Stephan Barcikowski (Prof. Dr. Ing.), Universität Duisburg-Essen; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Effect of deep brain stimulation in rats selectively bred for deficient prepulse inhibition, an endophenotype for Tourette's syndrome

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.) beteiligte Mitarbeiter: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.); Förderung: Research Grant of the TSA Research Award Program

Schädigungen des Kleinhirnwurms bei juvenilen Ratten: Auswirkungen auf Kommunikation, Sozialverhalten, Motivation und Motorik

■ Projektleitung: Hermann, Elvis J. (Dr. med.) beteiligte Mitarbeiter: Al-Afif, Shadi (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

Untersuchung des natürlichen Wachstumsverhaltens humaner Glioblastome mit und ohne MGMT-Promoter-Methylierung nach Xenotransplantation in athymen Nacktmäusen

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.); Förderung: Erich und Emmy Hoselmann-Stiftung, Krebsforschung und Krebshilfe

Prospektive, randomisierte, doppelblinde, crossover Langzeitstudie zur klinischen Wirksamkeit der bilateralen pallidalen und thalamischen tiefen Hirnstimulation bei therapierefraktärem Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Capelle, Hans-Holger (Dr. med.), Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Schrader, Christoph (Dr. med), Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.)

Intraoperative Ableitung von Einzelneuronen und postoperative Ableitungen von lokalen Feldpotentialen bei Bewegungen und kognitiven Aufgaben über externalisierte Elektroden bei Patienten mit multifokaler tiefer Hirnstimulation zur Behandlung von Bewegungsstörungen, Schmerz und neuropsychiatrischen Erkrankungen

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kühn, Andrea (Prof. Dr. med.), Universitätsklinik Charité-Berlin

Ultraschalluntersuchung bei hemikraniektomierten Patienten als Verlaufsuntersuchung im Vergleich zur kranialen Computertomographie

■ Projektleitung: Mondorf, Yvonne (Dr. med.), Uksul, Nesrin, El Kayekh, Hesham, Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.)

Tiefe Hirnstimulation in verschiedenen Regionen der Basalganglien bei Tiermodellen für Parkinson und Neuropsychiatrischen Erkrankungen: Untersuchungen auf motorische, kognitive und emotionale Eigenschaften, sowie elektrophysiologische Untersuchungen (lokale Feldpotentiale und Einzelzellaktivität)

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.)

Originalpublikationen

- Brücke C, Huebl J, Schönecker T, Neumann WJ, Yarrow K, Kupsch A, Blahak C, Lütjens G, Brown P, Krauss JK, Schneider GH, Kühn AA. Scaling of movement is related to pallidal gamma oscillations in patients with dystonia. *J Neurosci*; 2012;32(3):1008-1019
- Cinibulak Z, Krauss JK, Nakamura M. Navigated Minimally Invasive Presigmoidal Suprabulbar Infralabyrinthine Approach to the Jugular Foramen Without Rerouting of the Facial Nerve. *Neurosurgery*; 2012;DOI: 10.1227/NEU.0b013e31827fca8c
- Ebnet J, Krauss JK, Lorenz M, Bektas H, Nakamura M. Surgical Treatment of Anterior Sacral Meningoceles in Patients with Marfan Syndrome: A Report of Three Cases. *JBJS Case Connector*; 2012;2(2):e16 1-8
- Esmailzadeh M, Nickkholgh A, Majlesara A, Hafezi M, Garoussi C, Ghazi-Moghaddam K, Faridar A, Golriz M, Fonouni H, Mehrabi A. Technical guidelines for porcine liver. *Ann Transplant*; 2012;17(2):101-110
- Fonouni H, Esmailzadeh M, Jarahian P, Rad MT, Golriz M, Faridar A, Hafezi M, Jafarieh S, Kashfi A, Yazdi SH, Soleimani M, Longe- rich T, Shevchenko M, Sakowitz O, Schmidt J, Mehrabi A. Early detection of metabolic changes using microdialysis during and after experimental kidney transplantation in a porcine model. *Surg Innov*; 2011;18(4):321-328
- Fonouni H, Jarahian P, Rad MT, Golriz M, Faridar A, Esmailzadeh M, Hafezi M, Macher-Goepfing S, Longe- rich T, Orakcioglu B, Sakowitz OW, Garoussi C, Mehrabi A. Evaluating the effects of extended cold ischemia on interstitial metabolite in grafts in kidney transplantation using microdialysis. *Langenbecks Arch Surg*; 2013;398(1):87-97
- Friedrich S, Schwabe K, Grote M, Krauss JK, Nakamura M. Effect of systemic celecoxib on human meningioma after intracranial transplantation into nude mice. *Acta Neurochir (Wien)*; 2013;155(1):173-182
- Grohm J, Kim SW, Mamrak U, Tobaben S, Cassidy-Stone A, Nunnari J, Plesnila N, Culmsee C. Inhibition of Drp1 provides neuroprotection in vitro and in vivo. *Cell Death Differ*; 2012;19(9):1446-1458
- Heissler HE, König K, Krauss JK, Rickels E. Analysis of intracranial pressure time series using wavelets (Haar basis functions). *Acta Neurochir Suppl*; 2012;114:87-91
- Heissler HE, König K, Krauss JK, Rickels E. Stationarity in neuromonitoring data. *Acta Neurochir Suppl*; 2012;114:93-95
- Hermann EJ, Capelle HH, Tschan CA, Krauss JK. Electromagnetic-guided neuronavigation for safe placement of intraventricular catheters in pediatric neurosurgery. *J Neurosurg Pediatr*; 2012;10(4):327-333
- Hong B, Wiese B, Bremer M, Heissler HE, Heidenreich F, Krauss JK, Nakamura M. Multiple Microsurgical Resections for Repeated Recurrence of Glioblastoma Multiforme. *Am J Clin Oncol*; 2012;DOI: 10.1097/COC.0b013e3182467bb1
- Jarzinski C, Karst M, Zoerner AA, Rakers C, May M, Suchy MT, Tsikas D, Krauss JK, Scheinichen D, Jordan J, Engeli S. Changes of Blood Endocannabinoids during Anaesthesia: a Special Case for Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibition by Propofol? *Br J Clin Pharmacol*; 2012;74(1):54-59
- Javad Mirzayan M, Goessling T, Huefner T, Krauss JK. Subacute steroid-induced paraparesis: surgical treatment of a devastating „invisible“ side effect. *Eur Spine J*; 2012;21 Suppl 4:542-544
- Krauss JK. Commentary for „tremor and dystonia associated with thalamic cyst: a rare manifestation“. *Mov Disord*; 2012;27(6):705
- Lindemann C, Krauss JK, Schwabe K. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease: effects on sensorimotor gating. *Behav Brain Res*; 2012;230(1):243-250
- Mirzayan MJ, Goessling T, Huefner T, Krauss JK. Erratum to: Subacute steroid-induced paraparesis: surgical treatment of a devastating „invisible“ side effect. *Eur Spine J*; 2012;21 Suppl 4:573
- Mirzayan MJ, Klinge PM, Samii M, Goetz F, Krauss JK. MRI safety of a programmable shunt assistant at 3 and 7 Tesla. *Br J Neurosurg*; 2012;26(3):397-400
- Posch DK, Schwabe K, Krauss JK, Lütjens G. Deep brain stimulation of the entopeduncular nucleus in rats prevents apomorphine-induced deficient sensorimotor gating. *Behav Brain Res*; 2012;232(1):130-136
- Saryyeva A, Nakamura M, Capelle HH, Krauss JK. Stereotactic drainage of empyema of the cavum septi pellucidi et vergae. *Stereotact Funct Neurosurg*; 2012;90(1):59-62
- Shojaiefard A, Esmailzadeh M, Khorgami Z, Sotoudehmanesh R, Ghafouri A. Assessment and treatment of choledocholithiasis when endoscopic sphincterotomy is not successful. *Arch Iran Med*; 2012;15(5):275-278
- Steinmann D, Maertens B, Janssen S, Werner M, Frühauf J, Nakamura M, Christiansen H, Bremer M. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (hSRT) after tumour resection of a single brain metastasis: report of a single-centre individualized treatment approach. *J Cancer Res Clin Oncol*; 2012;138(9):1523-1529
- Terpolilli NA, Kim SW, Thal SC, Kuebler WM, Plesnila N. Inhaled nitric oxide reduces secondary brain damage after traumatic brain injury in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*; 2013;33(2):311-318
- Wehming FM, Wiese B, Nakamura M, Bremer M, Karstens JH, Meyer A. Malignant glioma grade 3 and 4: how relevant is timing of radiotherapy? *Clin Neurol Neurosurg*; 2012;114(6):617-621
- Weigel R, Capelle HH, Schmelz M, Krauss JK. Selective thoracic ganglionectomy for the treatment of segmental neuropathic pain. *Eur J Pain*; 2012;16(10):1398-1402

Buchbeiträge, Monografien

Brenneis C, Gerloff C, Knauth M, Krauss JK, Nickels W, Poewe W, Rohde V, Schneider A, Straube A, Sturzenegger M, Paulus W. Normaldruckhydrozephalus. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Kommission Leitlinien [Hrsg.]: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. vollst. überarb. Aufl. Stuttgart; New York, NY: Thieme, 2012. S. 233-242

Krauss JK, Jankovic J. Movement disorders after traumatic brain injury. In: Zasler ND, Katz DI, Zafonte RD [Hrsg.]: Brain Injury Medicine: Principles; Practice. 2nd rev. Ed. New York, NY: Demos Medical Publishing, 2012. S. 661-679

Krauss JK, Lang J. Für die Frührehabilitation relevante neurochirurgische Erkrankungen. In: Rollnik JD [Hrsg.]: Die neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitation. Berlin u.a.: Springer Medizin, 2012. S. 257-286

Abstracts

2012 wurden 60 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Gerganov, Venelin M (PD Dr. med.): Funktionelle Ergebnisse nach mikrochirurgischer Entfernung von Vestibularis Schwannomen = Functional outcome after microsurgery of vestibular schwannomas.

Promotionen

Calvelli, Karoline (Dr. med.): Erneute orale Antikoagulation nach einer subduralen Blutung unter Cumarinderivaten.

Cinibulak, Zafer (Dr. med.): Der neuronavigierte präsigmoidale suprabulbäre infralabyrinthäre Zugang zum Foramen jugulare ohne Reposition des Nervus facialis.

Luig, Felix (Dr. med.): Effekt der tiefen Hirnstimulation im pedunculo-pontinen Nucleus auf die motorische Funktion im 6-Hydroxydopamin Parkinson Rattenmodell.

Lütjens, Götz (Dr. med.): Bilaterale Läsionen des Nucleus entopeduncularis vermindern eine durch Apomorphin induzierte Störung der sensorimotorischen Bahnung in einem Tiermodell für das Tourette Syndrom.

Stipendien

Al Hashem, Anwar Ali (Dr.): 6-jähriges Stipendium für die Facharztausbildung Neurochirurgie (Saudi-Arabien)

Wissenschaftspreise

Manu, Mihai (Dr. Med.): Traugott-Riechert-Preis.

Saryyeva, Assel (Dr. med.): German Academy of Neurosurgery RESEARCH GRANT.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.): Vizepräsident der World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; Chair Education Committee der World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; Präsident der European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; Vorsitzender der Kommission Technische

Standards und Normen DGNC; Erweiterter Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie; Mitglied des Executive Committee Section Functional Neurosurgery der European Association of Neurological Surgery; Mitglied des Executive Committee Functional and Stereotactic Neurosurgery der World Federation of Neurological Surgeons; Medical Advisory Board der European Dystonia Foundation; Co-Chair DBS Study Group Pedunculo-pontine Nucleus der Movement Disorder Society; Mitglied des Executive Committee EURO Dystonia; MC Dystonia COST-Project (EU); Chair Young Neurosurgeon's Training Programme, Medtronic Europe; Steering Committee, Navigate Parkinson's Disease Europe Co-Editor für das Zentralblatt für Neurochirurgie (Central European Neurosurgery); Im Editorial Board für Journal of Neural Transmission; Stereotactic and Functional Neurosurgery Reviewer für Journal of Neurology, Movement Disorders, Neuromodulation, Brain Stimulation; Neurology, Brain, Journal of Neuroimaging, Neurosurgery, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. Ärztlicher Beirat für das Zentrum für Kognitionswissenschaften, Universität Bremen Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.): Reviewer für Brain Research, Acta Neurochirurgica, Clinical Neurology and Neurosurgery, Journal of Neuroscience Methods; Editorial Board Member für Clinical Neurology and Neurosurgery.

Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.): Reviewer für Neuroscience Letters, The Journal of Neuroscience, Neuroscience, Journal of Neuroscience Methods, Experimental Neurology.

Klinik für Neurologie

■ Direktor: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.)

Tel.: 0511/532-2392 • E-Mail: dengler.reinhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neurologie.html

Forschungsprofil

1.) Erforschung von Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie von Motoneuronerkrankungen, zentralen Bewegungsstörungen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Im Vordergrund steht die Systemforschung (Neurophysiologie, Neuropsychologie, Bildgebung, klinische Studien) in Kombination mit themenbezogener Grundlagenforschung (molekulare Neurophysiologie, Tiermodelle). Es besteht eine enge Vernetzung mit anderen universitären Einrichtungen am Standort Hannover im „Zentrum Systemische Neurowissenschaften“.

2.) Neuroimmunologische Untersuchungen zu entzündlichen und demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems (Multiple Sklerose). Kombination von in vitro und tierexperimentellen Studien mit klinischer Forschung und klinischen Studien. Einbindung in das „Zentrum Systemische Neurowissenschaften“.

3.) Untersuchungen zu cerebrovaskulären und metabolischen Störungen des Gehirns, insbesondere zur hepatischen Enzephalopathie in enger Kooperation mit den zugehörigen internistischen Abteilungen. Klinische Forschung zum Thema Schlaganfall mit Vernetzung in nationalen und internationalen Therapiestudien.

Forschungsprojekte

Astrozyten sind entscheidend für die Regeneration bei demyelinisierenden Erkrankungen

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zur Schädigung von Myelin und Axonen führt. Die genauen Pathomechanismen, die zum Myelinverlust führen sind weiterhin nicht vollständig geklärt. Auch ist die Rolle von den ZNS eigenen Zellen, den sog. Gliazellen zu denen Mikroglia und Astrozyten gehören, bei diesen Vorgängen nicht ausreichend bekannt. Den Mikrogliazellen wird eine wichtige Funktion beim Abräumen von zerstörtem Myelin zugesprochen. Die Rolle von Astrozyten bei diesen Vorgängen ist nur unzureichend bekannt und es werden sowohl protektive als auch destruktive Einflüsse auf die Demyelinisierung diskutiert.

Wir untersuchen daher die Rolle von Astrozyten bei de- und remyelinisierenden Prozessen im Cuprizone-Modell, einem toxischen Tiermodell für die MS. Die Fütterung von Mäusen mit dem Kupferchelator Cuprizone (bis-cyclohexanonoxaldihydrazon) bewirkt eine lokalisierte Demyelinisierung im Bereich des Corpus Callosum. Die Umstellung des Futters auf Normalkost führt zu einer spontanen nahezu vollständigen Remyelinisierung innerhalb der folgenden Wochen. Gegenüber entzündlichen Modellen für MS hat das Modell den Vorteil, dass die Zellen aus dem peripheren Immunsystem keine Rolle spielen. Das Cuprizone-Modell eignet sich daher insbesondere, um die Rolle von ZNS Zellen wie den Astrozyten unabhängig von einem primär immunologischen Prozess zu untersuchen. Mittels Cuprizone induzierter Demyelinisierung haben wir detaillierte Analysen nach Funktionsverlust von Astrozyten basierend auf deren Ablation in einem transgenen Mausmodell (Mausstamm B6.Cg-Tg(Gfap-Tk)7.1Mvs/J) durchgeführt.

Der Funktionsverlust von Astrozyten führte zu einer erhöhten Expression von Myelinproteinen hinweisend auf eine verminderte Demyelinisierung. Allerdings wurde kein Unterschied beim Untergang von Oligodendrozyten festgestellt. Elektronenmikroskopische Analysen wiesen eine zerstörte Myelinstruktur nach und es zeigte sich, dass dieses geschädigte Myelin nicht vor axonalem Schaden schützte. Diese Veränderungen nach Verlust von astrozytären Funktionen

waren assoziiert mit einer verminderten Aktivierung von Mikroglia. Somit zeigten unsere Daten, dass der Verlust der astrozytären Funktionen nicht vor einem Schaden des Myelins schützte sondern das Abräumen von geschädigtem Myelin durch eine verminderte Rekrutierung von Mikroglia war gestört. Dieses verzögerte Abräumen von Myelindebris resultierte in einer verzögerten Regeneration von neuen Myelin bildenden Zellen und letztlich von neuen Myelinfasern.

Unsere Daten zeigen, dass während der Demyelinisierung Astrozyten eine entscheidende Funktion bei der Rekrutierung und Aktivierung von Mikroglia einnehmen, um zerstörtes Myelin abzuräumen. Das Abräumen von Myelindebris stellt einen essentiellen Vorgang für die nachfolgende Regeneration von neuem Myelin dar.

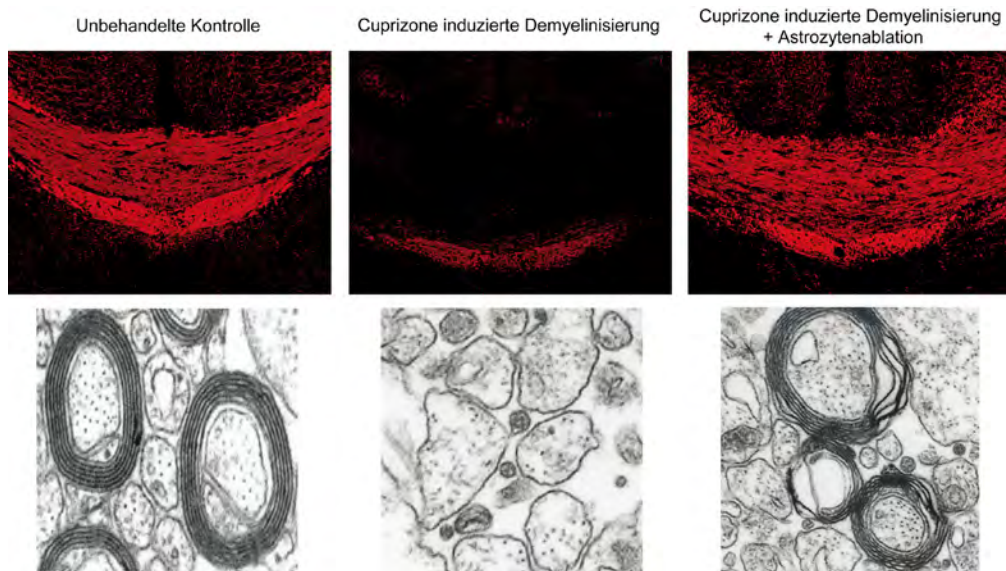


Abb. 1: Mittels der immunohistochemischen Färbung gegen das Myelinprotein PLP wurde gezeigt, dass eine Astrozytenablation zu einem verringerten Myelinabbau führt. Die elektronenmikroskopische Untersuchung ergab, dass in Astrozyten ablatierten Mäusen das Myelin geschädigt ist. Gezeigt sind 3 Behandlungsgruppen: Unbehandelte Kontrollmäuse, Mäuse bei denen mittels Cuprizone eine Demyelinisierung ausgelöst wurde, Transgene Mäuse bei denen mittels Cuprizone eine Demyelinisierung ausgelöst wurde und gleichzeitig Astrozyten ablatiert wurden.

■ Projektleitung: Skripuletz, Thomas (Dr.), Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Baumgärtner, W. (Prof. Dr.), TiHo

Weitere Forschungsprojekte

NEUROBID

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dammann, Olaf, (Prof. Dr.), Perinatale Infektionsepidemiologie, MHH, Mallard, Lund, C., Gressens, P., Paris, A. Kavelaars, Utrecht; Förderung: EU FP7

Stabilität und Plastizität von T-Zellen und Mikroglia bei akuten entzündlichen ZNS-Prozessen

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hühn, J. (Prof. Dr.), HZI Braunschweig, Baumgärtner, W. (Prof. Dr.), TiHo; Förderung: DFG (STA 518/3-1)

Untersuchung des modulierenden Effektes mesenchymaler Stammzellen im ZNS zur Förderung der Remyelinisierung und axonaler Regeneration

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Skripuletz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Baumgärtner, W. (Prof. Dr.), TiHo; Förderung: DFG FOR 1103 (Projektb)

Application of Chipcytometry for the characterisation of CSF cells in patients with early multiple sclerosis

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hennig, Christian (Dr.) Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Förderung: BMBF, KKNMS (Klinisches Kompetenznetz Multiple Sklerose)

S1P dependent signalling pathways in oligodendrocytes after stimulation with FTY 720

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Optical coherence tomography (OCT) bei Multipler Sklerose

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Trebst, Corinna (PD Dr.); Kooperationspartner: Brockmann, Dorothee (Dr.) Augenklinik MHH; Förderung: Industrie

Standardisierung multimodaler MRT-Techniken zur Quantifizierung von neurodegenerativen und neuroprotektiven Prozessen bei Multipler Sklerose

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lanfermann, Heinrich (Prof. Dr.), Raab, Peter (Dr.) Neuroradiologie MHH, Sailer, Michael (Prof. Dr.) MEDIAN Klinik NRZ Magdeburg

Effect of interferon-beta on CXCR4-dependent signaling and function in multiple sclerosis

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lindquist, Jonathan (PhD) Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: Industrie

Evaluation des therapeutischen Potenzials humaner Nabelschnurblutzellen bei der Amyotrophen Lateralsklerose, IFB-Tx Projekt 64

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Stammzelltherapie neurodegenerativer Erkrankungen im Tiermodell

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

Gen- und Proteinexpression von Histondeazetylasen in Muskelbiopsieproben von Patienten mit Myopathien und Motoneuronenerkrankungen

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Bedeutung von Axon-Leitproteinen (Axon guidance proteins) in der Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)

■ Projektleitung: Körner, Sonja (Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: DGM (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke)

Funktionelle und strukturelle Konnektivität bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Vergleichende Untersuchungen verschiedener Krankheits-Phänotypen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie und Diffusions-Tensor-Imaging (DTI)

■ Projektleitung: Körner, Sonja (Dr.); Förderung: DGKN-Stipendium für junge Wissenschaftler an S. Körner zur Finanzierung eines Forschungsaufenthaltes in einem ausländischen Labor

Untersuchung der Expression von Axon-Leitproteinen bei ALS

■ Projektleitung: Körner, Sonja (Dr.); Förderung: Habilitationsförderung für Wissenschaftlerinnen an der Medizinischen Hochschule Hannover für S. Körner

Nicht interventionelle Studie mit Botox Typ A bei naiv. Patienten mit Spastik

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Randomisierte doppelblinde Placebo und aktiv kontrollierte Studie bei "wearing off"-Phänomenen bei Parkinson disease

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Randomisierte aktiv- und placebokontrollierte Studie mit doppelblinder und offener Phase bei cervikaler Dystonie

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von OXN PR bei schweren Schmerzen durch Parkinson Disease

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Versorgungsforschungsstudie Xeomin bei behandlungsbedürftiger Spastik der oberen Extremitäten nach Schlaganfall

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Botox Treatment in Adult Patients with Post-Stroke Lower Limb Spasticity

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

Functional analyses of ion channels in Chorea-Acanthocytosis (ChAc) patient-derived induced pluripotent stem cells and differentiated neurons in vitro

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.); Stanslowsky, Nancy (PhD-Studentin); Kooperationspartner: Storch, Alexander (Prof. Dr.); Hermann, Andreas (Dr.), TU Dresden, Sternecker, Jared (Dr.), MPI Münster; Förderung: Advocacy of Neuroacanthocytosis Patients (AfNP), London

Functional analyses of human induced pluripotent stem cells derived from ALS- and Parkinson-patients

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.); Naujock, Max (PhD-Student); Kooperationspartner: Storch, Alexander (Prof. Dr.); Hermann, Andreas (Dr.), TU Dresden, Kim, Kwang-Soo (Prof., PhD), Harvard Medical School

Investigation of brain glucose metabolism by FDG-PET in anti-LGI1 and anti-NMDA receptor encephalitis patients

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.); Berding, Georg (Prof. Dr.)

Untersuchung der nicht-motorischen Symptome bei Patienten mit primärer Dystonie vor und unter chronischer Hirnstimulation

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.), Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Paracka, Lejla (PhD-Studentin)

Cognitive Function and Employment after Liver Transplantation

■ Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Becker, T., (Prof. Dr.), Barg-Hock, H. (Dr.), Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Strassburg, C. (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Raab, P. (Dr.), Inst. für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Berding, G. (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin; Förderung: IFB

Entzündungsparameter bei akutem ischämischem Hirninfarkt

■ Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, R. (Prof. Dr.), Klinische Chemie; Förderung: Industrie

HCV-Enzephalopathie

■ Projektleitung: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wedemeyer, H. (Prof. Dr.), Potthoff, A (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Berding, G. (Prof. Dr.), Meyer, G.-J. (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin, Inst. für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Lanfermann, H. (Prof. Dr.), Raab, P. (Dr.), Ding, X. (PD Dr. Dr.), MHH, Arbeitsgruppe von Otto, M. (Prof. Dr.), Neurologische Universitätsklinik Ulm, Arbeitsgruppe von Itzhaki, Ruth (Prof. Dr.), Molecular Neurobiology Laboratory, University of Manchester, Arbeitsgruppe von Morgan, Marsha (Dr.), Medical Unit, Royal Free Hospital, University of London

Regulation von Asymmetrical Dimethylarginine (ADMA) nach ischämischem Schlaganfall

■ Projektleitung: Worthmann, Hans (Dr.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, R. (Prof. Dr.), Klinische Chemie, Kielstein, J. (PD Dr.), Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Bode-Böger S. (Prof. Dr.), Klinische Pharmakologie Universität Magdeburg; Förderung: HiLF MHH

Originalpublikationen

Adib Saberi F, Dressler D. Interdisziplinärer Arbeitskreis Bewegungsstörungen (IAB): an interdisciplinary working group for promoting multimodal therapy of movement disorders. *J Neural Transm*; 2012;DOI: 10.1007/s00702-012-0932-6

Agrawal D, Timm L, Viola FC, Debener S, Büchner A, Dengler R, Wittfoth M. ERP evidence for the recognition of emotional prosody through simulated cochlear implant strategies. *BMC Neurosci*; 2012;13:113-2202-13-113

Borte M, Baumann U, Pittrow D, Hensel M, Fasshauer M, Huscher D, Reiser M, Stangel M, Gold R, Kirch W, Liste der aktuell beitragenden Zentren sortiert nach Postleitzahlen (mindestens ein Patient zum 132012). Anwendung von Immunglobulinen bei primären und sekundären Immundefekten und neurologischen Autoimmunerkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(13):675-680

Chen S, Martens-Lobenhoffer J, Weissenborn K, Kielstein JT, Lichtinghagen R, Deb M, Li N, Tryc AB, Goldbecker A, Dong Q, Bode-Boger SM, Worthmann H. Association of dimethylarginines and mediators of inflammation after acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*; 2012;9(1):251

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Fisher E, Brinar VV, Giovannoni G, Stojanovic M, Ertik BI, Lake SL, Margolin DH, Panzara MA, Compston DA, CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*; 2012;380(9856):1819-1828

Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, Havrdova E, Selmaj KW, Weiner HL, Miller T, Fisher E, Sandbrink R, Lake SL, Margolin DH, Oyuela P, Panzara MA, Compston DA, CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*; 2012;380(9856):1829-1839

de la Roche J, Leuwer M, Krampfl K, Haeseler G, Dengler R, Buchholz V, Ahrens J. 4-Chloropropofol enhances chloride currents in

human hyperekplexic and artificial mutated glycine receptors. *BMC Neuro*; 2012;12(1):104-2377-12-104

Deb M, Gerdes S, Heeren M, Lambrecht J, Worthmann H, Goldbecker A, Tryc AB, Lovric S, Schulz-Schaeffer W, Brandis A, Dengler R, Weissenborn K, Haubitza M. Circulating endothelial cells as potential diagnostic biomarkers in primary central nervous system vasculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2012;DOI: 10.1136/jnnp-2012-303335

Dengler R. Electromyography and muscle ultrasound in ALS diagnosis, complementary or competitive? *Clin Neurophysiol*; 2012;123(8):1485-1486

Dengler R, Petri S. Changes in motor axon K(+) conductance in ALS. Primary or secondary to motor neuron degeneration? *Clin Neurophysiol*; 2012;123(12):2326-2327

Dressler D. Botulinum toxin therapy: its use for neurological disorders of the autonomic nervous system. *J Neuro*; 2013;260(3):701-713

Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol*; 2012;15(3):325-336

Dressler D. Pharmakologie der Botulinumtoxinmedikamente. *HNO*; 2012;60(6):496-502

Dressler D, Mander G, Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxinA (Botox((R))) and incobotulinumtoxinA (Xeomin ((R))) in an LD50 assay. *J Neural Transm*; 2012;119(1):13-15

Foadi N, Pilawski I, Buchholz V, de la Roche J, Wegner F, Leffler A, Ahrens J, Kästner S. Interaction of alfaxalone with the neuronal and the skeletal muscle sodium channel. *Pharmacology*; 2012;89(5-6):295-302

Genzenmueller T, Karaguelle D, Schmitt C, Puppe W, Stachan-Kunstyr R, Bronzlik P, Sauerbrei A, Wegner F, Heim A. Prolonged detection of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) DNA in cerebrospinal fluid despite antiviral therapy in a patient with HSV-2-associated radiculitis. *Antivir Ther*; 2012;17(1):125-128

Geeganage CM, Diener HC, Algra A, Chen C, Topol EJ, Dengler R,

- Markus HS, Bath MW, Bath PM, Acute Antiplatelet Stroke Trialists Collaboration. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*; 2012;43(4):1058-1066
- Go CL, Frenzel A, Rosales RL, Lee LV, Benecke R, Dressler D, Walter U. Assessment of substantia nigra echogenicity in German and Filipino populations using a portable ultrasound system. *J Ultrasound Med*; 2012;31(2):191-196
- Gold M, Pul R, Bach JP, Stangel M, Dodel R. Pathogenic and physiological autoantibodies in the central nervous system. *Immunol Rev*; 2012;248(1):68-86
- Gold R, Hartung H-P, Stangel M, Wiendl H, Zipp F. Therapieziele von Basis- und Eskalationstherapien zur Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. *Akt Neurol*; 2012;39(7):342-350
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT, DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*; 2012;367(12):1098-1107
- Hadzhieva M, Kirches E, Wilisch-Neumann A, Pachow D, Wallesch M, Schoenfeld P, Paegle I, Vielhaber S, Petri S, Keilhoff G, Mawrin C. Dysregulation of iron protein expression in the G93A model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience*; 2013;230:94-101
- Harrer A, Tumani H, Niendorf S, Lauda F, Geis C, Weishaupt A, Kleinschnitz C, Rauer S, Kuhle J, Stangel M, Weber F, Uhr M, Linnebank M, Wildemann B, Jarius S, Guger M, Ayzenberg I, Chan A, Zettl U, Wiendl H, Pilz G, Hitzl W, Weber J, Kraus J. Cerebrospinal fluid parameters of B cell-related activity in patients with active disease during natalizumab therapy. *Mult Scler*; 2012;DOI: 10.1177/1352458512463483
- Herder V, Hansmann F, Stangel M, Schaudien D, Rohn K, Baumgartner W, Beineke A. Cuprizone inhibits demyelinating leukomyelitis by reducing immune responses without virus exacerbation in an infectious model of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*; 2012;244(1-2):84-93
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, Kleiter I, Kleinschnitz C, Berthele A, Brettschneider J, Hellwig K, Hemmer B, Linker RA, Lauda F, Mayer CA, Tumani H, Melms A, Trebst C, Stangel M, Marziniak M, Hoffmann F, Schippling S, Faiss JH, Neuhaus O, Ettrich B, Zentner C, Guthke K, Hofstadt-van Oy U, Reuss R, Pellkofer H, Ziemann U, Kern P, Wandinger KP, Bergh FT, Boettcher T, Langel S, Liebetrau M, Rommer PS, Niehaus S, Munch C, Winkelmann A, Zettl UUK, Metz I, Veauthier C, Sieb JP, Wilke C, Hartung HP, Aktas O, Paul F. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*; 2012;9:14-2094-9-14
- Keil C, Prell T, Peschel T, Hartung V, Dengler R, Grosskreutz J. Longitudinal diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurosci*; 2012;13:141
- Kiernan MC, Petri S. Hyperexcitability and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*; 2012;78(20):1544-1545
- Kirch W, Stangel M, Pittrow D, Baumann U, Fasshauer M, Huscher D, Hensel M, Reiser M, Gold R, Borte M. Immunoglobulins for primary or secondary immunodeficiency or for immunomodulation in neurological autoimmune diseases: Insights from the prospective SIGNS registry. *J Public Health*; 2012;20(3):289-296
- Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, Paul F, Aktas O, Neuromyelitis Optica Study Group. Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*; 2012;69(2):239-245
- Knippenberg S, Thau N, Dengler R, Brinker T, Petri S. Intracerebroventricular injection of encapsulated human mesenchymal cells producing glucagon-like peptide 1 prolongs survival in a mouse model of ALS. *PLoS One*; 2012;7(6):e36857
- Körner S, Bösel S, Thau N, Rath KJ, Dengler R, Petri S. Differential Sirtuin Expression Patterns in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Postmortem Tissue: Neuroprotective or Neurotoxic Properties of Sirtuins in ALS? *Neurodegener Dis*; 2013;11(3):141-152
- Körner S, Kollwe K, Ilsemann J, Müller-Heine A, Dengler R, Krampfl K, Petri S. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Eur J Neurol*; 2013;20(4):647-654
- Körner S, Siniawski M, Kollwe K, Rath KJ, Krampfl K, Zapf A, Dengler R, Petri S. Speech therapy and communication device: Impact on quality of life and mood in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*; 2013;14(1):20-25
- Kruschinski C, Hama Y, Skripuletz T, Vaske B, Knapp WH, Schmidt RE, Pabst R, von Hörsten S, Hofmann M. In vivo monitoring of natural killer cell-dependent clearance of lung metastasis using dynamic positron emission tomography. *In Vivo*; 2012;26(2):191-195
- Lindquist S, Stangel M. Stabilisierung unter Interferon -1b bei Multipler Sklerose mit spätem Erkrankungsbeginn. *Akt Neurol*; 2012;39(Suppl. 1):S31-S33
- Lorenzen JM, Menne J, Schmidt BM, Schmidt M, Martino F, Dietrich R, Samiri S, Worthmann H, Heeren M, Weissenborn K, Haller H, Schiffer M, Kielstein JT, Thum T. Circulating microRNAs in Patients with Shiga-Toxin-Producing *E. coli* O104:H4 Induced Hemolytic Uremic Syndrome. *PLoS One*; 2012;7(10):e47215
- Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Benecke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagemüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kundendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schocklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhoner P, Wiesner

- M, Zeissig S, Buning J, Schiffer M, Kuehbacher T, EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*; 2012;345:e4565
- Meyer-Marcotty MV, Kollwe K, Dengler R, Grigull L, Altintas MA, Vogt PM. Karpaltunnelsyndrom bei Kindern mit Mukopolysaccharidose Typ 1H. Diagnostik und Therapie im Rahmen eines interdisziplinären Zentrums. *Handchir Mikrochir Plast Chir*; 2012;44(1):23-28
- Morrison B, Hensley K, Pioro EP, Petri S, Kiaei M. Amyotrophic lateral sclerosis and novel therapeutic strategies. *Neurol Res Int*; 2012;2012:798028
- Naumann M, Dressler D, Hallett M, Jankovic J, Schiavo G, Segal KR, Truong D. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of secretory disorders. *Toxicon*; 2012;DOI: 10.1016/j.toxicon.2012.10.020
- Petri S, Körner S, Kiaei M. Nrf2/ARE Signaling Pathway: Key Mediator in Oxidative Stress and Potential Therapeutic Target in ALS. *Neurol Res Int*; 2012;2012:878030
- Pflugrad H, Ding XQ, Tillmann HL, Weissenborn K. Neuroinflammation in HCV-infection - peril or protection? *J Hepatol*; 2012;57(4):921-2; author reply 923-4
- Prell T, Peschel T, Hartung V, Kaufmann J, Klauschies R, Bodammer N, Kollwe K, Dengler R, Grosskreutz J. Diffusion tensor imaging patterns differ in bulbar and limb onset amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*; 2012;DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.11.031
- Pul R, Morbiducci F, Skuljec J, Skripuletz T, Singh V, Diederichs U, Garde N, Voss EV, Trebst C, Stangel M. Glatiramer acetate increases phagocytic activity of human monocytes in vitro and in multiple sclerosis patients. *PLoS One*; 2012;7(12):e51867
- Rababah M, Worthmann H, Deb M, Tryc AB, Ma YT, El Bendary OM, Hecker H, Goldbecker A, Heeren M, Brand K, Weissenborn K, Lichtinghagen R. Anticoagulants affect matrix metalloproteinase 9 levels in blood samples of stroke patients and healthy controls. *Clin Biochem*; 2012;45(6):483-489
- Rahman SH, Bobis-Wozowicz S, Chatterjee D, Gellhaus K, Pars K, Heilbronn R, Jacobs R, Cathomen T. The non-toxic cell cycle modulator indirubin augments transduction of adeno-associated viral vectors and zinc-finger nuclease mediated gene targeting. *Hum Gene Ther*; 2013;24(1):67-77
- Roessner V, Wittfoth M, August JM, Rothenberger A, Baudewig J, Dechent P. Finger tapping-related activation differences in treatment-naive pediatric Tourette syndrome: a comparison of the preferred and nonpreferred hand. *J Child Psychol Psychiatry*; 2013;54(3):273-279
- Singh V, Voss EV, Benardais K, Stangel M. Effects of 2-chlorodeoxyadenosine (cladribine) on primary rat microglia. *J Neuroimmune Pharmacol*; 2012;7(4):939-950
- Skripuletz T, Hackstette D, Bauer K, Gudi V, Pul R, Voss E, Berger K, Kipp M, Baumgartner W, Stangel M. Astrocytes regulate myelin clearance through recruitment of microglia during cuprizone-induced demyelination. *Brain*; 2013;136(Pt. 1):147-167
- Stangel M. Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie: Langzeitremission nach Steroidtherapie. *Info Neurologie & Psychiatrie*; 2012;(14)46-49
- Stangel M. Remyelinisierung und Neuroprotektion bei der Multiplen Sklerose. *Neuro aktuell*; 2012;(1)14-15
- Stangel M, Baumann U, Borte M, Fasshauer M, Hensel M, Huscher D, Kirch W, Pittrow D, Reiser M, Gold R. Treatment of Neurological Autoimmune Diseases with Immunoglobulins: First Insights from the Prospective SIGNS Registry. *J Clin Immunol*; 2013;33(Suppl.1):67-71
- Strecker K, Adamaszek M, Ohm S, Wegner F, Beck J, Schwarz J. The 5-HT1A-receptor agonist flibanserin reduces drug-induced dyskinesia in RGS9-deficient mice. *J Neural Transm*; 2012;119(11):1351-1359
- Stumpp NS, Eberhard J, Gellrich NS, Geurtsen W, Windhagen H, Haverich A, Lenarz T, Heuer W, Stiesch M. Die Biobank für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe (BIT). *DZZ*; 2012;67(4):260-264
- Sühs KW, Hein K, Pehlke JR, Käsmann-Kellner B, Diem R. Retinal nerve fibre layer thinning in patients with clinically isolated optic neuritis and early treatment with interferon-Beta. *PLoS One*; 2012;7(12):e51645
- Sun H, Knippenberg S, Thau N, Ragancokova D, Körner S, Huang D, Dengler R, Döhler K, Petri S. Therapeutic Potential of N-Acetyl-Glucagon-Like Peptide-1 in Primary Motor Neuron Cultures Derived From Non-Transgenic and SOD1-G93A ALS Mice. *Cell Mol Neurobiol*; 2013;33(3):347-357
- Tacik P, Alfieri A, Kornhuber M, Dressler D. Gasperini's syndrome: its neuroanatomical basis now and then. *J Hist Neurosci*; 2012;21(1):17-30
- Thau N, Jungnickel J, Knippenberg S, Ratzka A, Dengler R, Petri S, Grothe C. Prolonged survival and milder impairment of motor function in the SOD1 ALS mouse model devoid of fibroblast growth factor 2. *Neurobiol Dis*; 2012;47(2):248-257
- Thau N, Knippenberg S, Korner S, Rath KJ, Dengler R, Petri S. Decreased mRNA expression of PGC-1alpha and PGC-1alpha-regulated factors in the SOD1G93A ALS mouse model and in human sporadic ALS. *J Neuropathol Exp Neurol*; 2012;71(12):1064-1074
- Timm L, Agrawal D, C Viola F, Sandmann P, Debener S, Büchner A, Dengler R, Wittfoth M. Temporal feature perception in cochlear implant users. *PLoS One*; 2012;7(9):e45375
- Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, Pflugrad H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol*; 2012;DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.043
- Vielhaber S, Debska-Vielhaber G, Peeva V, Schoeler S, Kudin AP, Minin I, Schreiber S, Dengler R, Kollwe K, Zuschratter W, Kornblum C, Zsurka G, Kunz WS. Mitofusin 2 mutations affect mitochondrial function by mitochondrial DNA depletion. *Acta Neuropathol*; 2013;125(2):245-256

von Neuhoff N, Oumeraci T, Wolf T, Kollwe K, Bewerunge P, Neumann B, Brors B, Bufler J, Wurster U, Schlegelberger B, Dengler R, Zapatka M, Petri S. Monitoring CSF proteome alterations in amyotrophic lateral sclerosis: obstacles and perspectives in translating a novel marker panel to the clinic. *PLoS One*; 2012;7(9):e44401

Wegner F, Kraft R, Busse K, Härtig W, Ahrens J, Leffler A, Dengler R, Schwarz J. Differentiated human midbrain-derived neural progenitor cells express excitatory strychnine-sensitive glycine receptors containing alpha2beta subunits. *PLoS One*; 2012;7(5):e36946

Weissenborn K, Donnerstag F, Kielstein JT, Heeren M, Worthmann H, Hecker H, Schmitt R, Schiffer M, Pasedag T, Schuppner R, Tryc AB, Raab P, Hartmann H, Ding XQ, Hafer C, Menne J, Schmidt BM, Bültmann E, Haller H, Dengler R, Lanfermann H, Gieseemann AM. Neurologic manifestations of E coli infection-induced hemolytic-uremic syndrome in adults. *Neurology*; 2012;79(14):1466-1473

Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, Hodzic M, Bayer U, Kollmann T, Kollwe K, Sönmez D, Duntsch K, Haug MD, Schedlowski M, Hatzinger M, Dressler D, Brand S, Holsboer-Trachsler E, Kruger TH. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*; 2012;46(5):574-581

Worthmann H, Dengler R, Schumacher H, Schwartz A, Eisert WG, Lichthagen R, Weissenborn K. Monocyte chemotactic protein-1 as a potential biomarker for early anti-thrombotic therapy after ischemic stroke. *Int J Mol Sci*; 2012;13(7):8670-8678

Worthmann H, Schwartz A, Heidenreich F, Sindern E, Lorenz R, Adams HA, Flemming A, Luettje K, Walter U, Haertle B, Dengler R. Educational campaign on stroke in an urban population in Northern Germany: influence on public stroke awareness and knowledge. *Int J Stroke*; 2012;DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00809.x

Ye Z, Milenkova M, Mohammadi B, Kollwe K, Schrader C, Dengler R, Samii A, Münte TF. Impaired comprehension of temporal connectives in Parkinson's disease-a neuroimaging study. *Neuropsychologia*; 2012;50(8):1794-1800

Übersichtsarbeiten

Kollwe K, Körner S, Dengler R, Petri S, Mohammadi B. Magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res Int*; 2012;2012:608501

Stangel M. Neurodegeneration and neuroprotection in multiple sclerosis. *Curr Pharm Des*; 2012;18(29):4471-4474

Voss EV, Stangel M. Nervous system involvement of connective tissue disease: mechanisms and diagnostic approach. *Curr Opin Neurol*; 2012;25(3):306-315

Weissenborn K. Psychometric tests for diagnosing minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*; 2012;DOI: 10.1007/s11011-012-9336-4

Buchbeiträge, Monografien

Dressler D. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®). In: Stacy MA [Hrsg.]: *Handbook of dystonia*. 2. ed. London: Informa Healthcare, 2012. S. 469-476

Truong D, Dressler D, Hallet M. *Toxina Botulínica - Manual de Tratamento*. Rio de Janeiro: Dilivros, 2012.

Herausgeberschaften

Stangel M, Geis C, Kieseier B, Linker R, Mäurer M, Sommer C [Hrsg.]: *Immunglobuline in der Neurologie in Fallbeispielen*. Bremen: UNI-MED, 2012. S. 72 S.

Abstracts

2012 wurden 18 Abstracts publiziert.

Promotionen

Balouch Shekofeh Abdourahmani (Dr. med. dent.): Langzeitbehandlung der spastischen Bewegungsstörung mit Botulinumtoxin Typ A.

Gerdes Stefan (Dr. med.): Zirkulierende Endothelzellen bei Patienten mit cerebralem ischämischen Insult.

Herrmann Julian (Dr. med.): L-DOPA-induzierte Dyskinesien im Tiermodell der Parkinsonschen Erkrankung: funktionelles Zusammenspiel beider Hemisphären.

Janssen Claas (Dr. med.): Unterschiedliche mRNA-Expressionsmuster von Histondeacetylasen bei der amyotrophen Lateralsklerose.

Knollmann Mathias (Dr. med.): Quantifizierung von Ubiquitin-Einschlusskörpern und synaptischer Inervation spinaler Motoneurone in ALS-post-mortem-Gewebe.

Miller Elvira (Dr. med.): Einflüsse der Modulation von Mikroglia auf De- und Remyelinisierung.

Wissenschaftspreise

Skripuletz, Thomas (Dr.): Posterpreis der DGN 2012 („Astrozyten regulieren Demyelinisierung durch Rekrutierung von Mikroglia“)

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dengler, Reinhard (Prof. Dr.): Mitherausgeber und Schriftleiter von „Klinische Neurophysiologie“, Thieme Verlag, Stuttgart; Mitglied des Beirates von „Aktuelle Neurologie“; Thieme Verlag, Stuttgart; Associate Editor von „Amyotrophic Lateral Sclerosis“, Informa Health Care, Stockholm; Mitglied des „Editorial Boards“ von *Muscle and Nerve*, Wiley, Hoboken, NJ, USA; Mitglied des Executive Committee der International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN); Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie; Mitglied des Executive Boards von „Clinical Neurophysiology“; Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGN); Ausländisches Mitglied der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften Mitglied des Aufsichtsrates des Universitätsklinikums Halle.

Stangel, Martin (Prof. Dr.): Mitglied des Zentrums Systemische Neurowissenschaften (ZSN), Hannover Ärztlicher Beirat Bundesverband der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) 1. Vorsitzender: Myelin-Netzwerk e.V. Gutachter für verschiedene Journale (*Acta Neurol Scand*, *Brain Behav Immun*, *J Neuroinflamm*, *J Neurosci*, *J Neurosci Res*, *Nat Rev Neurol*, *Neuropharmacol*, *PLoS One*, *DFG, Fundação para a Ciência e Tecnologia* (Portugal), *MS Society of Great Britain*, *Skolkovo Fund* (Russland), *Universität*

Gießen) Academic Editor: PLoS one Editorial board: Multiple Sclerosis International.

Trebst, Corinna (PD Dr.): Gutachter für: Neurology, J Neuroinflamm, Mult Scler J.

Petri, Susanne (Prof. Dr.): Mitgliedschaft in Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke; Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie; Society for Neuroscience; Gutachtertätigkeit für verschiedene Zeitschriften (Neurology, Neurobiology of Disease; Neurodegenerative Diseases; Journal of Neuropathology and Experimental Neurology; Cell Death and Differentiation; Amyotrophic Lateral Sclerosis; Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry; Clinical Neurophysiology, Proteomics - Clinical Applications; Gutachtertätigkeit für Forschungsförderungsorganisationen (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC), ALS/MND Association, Wellcome Trust). Guest-Editor Neurology Research International, Special Issue: „Amyotrophic Lateral Sclerosis and Novel Therapeutic Strategies“.

Weissenborn, Karin (Prof. Dr.): Editorial Board Member „Metabolic Brain Disease“, Springer New York; Member of the Executive Committee of the International Society on Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism; Reviewer für verschiedene wissenschaftliche Zeitschriften (u.a. Gastroenterology, Gut, Hepatology, Journal of Hepatology, Zeitschrift für Gastroenterologie; Journal of Viral Hepatitis, Liver International, Journal of Neurology, Metabolic Brain Disease, Acta Neurologica Scandinavica, Movement Disorders etc.), und für verschiedene Organisationen der Forschungsförderung.

Dressler, Dirk (Prof. Dr.): Memberships: International Movement Disorder Society United States; Dystonia Study Group; Deutsche Parkinson Gesellschaft, Arbeitskreis Botulinum Toxin Therapie (Founder); World Federation of Neurology, Association of Parkinsonism and Related Disorders (Full Member). Board of Directors: International Neurotoxin Association, Wilmington, Delaware, USA; We Move Inc., New York, USA. Medical Advisory Boards: National Spasmodic Torticollis Association, Los Angeles, USA; Associacao Brasileira de Portadores de Distonias, Sao Paulo, Brazil; Fundacion Dystonia, Santiago, Chile; Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V., Hamburg; Bundesverband Torticollis, Hamm; Schweizerische Dystoniegesellschaft, Basel, Schweiz; Germany European Network for Occupational Therapists working with Parkinson's Disease (ENOTPD), Brussels, Belgium. Reviewer: Movement Disorder Journal; Annals of Neurology; Journal of Neurology; Journal of Neurosurgery and Psychiatry; European Neurology; European Journal of Neurology; Neurologie und Rehabilitation; Neurology India; Expert Reviews of Neurotherapeutics; Expert Opinion on Pharmacotherapy; Journal of Rheumatology; Anaesthesia and Analgesia; Journal Cutaneous Medicine and Surgery; Head and Face Medicine; Proteomics; Journal Medical Case Reports; Fundamental and Clinical Pharmacology; UK Medical Research Council, Singapore Medical Council. Editorial Boards: European Neurology; Journal of Neural Transmission; European Journal of Neurology; Neurologie und Rehabilitation; Journal of Medical Case Reports; Journal of Pediatric Neurology; Supplement Editor for Movement Disorders Journal, European

Journal of Neurology (multiple), Neurotoxicology Research. Other Activities: Scientific Consultant to Syntaxin Ltd, Abingdon, Oxon, UK; Co-Founder, Centro Estudios de Transtornos del Movimiento (CETRAM), Santiago, Chile.

Wegner, Florian (PD Dr.): Mitgliedschaft im Zentrum systemische Neurowissenschaften Hannover.

Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

■ Direktor: Prof. Dr. Stefan Bleich

Tel.: 0511/532-6571 • E-Mail: bleich.stefan@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/psychiatrie.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie zeichnet sich durch ein breites Spektrum der wissenschaftlichen Arbeit aus. Hierzu zählen insbesondere die Forschungsschwerpunkte Neurobiologie, molekulare Neurowissenschaften, Versorgungsforschung, Suchtforschung, Psychotherapieforschung und Sexualmedizin. Es wird dabei ein translationales Konzept klinischer Forschung und die Förderung von Projekten der Grundlagenforschung im Rahmen des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN) verfolgt. Hervorzuheben sind Erfolge in der Erforschung der neurobiologischen Mechanismen des Substanzverlangens („Craving“) bei Alkoholabhängigkeit, der Evaluation von modernen Psychotherapieverfahren (u.a. Metakognitive Therapie) und der spezifischen Psychopathologie bei Essstörungen (Schwerpunktforschung im Bereich der Epigenetik). Ferner sind Untersuchungen unter Anwendung bildgebender Verfahren bei Psychosen und anderen Krankheitsbildern sowie Projekte im Bereich stoffungebundener Abhängigkeiten (insb. Medien- und Glückspielabhängigkeit) zu nennen. Im Bereich der schizophrenen Psychosen werden neue Psychotherapieansätze unter Einbezug von Verfahren der 3. Welle (Metakognitive Therapie, Kognitiv-Behaviorale Therapie bei chronischen Halluzinationen und Wahn) entwickelt. Zahlreiche Forschungsarbeiten mit nationaler und internationaler Drittmittelförderung wurden in den vergangenen Jahren durch Forschungspreise ausgezeichnet. Besondere wissenschaftliche Schwerpunkte der Klinik liegen in folgenden Bereichen:

- Abhängigkeitserkrankungen von Alkohol, Medikamenten und Drogen
- Angststörungen
- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
- Bipolare Erkrankungen
- Burn-Out-Syndrome
- Depressionen
- Essstörungen
- Genetik
- Glücksspielsucht
- Interkulturelle Psychiatrie
- Medienabhängigkeit (insb. Computerspielsucht)
- Neuroepigenetik
- Neuropeptide
- Psychotherapieforschung
- Psychotische Erkrankungen
- Sexualmedizin
- Tourette-Syndrom und andere Tic-Störungen
- Versorgungsforschung

Forschungsprojekte

Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie: Pharmakovigilanz bei Patienten in der Gerontopsychiatrie

Das seit 2011 in Hannover ansässige „Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie e.V.“ (AMSP) (Vorstand: Prof. S. Bleich, Prof. E. Rüther, Dr. R. Grohmann, PD Dr. M. Sieberer, Dr. S. Toto, PD Dr. S. Stübner) setzt sich die Erfassung von schweren und klinisch bedeutsamen unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei stationär psychiatrischen Patienten im klinischen Alltag zum Ziel. 1993 in München als gemeinnütziger Verein gegründet, hat das Projekt bis dato an 60 teilnehmenden Kliniken unterschiedlicher Versorgungsformen in Deutschland, Österreich und der Schweiz ca. 340.000 Patienten überwacht. Dabei wurden über 7.600 Fälle schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) intensiviert spontan erfasst und auf AMSP-Fallkonferenzen mit Vertretern vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) diskutiert und entsprechend gemeldet. Die Ergebnisse des AMSP-Projekts wurden in bisher über 170 Publikationen veröffentlicht.

Wichtig ist diese klinische und forschungsorientierte Arbeit insbesondere im Hinblick auf außerordentlich vulnerable Kollektive wie beispielsweise gerontopsychiatrische Patienten. Um dieses wichtige Thema der Pharmakovigilanzforschung im Bereich der Gerontopsychiatrie mehr in den Fokus der Aufmerksamkeit rücken zu können, erhielt das AMSP-Projekt gemeinsam mit der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie an der Medizinischen Hochschule Hannover vom BfArM die Förderung für die Multicenter-Studie „Pharmakovigilanz bei gerontopsychiatrischen Patientin“ zur Erfassung von Art, Häufigkeit und Entstehungsbedingungen von UAW bei gerontopsychiatrischen Patienten und Erstellung von Risk-Management-Plänen im Bezug auf die Gabe von Psychopharmaka bei avisierten 4000 gerontopsychiatrischen Patienten. Die Studie wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mit 715.000 Euro für zunächst drei Jahre unterstützt und soll in Kooperation mit der Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universitätskliniken Ulm/Würzburg sowie vier weiteren Kliniken in Deutschland erfolgen.

Wissenschaftlicher Hintergrund und eigene Vorarbeiten

Das ohnehin vergleichsweise hohe Nebenwirkungsrisiko von Psychopharmaka trifft bei älteren Menschen auf mindestens vier weitere Risikofaktoren: Aufgrund einer sich im Alter verändernden Stoffwechsellage kann es zu einem verzögerten Abbau von Wirkstoffen kommen. Die im Alter häufigen somatischen Begleiterkrankungen können dies weiter verstärken und dadurch auch das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen, und zwar nicht nur im Hinblick auf Nieren- und Leberfunktion, sondern gerade auch bezüglich kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse. Die nicht selten multimorbiden Patienten bedürfen allerdings häufig einer Polypharmazie mit verschiedenen somato- und psychopharmakologischen Präparaten, was zu schwer zu überblickenden Interaktionen führen kann. Abbildung 1 zeigt dazu Ergebnisse des AMSP-Projektes zur Häufigkeit einer Kombinationsanschuldigung bei unterschiedlichen UAW; die meisten der genannten Nebenwirkungen finden sich insbesondere bei älteren Patienten.

Neben den genannten Risikofaktoren führen jedoch auch bekannte Risikokonstellationen wie beispielsweise ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter der Therapie mit Antipsychotika bei älteren Demenzpatienten oder die häufige Anschuldigung von selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmern und den dualen Wirkstoffen bei schweren UAW von geriatrischen Patienten nicht immer zu einer angepassten Verordnungspraxis. So liegen gemäß einer Auswertung von Routinedaten der Krankenkassen ambulante Verordnungszahlen von Antipsychotika bei gerontopsychiatrischen Patienten mit ca. 30% ungeachtet dessen überraschend hoch. In einer norwegischen Studie, bei der 14000 Patienten untersucht wurden, gingen in einer Krankenhauspopulation bis zu 18% der Todesfälle auf UAW zurück. In einer an der MHH durchgeführten Studie zeigte sich zudem, dass 10-15% der Krankenhausaufnahmen älterer Patienten aufgrund von UAW zustande kommen, deutlich mehr als in der allgemeinen Erwachsenenpopulation (4,8%); hiervon gelten über 50% als vermeidbar.

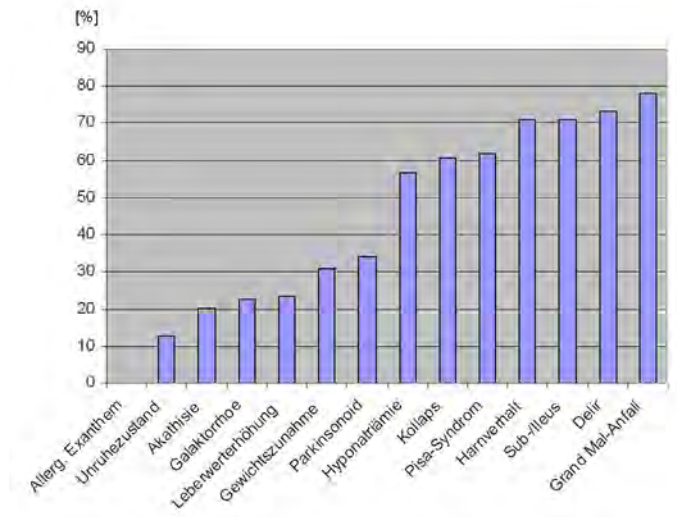


Abb. 1: Kombinationsanschuldigung nach UAW, in % aller Fälle je UAW (AMSP-Datenbank, 1993-2011)

Vorhaben der Multicenterstudie

Im Rahmen eines Intensiv-Monitorings auf ausgewählten gerontopsychiatrischen Stationen von insgesamt 5 deutschen Kliniken werden neben den UAW kontinuierlich Diagnosen, somatische Parameter und die Medikation der ab 65 Jahre alten Patienten erfasst. Bei der Datenerhebung und -auswertung wird wechselseitig mit dem Projekt aus dem komplementären Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie Ulm/Würzburg kooperiert. Primärer Endpunkt der Studie ist die Ermittlung von Häufigkeit und Ausprägung von psychopharmakabedingten UAW im Alter. Zudem sollen für die einzelnen Psychopharmaka Risikoprofile eruiert werden, die nicht nur das UAW-Risiko des Einzelpräparats, sondern auch Risikokonstellationen umfassen, die sich charakteristischerweise aus der somatischen Komorbidität und dem Interaktionspotential mit anderen Präparaten ergeben. Drittens sollen die ermittelten Daten Aufschluss über das ambulante und stationäre Verschreibungsverhalten im Hinblick auf Psychopharmaka und deren Risikoprofile geben, dies gilt insbesondere auch für Off-label-Use und Polypharmazie. Zuletzt wurde ein Instrument zur Erfassung und Befragung von UAW in der Gerontopsychiatrie entwickelt, welches im Rahmen der Studie validiert werden soll, um Qualitätskriterien für Pharmakovigilanzsysteme in der Gerontopsychiatrie zu überprüfen und weiterzuentwickeln.

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Toto, Sermin (Dr. med.); Kooperationspartner: Kropp, Stefan (Prof. Dr. med.), Asklepios Fachklinikum Teupitz und Asklepios Fachklinikum Lübben; Gutzmann, Hans (Prof. Dr. med.), Alexianer Krankenhaus Hedwigshöhe, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Rapp, Michael (PD Dr. med. Dr. phil.), Asklepios Fachklinikum Brandenburg; Wiese, Birgitt (Dipl.-math.), Insitut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, MHH; Jaquenoud-Sirot, Eveline, mediQ, Klinik Königsfelden, Brugg, Schweiz; Fegert, Jörg (Prof. Dr. med.), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universitätsklinikum Ulm; Gerlach, Manfred (Prof. Dr. med.), Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Neurophysiologisches Labor, Universitätsklinikum Würzburg; Pfulmann, Bruno (PD Dr. med.), TDM-Labor, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg; Förderung: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Weitere Forschungsprojekte

Koordination und Planung der Psychiatrie in Niedersachsen

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt, Stefan, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt) der MHH; Bott, Oliver J. (Prof. Dr.), Medizinische Informatik der Hochschule Hannover; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit

Psychiatrieberichte Region Hannover

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt, Stefan, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt) der MHH; Bott, Oliver J. (Prof. Dr.), Medizinische Informatik der Hochschule Hannover; Förderung: Region Hannover

Psychiatrieberichte Vorarlberg

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt, Stefan, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt) der MHH; Bott, Oliver J. (Prof. Dr.), Medizinische Informatik der Hochschule Hannover; Förderung: Amt der Vorarlberger Landesregierung

Systematische Planung und Evaluation von Integrationshilfen in Vorarlberg

■ Projektleitung: Elgeti, Hermann (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmidt, Stefan, Zentrum für Informationsmanagement (ZIMt) der MHH; Bott, Oliver J. (Prof. Dr.), Medizinische Informatik der Hochschule Hannover; Förderung: Amt der Vorarlberger Landesregierung

Understanding and Breaking the Infant Cycle of Abuse (UBICA)

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Brunner, Romuald (Prof. Dr.), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Universitätsklinikum Heidelberg; Herpertz, Sabine (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Heidelberg; Heinz, Andreas (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte Berlin; Herpertz-Dahlmann, Beate (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum Aachen; Braun, Katharina (Prof. Dr.), Inst. für Biologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: BMBF

The Neuroleptic Strategy Study (NeSSy)

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr.), Frieling, Helge (Prof. Dr.); Kooperationspartner: 9 universitäre Zentren in Deutschland; Förderung: BMBF

Eating Disorders Diagnostic and Treatment Network (EDNET)

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr.); Kooperationspartner: >10 Zentren in Deutschland und Schweiz; Förderung: BMBF

Zusammenspiel von Bindung, Genexpression und Oxytocin bei depressiven Patientinnen -Welchen Einfluss hat psychoanalytisch orientierte Psychotherapie?

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Reiner, Iris (Dr. phil.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz; Förderung: Lotte-Köhler-Stiftung

The impact of methionine metabolism for the incidence and the clinical course of alcohol-dependency

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Linnebank, Michael (Prof. Dr. med.), ETH Neuroscience Center Zürich, Schweiz; Förderung: ERAB (European Research Advisory Board)

Barrieren und Möglichkeiten in der Umsetzung von alkoholbezogenen Interventionen in der hausärztlichen Praxis

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kiefer, Falk

(Prof. Dr. med.), Zentralinstitut für seelische Gesundheit Mannheim; Reimer, Jens (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Förderung: Fa. Lundbeck

Risk factors for alcohol binge drinking in native adolescents and immigrants in Germany

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Karagülle, Deniz; Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Donath, Carolin (Dr. rer. nat.), Universität Erlangen-Nürnberg; Gräbel, Elmar (Prof. Dr. med.), Universität Erlangen-Nürnberg; Baier, Dirk (Dr.), Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen; Förderung: ERAB (European Research Advisory Board)

MOOD-HF

■ Projektleitung: Kahl KG (Prof. Dr.); Bauersachs J (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Multizenter-Studie; Förderung: BMBF

Treating major depression in multiple sclerosis with agomelatine: an observational study

■ Projektleitung: Kahl KG (Prof. Dr. med.); Sühs W (Dr. med.); Kooperationspartner: Stangel M (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: Fa. Servier

Die Wirksamkeit von CBT und MCT in der ambulanten Behandlung depressiver Patientinnen und Patienten

■ Projektleitung: Kahl KG (Prof. Dr. med.); Winter L (Dipl. Psych.); Kooperationspartner: Schweiger U (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UK-SH Well A (Prof. Dr. phil.), Department of Clinical Psychology, Manchester, UK Nordahl HM (Prof. Dr. phil.), Department of Psychology, Norwegian University of Science and Technology; Förderung: ADDISCA-Stiftung

Entwicklung eines Störungs-orientierten Psychotherapiemodells zur Behandlung von Patienten mit Bipolar affektiver Störung

■ Projektleitung: Kahl KG (Prof. Dr. med.); Winter L (Dipl. Psych.); Kooperationspartner: Well A (Prof. Dr. phil.), Department of Clinical Psychology, Manchester, UK; Nordahl HM (Prof. Dr. phil.), Department of Psychology, Norwegian University of Science and Technology; Förderung: ADDISCA-Stiftung

European Network for the Study of Gilles de la Tourette Syndrome: GTS COST Action BM0905

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Paaschou, Peristera (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Partners from 19 different European countries; Förderung: EU Framework Programme COST (European Cooperation in Science and Technology)

European Multicentre Tics in Children Studies (EMTICS)

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Hoekstra, Pieter (Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperation mit 27 europäischen Partnern; Förderung: EU: FP7-HEALTH-2011 No. 278367

Interdisciplinary training network for Tourette Syndrome; structuring European Training capacities for neurodevelopmental disorders (TS-EUROTRAIN)

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Paaschou, Peristera (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: 9 full and 6 associated European partners; Förderung: EU: FP7-PEOPLE-2012-ITN No. 316978

A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Fixed-dose Once-weekly Oral Aripiprazole in Children and Adolescents with Tourette's Disorder

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Roessner, Veit, (Prof. Dr. med.), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus, Dresden; Ludolph, Andrea, (Prof. Dr. med.), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm; Müller, Norbert (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität München; Hagenah, Ulrich, (Dr. med.),

Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum Aachen;
Förderung: Otsuka Pharma GmbH

Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels [123I]ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syndrom und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie MHH; Buchert, Ralph (Dr. rer. nat.), Abt. für Nuklearmedizin, Universitätsklinik Hamburg; Förderung: Lundbeck

Gilles de la Tourette Syndrome (GTS) Genome-Wide Association Study (GWAS) Replication Initiative

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Pauls, David (Prof. Dr. med.); Scharf, Jeremiah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: > 40 Partner weltweit; Förderung: NIH

B4Z-MC-LYDO: Maintenance of Response After Open-Label Treatment with Atomoxetine Hydrochloride in Adult Outpatients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): A Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Study

■ Projektleitung: Roy, Mandy (Dr. med.); Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Förderung: Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg

CRIT124D2302: A 40-week randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter efficacy and safety study in adult patients with childhood-onset ADHD

■ Projektleitung: Roy, Mandy (Dr. med.); Dillo, Wolfgang (Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Langfristige Prognose von seelischen Erkrankungen hinsichtlich Mortalität und Invalidität

■ Projektleitung: Wedegärtner, Felix (Dr. med. Dr. PH); Kooperationspartner: Lee, William E. (MD, PhD), Institute of Psychiatry, King's College, London, UK; Förderung: Hannover Rück

Untersuchung des Effekts von Ethanol auf die Regulation und Expression von ALDH-2 und anderen Genen des Ethanol-Stoffwechsels in vivo und in vitro.

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Rhein, Mathias (Dr. rer. nat.); Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.), MHH, Inst. für Klinische Pharmakologie

Epicardial Adipose Tissue in Patients with Major Depressive Disorder (EAT-Study)

■ Projektleitung: Kahl KG (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Frieling H (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, MHH; Hartung D (PD Dr. med.), Inst. für Radiologie, MHH; Hüper K (Dr. med.), Inst. für Radiologie, MHH; Tegtbur U (Prof. Dr. med.), Inst. für Sportmedizin, MHH; Kerling A (Dr. med.), Inst. für Sportmedizin

Beeinflusst das Habit Reversal Training abnorme zentrale Netzwerke bei Patienten mit Tourette-Syndrome?

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Mohammadi, Bahram (Prof. Dr. Med.), INI Hannover; Buddensiek, Nadine (Dipl.-Psych.), Hannover

Funktionelle und strukturelle Kernspinuntersuchungen des Asperger-Syndroms

■ Projektleitung: Roy, Mandy (Dr. med.); Kooperationspartner: Ding, Xiaoqi (PD Dr. med. Dr. rer. nat.), MHH, Inst. für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie; Lanfermann, Heinrich (Prof. Dr. med.), MHH, Inst. für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie; Schardt, Dina (Dr. rer. nat.), MHH, Inst. für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Unterschiede in der Verarbeitung von Belohnungs- und Bestrafungsantizipation, Feedback sowie Gedächtniseffekten bei stoffgebundenen und stoffungebundenen Abhängigkeitserkrankungen.

■ Projektleitung: Szycik, Gregor (Dipl.-Psych., Dr. rer. nat.); Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Heberlein, Annemarie (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Wiswede, Daniel (Dipl.-Psych., Dr. rer. nat.), Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; Krauel, Kerstin (Dipl.-Psych., Dr. rer. nat.), Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin des Kindes- und Jugendalters, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Möble, Thomas (PD Dipl.-Psych. Dr. phil.), Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen e.V.; Rehbein, Florian, (Dipl.-Psych. Dr. phil.), Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen e.V.

Originalpublikationen

Atalay A, Leue R, Winter L, Franke T. Konzentriert im Rhythmus - musiktherapeutische Ansätze bei der Behandlung von ADHS. Verhaltenstherapie mit Kindern und Jugendlichen. VTKIJ; 2012;8(1):21-35

Biermann-Ruben K, Miller A, Franzkowiak S, Finis J, Pollok B, Wach C, Südmeyer M, Jonas M, Thomalla G, Müller-Vahl K, Münchau A, Schnitzler A. Increased sensory feedback in Tourette syndrome. Neuroimage; 2012;63(1):119-125

Callies IT, Bauer S, Behrens K. Kulturdynamisches Modell der bikulturellen Identität. Interkulturelle Psychotherapie unter Berücksichtigung der Struktur des Selbst. Psychotherapeut; 2012;57(1):36-41

Cordes J, Lange-Asschenfeldt C, Hiemke C, Kahl KG. Psychopharmakotherapie bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Internist (Berl); 2012;53(11):1304, 1306-12, 1314

Debus S. Zwangsangewendung im psychiatrischen Milieu - ein semiotisch fundiertes Forschungsprogramm. 2012;33,1/2:23-54

Donath C, Grässel E, Baier D, Pfeiffer C, Bleich S, Hillemacher T. Predictors of binge drinking in adolescents: ultimate and distal factors - a representative study. BMC Public Health; 2012;12:263-2458-12-263

Ehrlich S, Walton E, Roffman JL, Weiss D, Puls I, Doehler N, Burghardt R, Lehmkühl U, Hillemacher T, Muschler M, Frieling H. Smoking, but not malnutrition, influences promoter-specific DNA methylation of the proopiomelanocortin gene in patients with and without anorexia nervosa. Can J Psychiatry; 2012;57(3):168-176

Emrich HM. Allmacht der Psyche. Jung-Journal; 2012;15(28):25-28

Frieling H, Bleich S, Marschollek M. Psychiatry and informatics - joining forces to improve mental health. Methods Inf Med; 2012;51(1):1-2

Frieling H, Fischer J, Wilhelm J, Engelhorn T, Bleich S, Hillemacher T, Dörfler A, Kornhuber J, de Zwaan M, Peschel T. Microstructural abnormalities of the posterior thalamic radiation and the mediodorsal thalamic nuclei in females with anorexia nervosa - a voxel based diffusion tensor imaging (DTI) study. J Psychiatr Res; 2012;46(9):1237-1242

Frieling H, Kahl KG, Hillemacher T, Bleich S. Epigenetische Veränderungen bei affektiven Störungen. Nervenheilkunde; 2012;31(5):321-324

Frieling H, Leitmeier V, Haschemi-Nassab M, Kornhuber J, Rhein M, Bleich S, Hillemacher T. Reduced plasma levels of asymmetric Di-Methylarginine (ADMA) in patients with alcohol dependence normalize during withdrawal. Eur Neuropsychopharmacol; 2012;22(11):836-840

Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden. Dtsch Arztebl / Studieren de; 2012;4:26

Grotenhermen F, Müller-Vahl K. Das therapeutische Potenzial von Cannabis und Cannabinoiden. Dtsch Arztebl Int; 2012;109(29-30):495-501

Habetha S, Bleich S, Weidenhammer J, Fegert JM. A prevalence-based approach to societal costs occurring in consequence of child abuse and neglect. Child Adolesc Psychiatry Ment Health; 2012;6(1):35

Haschemi Nassab M, Mitschke A, Suchy MT, Gutzki FM, Zoerner AA, Rhein M, Hillemacher T, Frieling H, Jordan J, Tsikas D. Stable-isotope dilution GC-MS method for ethanol in vapour ethanol and microdialysis systems based on carbonate-catalyzed extractive pentafluorobenzoylation. Analyst; 2012;137(10):2480-2485

Heberlein A. Helfen um jeden Preis? - Historisch fundierte Gründe für das Konzept des „kontrollierten individuellen Heilversuchs“ für risikoreiche „individuelle Heilversuche“ zur Behandlung einwilligungsunfähiger psychisch kranker Menschen. Ethik Med; 2013;25(1):19-31

Heberlein A, Dürsteler-MacFarland KM, Frieling H, Gröschl M, Lenz B, Bönsch D, Kornhuber J, Wiesbeck GA, Bleich S, Hillemacher T. Association of nerve growth factor and vascular endothelial growth factor A with psychometric measurements of opiate dependence: results of a pilot study in patients participating in a structured diamorphine maintenance program. Eur Addict Res; 2012;18(5):213-219

Heese P, Linnebank M, Semmler A, Muschler MA, Heberlein A, Frieling H, Stoffel-Wagner B, Kornhuber J, Banger M, Bleich S, Hillemacher T. Alterations of homocysteine serum levels during alcohol withdrawal are influenced by folate and riboflavin: results from the German Investigation on Neurobiology in Alcoholism (GINA). Alcohol Alcohol; 2012;47(5):497-500

- Hillemacher T. Evidenzbasierte Suchttherapie - eine Herausforderung in vielen Bereichen. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 2012;80(12):683
- Hillemacher T, Frieling H, Wilhelm J, Heberlein A, Karagülle D, Bleich S, Lenz B, Kornhuber J. Indicators for elevated risk factors for alcohol-withdrawal seizures: an analysis using a random forest algorithm. *J Neural Transm*; 2012;119(11):1449-1453
- Hillemacher T, Wilhelm J, Heberlein A. Depression und Alkoholabhängigkeit: Eine therapeutische Herausforderung. *Nervenheilkunde*; 2012;31(5):305-310
- Kahl KG. Pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten bei Therapie-resistenter Depression. *Nervenheilkunde*; 2012;31(10):699-707
- Kahl KG, Greggerson W, Schweiger U, Cordes J, Correll CU, Frieling H, Balijepalli C, Löscher C, Moebus S. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with borderline personality disorder: results from a cross-sectional study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 2012;DOI: 10.1007/s00406-012-0339-2
- Kahl KG, Winter L, Schweiger U. The third wave of cognitive behavioural therapies: what is new and what is effective? *Curr Opin Psychiatry*; 2012;25(6):522-528
- Kappes Y, Garlipp P, Sieberer M, Seidler KP. Indikationsstellung in Vorgesprächen einer psychiatrischen Tagesklinik. *Psychiatr Prax*; 2012;39(3):136-139
- Karagülle D, Heberlein A, Wilhelm J, Frieling H, Kornhuber J, Bleich S, Hillemacher T. Biological markers for alcohol withdrawal seizures: a retrospective analysis. *Eur Addict Res*; 2012;18(3):97-102
- Kurlan R, Crespi G, Coffey B, Müller-Vahl K, Koval S, Wunderlich G, Pramipexole for TS Trial Investigators. A multicenter randomized placebo-controlled clinical trial of pramipexole for Tourette's syndrome. *Mov Disord*; 2012;27(6):775-778
- Lenz B, Schöpp E, Müller CP, Bleich S, Hillemacher T, Kornhuber J. Association of V89L SRD5A2 polymorphism with craving and serum leptin levels in male alcohol addicts. *Psychopharmacology (Berl)*; 2012;224(3):421-429
- Ludolph AG, Rößner V, Müller-Vahl K. Tic-Störungen und TouRETTE-Syndrom. Diagnostik, Phänomenologie und Epidemiologie. *Tägliche Praxis*; 2012;53(4):815-822
- Ludolph AG, Rößner V, Müller-Vahl K. Tic-Störungen und TOURETTE-Syndrom. Diagnostik, Phänomenologie und Epidemiologie. *Internist Prax*; 2012;52(4):809-816
- Ludolph AG, Rößner V, Müller-Vahl K. Tic-Störungen und TOURETTE-Syndrom. Diagnostik, Phänomenologie und Epidemiologie. *Pädiatrische Praxis*; 2012;78(4):537-544
- Müller-Vahl KR. Tic-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen: Teil 1 - Phänomenologie der Tics und Verlauf. *Päd*; 2012;18(1):51-57
- Müller-Vahl KR. Tic-Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen: Teil 2 - Komorbiditäten Ätiologie und Behandlung. *Päd*; 2012;18(2):101-106
- Neufeld J, Sinke C, Zedler M, Dillo W, Emrich HM, Bleich S, Szycik GR. Disinhibited feedback as a cause of synesthesia: evidence from a functional connectivity study on auditory-visual synesthetes. *Neuropsychologia*; 2012;50(7):1471-1477
- Neufeld J, Sinke C, Zedler M, Emrich HM, Szycik GR. Reduced audiovisual integration in synaesthetes indicated by the double-flash illusion. *Brain Res*; 2012;1473:78-86
- Ribback S, Pavlovic D, Herbst D, Nedeljkovic-Jancic R, Wendt M, Nedeljkovic V, Bleich S, Frieling H. Effects of amitriptyline, fluoxetine, tranylcypromine and venlafaxine on rat vascular smooth muscle in vitro-the role of the endothelium. *J Physiol Pharmacol*; 2012;63(2):119-125
- Schreiber-Willnow K, Seidler KP. Wirkfaktoren der Konzentrativen Bewegungstherapie. Theroretischer Hintergrund und empirische Ergebnisse. *Psychodynamische Psychotherapie*; 2012;11(3):107-117
- Schroeder M, Eberlein C, de Zwaan M, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H. Lower levels of cannabinoid 1 receptor mRNA in female eating disorder patients: Association with wrist cutting as impulsive self-injurious behavior. *Psychoneuroendocrinology*; 2012;37(12):2032-2036
- Sinke C, Halpern JH, Zedler M, Neufeld J, Emrich HM, Passie T. Genuine and drug-induced synesthesia: a comparison. *Conscious Cogn*; 2012;21(3):1419-1434
- Sinke C, Neufeld J, Emrich HM, Dillo W, Bleich S, Zedler M, Szycik GR. Inside a synesthete's head: A functional connectivity analysis with grapheme-color synesthetes. *Neuropsychologia*; 2012;50(14):3363-3369
- Sinke C, Neufeld J, Zedler M, Emrich HM, Bleich S, Münte TF, Szycik GR. Reduced audiovisual integration in synesthesia - evidence from bimodal speech perception. *J Neuropsychol*; 2012;DOI: 10.1111/jnp.12006
- Strauß B, Schreiber-Willnow K, Kruse J, Schattenburg L, Seidler KP, Fischer T, Papenhausen R, Möller E, Döbersch J, Wünsch-Leiteritz W, Leiteritz A, Huber T, Kriebel R, Liebler A, Mattke D, Weber R, Bormann B. Ausbildungshintergrund, Alltagspraxis und Weiterbildungsbedarf von Gruppenpsychotherapeuten in der stationären Psychotherapie - Ergebnisse einer Umfrage. *Z Psychosom Med Psychother*; 2012;58(4E):394-408
- Sühs KW, Erdmann P, Shamdeen MG, Papanagiotou P, Dillmann U. Adult manifestation of L-2-hydroxyglutarate dehydrogenase deficiency by a novel mutation. *Neurology*; 2012;78(15):1186-1187
- Sühs KW, Hein K, Sättler MB, Görlitz A, Ciupka C, Scholz K, Käsmann-Kellner B, Papanagiotou P, Schäffler N, Restemeyer C, Bittersohl D, Hassenstein A, Seitz B, Reith W, Fassbender K, Hilgers R, Heesen C, Bähr M, Diem R. A randomized, double-blind, phase 2 study of erythropoietin in optic neuritis. *Ann Neurol*; 2012;72(2):199-210
- Sühs KW, Kahl KG. Komorbide somatische Erkrankungen bei Schizophrenie. *Psychiatr Psychother Up2date*; 2012;6(2):73-84

Sühs KW, Reuther M. Therapie der Depression bei kardiometabolischen Erkrankungen. *Nervenheilkunde*; 2012;31(5):311-315

Szycik GR, Stadler J, Tempelmann C, Münte TF. Examining the McGurk illusion using high-field 7 Tesla functional MRI. *Front Hum Neurosci*; 2012;6:95

te Wildt BT, Siebrasse P, Putzig I, Dillo W, Wiese B, Szycik GR, Ohlmeier MD, Wedegaertner F. Co-Morbid Psychopathology of Patients with Pathological Internet use and Alcoholism: a Comparative Study. *J Addict Res Ther*; 2012;(S6)002

Wenzel C, Kleimann A, Bokemeyer S, Müller-Vahl KR. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome: a case series of 100 patients. *J Clin Psychopharmacol*; 2012;32(4):548-550

Winter L, Kahl KG, Wells A, Schweiger U. Individualisierte Psychotherapie bei Major Depression: Neue Verfahren ermöglichen neue Therapien. *Nervenheilkunde*; 2012;31(5):316-320

Wittfoth M, Bornmann S, Peschel T, Grossekreutz J, Glahn A, Budziesiek N, Becker H, Dengler R, Müller-Vahl KR. Lateral frontal cortex volume reduction in Tourette syndrome revealed by VBM. *BMC Neurosci*; 2012;13:17-2202-13-17

Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, Hodzic M, Bayer U, Kollmann T, Kollwe K, Sönmez D, Duntsch K, Haug MD, Schedlowski M, Hatzinger M, Dressler D, Brand S, Holsboer-Trachslers E, Kruger TH. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*; 2012;46(5):574-581

Zolk O, Schnepf R, Muschler M, Fromm MF, Wendler O, Traxdorf M, Iro H, Zenk J. Transporter gene expression in human head and neck squamous cell carcinoma and associated epigenetic regulatory mechanisms. *Am J Pathol*; 2013;182(1):234-243

Übersichtsarbeiten

Heberlein A, Leggio L, Stichtenoth D, Hillemacher T. The treatment of alcohol and opioid dependence in pregnant women. *Curr Opin Psychiatry*; 2012;25(6):559-564

Kenna GA, Swift RM, Hillemacher T, Leggio L. The relationship of appetitive, reproductive and posterior pituitary hormones to alcoholism and craving in humans. *Neuropsychol Rev*; 2012;22(3):211-228

Ludolph AG, Roessner V, Münchau A, Müller-Vahl K. Tourette syndrome and other tic disorders in childhood, adolescence and adulthood. *Dtsch Arztebl Int*; 2012;109(48):821-288

Müller-Vahl KR. Schützt das Tourette-Syndrom vor einer tardiven Dyskinesie infolge einer Behandlung mit Antipsychotika? *Neuro aktuell*; 2012;26(212):22-24

Müller-Vahl KR. Surgical treatment of Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*; 2012;DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.09.012

Müller-Vahl KR. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol*; 2012;DOI: 10.3233/BEN-120276

Passie T, Emrich HM, Karst M, Brandt SD, Halpern JH. Mitigation of post-traumatic stress symptoms by Cannabis resin: a review of the clinical and neurobiological evidence. *Drug Test Anal*; 2012;4(7-8):649-659

Buchbeiträge, Monografien

Blanke U, Ohlmeier MD. „Hinter'm Horizont geht's weiter“ -oder: Lernen, als Erwachsener mit ADHS zu leben. In: Ohlmeier MD [Hrsg.]: ADHS bei Erwachsenen - ein Leben in Extremen: ein Praxisbuch für Therapeuten und Betroffene. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 148-153

Eckardt M. Die Semiotik von Georg Klaus. Tübingen: Stauffenburg, 2012. (Zeitschrift für Semiotik; 33,3/4)

Emrich HM. Gibt es eine „wirkliche Welt“ - Welt am Draht (Regie: Rainer Werner Fassbinder). In: Laszig P [Hrsg.]: Blade Runner, Matrix und Avatare: Psychoanalytische Betrachtungen virtueller Wesen und Welten im Film. Berlin/ Heidelberg: Springer, 2013. S. 25-39

Emrich HM. Intra- und interpersonales Selbst - Resonanzen im Gehirn. In: Bredekamp H, Lauschke M, Artega A [Hrsg.]: Bodies in action and symbolic forms zwei Seiten der Verkörperungstheorie. Berlin: Akad.-Verl, 2012. S. 289-296 (Actus et imago; 9)

Emrich HM. Neurobiologie des Glücksempfindens. Gibt es so etwas? Glück im Gehirn - Glück durch das Gehirn? In: Döring D [Hrsg.]: Vom Glück: Königsteiner Forum 2011. Frankfurt am Main: Königsteiner Forum; Societäts-Verl, 2012. S. 29-42

Emrich HM. Resonanzphänomene im Gehirn und dämonische Besetztheit. In: Gödde G, Buchholz MB [Hrsg.]: Der Besen, mit dem die Hexe fliegt: Wissenschaft und Therapeutik des Unbewussten (Bd. 2). Gießen: Psychosozial-Verl, 2012. S. 431-450 (Bibliothek der Psychoanalyse)

Emrich HM. Synästhesie und Suchbewegungen des Geistes im Kontextuellen Raum: Heilende Atmosphären. In: Heibach C [Hrsg.]: Atmosphären: Dimensionen eines diffusen Phänomens. Paderborn: Fink, 2012. S. 192-213 (HFG-Forschung)

Emrich HM. Welche Psyche hat Karl May? In: Roxin C, Schmiedt H, Vollmer H, Zeilinger J [Hrsg.]: Jahrbuch der Karl-May-Gesellschaft 2012. Husum: Hansa Verl., 2012. S. 125-135

Emrich HM. Die Bedeutung von Rainer Maria Rilkes Engelsingestalten - woher kommen Rilkes Engel? In: Nowak R [Hrsg.]: Nachhaltigkeit denken: Texte zum 2. Festival der Philosophie Hannover 2010. 1. Aufl. Münster, Westf.: Lit., 2011. S. 177-185 (Philosophie: Forschung und Wissenschaft)

Fiorillo A, Calliess IT, Giacco D. Membership in psychiatric associations: their role and importance. In: Fiorillo A, Calliess IT, Sass H [Hrsg.]: How to succeed in psychiatry: a guide to training and practice. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012. S. 311-324

Holland D, Passie T. Flashback-Phänomene als Nachwirkung von Halluzinogeneinnahme. Berlin: VVB, Verl. für Wiss. und Bildung, 2011. (Bewusstsein - Kognition - Erleben; 2)

Koch E, Müller MJ, Ziegenbein M, Machleidt W, Schouler-Ocak M, Calliess IT. Die Bedeutung eines Migrationshintergrunds für die Behandlung schwer psychisch kranker Menschen. In: Falkai P, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde [Hrsg.]: S3-Praxisleitlinie Psychosoziale Therapien bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen; S3-Praxisleitlinien in

- Psychiatrie und Psychotherapie; Psychosoziale Therapien bei Menschen mit schweren psychischen Erkrankungen. Berlin: Springer, 2012. S. 200-209
- Machleidt W, Koch E, Calliess IT, Schepker R, Ziegenbein M, Sieberer M, Salman R. Integration of Immigrants in Psychiatry and Psychotherapy. Experiences and concepts in Germany and Europe. In: Barnow S, Balkir N [Hrsg.]: Cultural variations in psychopathology: from research to practice. Boston, Mass.; Göttingen; Toronto, Ontario; Bern: Hogrefe, 2012. S. 270-282
- Müller-Vahl K, Münchau A, Rothenberger A, Roessner V, Poewe W, Kawohl W, Kägi G. Tics. In: Diener HC, Putzki N, Deutsche Gesellschaft für Neurologie Kommission Leitlinien [Hrsg.]: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5, voll. überarb. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 125-129
- Müller-Vahl K, Schöls L, Münchau A. Tics und Gilles de la Tourette-Syndrom. In: Brandt T, Diener HC, Gerloff C [Hrsg.]: Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 6, voll. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 1169-1175
- Ohlmeier M, Prox-Vagedes V. Die Suche nach dem Rausch: Substanzabhängigkeit bei ADHS. In: Ohlmeier MD, Roy M [Hrsg.]: ADHS bei Erwachsenen - ein Leben in Extremen: ein Praxisbuch für Therapeuten und Betroffene. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 91-103
- Ohlmeier MD, Emrich HM. Eine besondere Fähigkeit der ADHS: Kreativität. In: Ohlmeier MD, Roy M [Hrsg.]: ADHS bei Erwachsenen - ein Leben in Extremen: ein Praxisbuch für Therapeuten und Betroffene. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 115-126
- Reitz E, Emrich HM. Die Entdeckung des filmischen Erzählraumes. In: Bayerische Akademie der Schönen Künste [Hrsg.]: Kunst und Raum: fünf interdisziplinäre Ansätze. Göttingen: Wallstein, 2012. S. 181-224 (Kleine Bibliothek der Bayerischen Akademie der Schönen Künste)
- Roy M. Die ADHS hat viele Gesichter: Klinische Symptomatik und Diagnostik. In: Ohlmeier MD, Roy M [Hrsg.]: ADHS bei Erwachsenen - ein Leben in Extremen: ein Praxisbuch für Therapeuten und Betroffene. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 36-64
- Roy M. Eine andere Sicht der Welt: Das Asperger-Syndrom bei ADHS. In: Ohlmeier MD, Roy M [Hrsg.]: ADHS bei Erwachsenen - ein Leben in Extremen: ein Praxisbuch für Therapeuten und Betroffene. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 104-111
- Roy M. Impulse außer Kontrolle: ADHS und Forensik. In: Ohlmeier MD, Roy M [Hrsg.]: ADHS bei Erwachsenen - ein Leben in Extremen: ein Praxisbuch für Therapeuten und Betroffene. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 112-114
- Roy M. Was wir heute wissen: Ätiopathogenese und Neurobiologie der ADHS. In: Ohlmeier MD, Roy M [Hrsg.]: ADHS bei Erwachsenen - ein Leben in Extremen: ein Praxisbuch für Therapeuten und Betroffene. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 22-35
- Roy M, Blanke U, Roy H, Ohlmeier MD. Ein Leben mit der ADHS: Behandlungsverläufe und Lebensläufe. In: Ohlmeier MD, Roy M [Hrsg.]: ADHS bei Erwachsenen - ein Leben in Extremen: ein Praxisbuch für Therapeuten und Betroffene. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 148-164
- Roy M, Prox-Vagedes V., Dillo W, Ohlmeier MD Ein Blick in die Forschung: Experimentelle Untersuchungen der ADHS und weitere Ausblicke. In: Ohlmeier MD, Roy M [Hrsg.]: ADHS bei Erwachsenen - ein Leben in Extremen: ein Praxisbuch für Therapeuten und Betroffene. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 138-147
- Roy M, Zigl drum C, Dillo W. Die ADHS ist behandelbar: Therapeutische Prinzipien. In: Ohlmeier MD, Roy M [Hrsg.]: ADHS bei Erwachsenen - ein Leben in Extremen: ein Praxisbuch für Therapeuten und Betroffene. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 65-87
- Wildt Bert te. Medialisation: von der Medienabhängigkeit des Menschen. Göttingen [u.a.]: Vandenhoeck & Ruprecht, 2012.
- Ziegenbein M, Passie T. Paniksituationen und Massenphänomene. In: Adams HA, Flemming A, Hildebrand F [Hrsg.]: Kursbuch Leitender Notarzt. 9. Aufl. Berlin: Lehmanns media, 2012. S. 196-202
- Ziem A. Fußball als Leitdiskurs? Tübingen: Stauffenburg, 2012. (Zeitschrift für Semiotik; 32,3/4)

Herausgeberschaften

Debus S [Hrsg.]: Semiotische Milieuforschung in der Sozialwissenschaft. Tübingen: Stauffenburg, 2012. S. 164 S. (Zeitschrift für Semiotik; 33/1-2)

Eckardt M [Hrsg.]: Die Semiotik von Georg Klaus. Tübingen: Stauffenburg, 2012. S. S. 166-444 III. (Zeitschrift für Semiotik; 33,3/4)

Fiorillo A, Calliess IT, Sass H [Hrsg.]: How to succeed in psychiatry: a guide to training and practice. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012. S. 344 S.

Krönig FK [Hrsg.]: Medien, Zeichen, Sinn: Semiotik und Systemtheorie. Tübingen: Stauffenburg, 2010. S. 224 S (Zeitschrift für Semiotik; 32/1-2)

Ohlmeier MD, Roy M [Hrsg.]: ADHS bei Erwachsenen - ein Leben in Extremen: ein Praxisbuch für Therapeuten und Betroffene. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 194 S.: Ill., graph. Darst.

Ziem A [Hrsg.]: Fußball als Leitdiskurs? 1. Aufl. Tübingen: Stauffenburg, 2012. S. 266 S. (Zeitschrift für Semiotik; 32,3/4)

Abstracts

2012 wurden 35 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Heberlein, Annemarie (PD Dr. med.): Die Bedeutung neurotropher Wachstumsfaktoren für die Symptomatik von Suchterkrankungen.

Zhang, Yuanyuan (PD Dr. med.): Event-related potentials in major psychiatric disorders.

Promotionen

Glahn, Alexander (Dr. med.): Die Pathophysiologie der Zwangsstörung: eine strukturelle multimodale MRT-Studie.

Neunhöffer, Henrike (Dr. med.): Neuropsychologische Untersuchung zum Einfluss intravenöser Eisensubstitution auf Kognition und Lebensqualität älterer Patienten mit latentem Eisenmangel.

Schäfer, Deborah (Dr. med.): Schützt das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom vor der Entwicklung einer tardiven Dyskinesie?

Wissenschaftspreise

Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.): Wissenschaftspreis der Tourette-Gesellschaft Deutschland TGD e.V. 2012.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Frieling, Helge (Prof. Dr.): Mitglied des Editorial Boards von Datasets International; Vorstandsmitglied der DACH-Liga Homocystein e.V.; Mitglied der Ph.D.-Kommission des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften, Hannover.

Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.): „Editorial Board“-Mitglied von European Addiction Research, The Open Addiction Journal, Frontiers in Addictive Disorders, The Open Neuroendocrinology Journal. Vorstandsmitglied im Norddeutschen Suchtforschungsverbund e. V. (NSF).

Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.): 1. Vorsitzende der Deutschen Gesellschaft zur Erforschung des Tourette-Syndroms (GTS), Vizepräsidentin der Europäischen Gesellschaft zur Erforschung des Tourette-Syndroms (ESSTS), Vorstandsmitglied und 2. Vorsitzende der „Arbeitsgemeinschaft Cannabis als Medizin“ (ACM), Vorstandsmitglied in der „International Association for Cannabinoid Medicines (IACM)“, Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Tourette-Gesellschaft Deutschland (TGD) e.V.

Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr. phil.): Zweiter Vorsitzender der Deutschen Psychologischen Gesellschaft für Gesprächspsychotherapie (DPGG), Mitglied des Fachbereichs der Zeitschrift "PERSON. Internationale Zeitschrift für Personenzentrierte und Experienzielle Psychotherapie und Beratung".

Zedler, Markus (Dr. med.): Gründungs-, Vorstandmitglied, Scientific Board: Asociación Europea del estudio e investigación interdisciplinar de la sinestesia, Spanien.

Arbeitsbereich Klinische Psychologie in der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

■ Direktor: Prof. Dr. Dipl.-Psych. Uwe Hartmann

Tel.: 0511-532-2407 • E-Mail: hartmann.uwe@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/klinische_psychologie.html

Forschungsprofil

In der Forschung liegen die Schwerpunkte des Arbeitsbereichs Klinische Psychologie und Sexualmedizin vor allem in den Bereichen Sexualmedizin und -therapie. Hier wurden in einer inzwischen mehr als drei Jahrzehnte umfassenden Tradition Beiträge zu jeder der drei großen Gruppen sexueller Störungen, den sexuellen Funktionsstörungen, den Paraphilien und den Geschlechtsidentitätsstörungen, geleistet. Dabei war der Fokus auf psychologische und neurobiologische Grundlagenforschung ebenso gerichtet wie auf ein breites Spektrum klinischer Fragestellungen. Die aktuellen Schwerpunkte im Gebiet Sexualität und Paarbeziehung richten sich auf:

- Neuroendokrinologische Grundlagenforschung zur Psychobiologie normaler und gestörter sexueller Reaktionen
- Klinische Forschung zu neuen medikamentösen und psychotherapeutischen Therapiekonzepten bei sexuellen Funktionsstörungen des Mannes und der Frau sowie zu Paraphilien/Sexualdelinquenz und Störungen der Geschlechtsidentität
- Erforschung der Zusammenhänge zwischen Variablen der Paarbeziehung und der Paarsexualität inklusive der Entwicklung innovativer Therapiekonzepte.
- Forschung zur Dysregulation der sexuellen Impulssteuerung (sog. Sexsucht), vor allem im Bereich der Internetnutzung. Neben dem sexualmedizinischen Schwerpunkt hat sich vor einigen Jahren die Forschungsgruppe „Affektive Neurowissenschaften“ unter der Leitung von Prof. Dr. Tillmann Krüger und PD Dr. Axel Wollmer (Hamburg) formiert. Ziel des gemeinsamen Forschungsschwerpunktes ist die Erforschung neuropsychiatrischer Mechanismen der Regulation von Affekt und Stimmung mit einem Schwerpunkt auf bisher wenig untersuchte Aspekte wie z.B. der sogenannten „Facial Feedback“-Theorie oder dem vestibulären System. Neben grundlagenwissenschaftlichen Fragestellungen werden insbesondere auch die klinische Anwendbarkeit überprüft, so z.B. in multizentrisch durchgeführten Studie zur adjuvanten Behandlung von Botulinum-Toxin A bei depressiven Störungen (ClinicalTrials.gov NCT00934687) und anderen Krankheitsbildern.

Forschungsprojekte

Neurobiologische Grundlagen von Pädophilie und sexuellen Missbrauchsverhalten gegen Kinder“ (NeMUP-Nord, BMBF)

Gesamtziel des Vorhabens

Nach gerichtsmedizinischen Schätzungen in Deutschland werden etwa 2,8% der Jungen und 8,6% der Mädchen Opfer eines schweren sexuellen Missbrauchs (Wetzel 1997, Häuser et al. 2011). Das Verständnis der Ursachen von sexuellem Kindesmissbrauch und damit einhergehenden Störungsbildern wie Pädophilie ist jedoch rudimentär. Die durch Kindesmissbrauch entstehenden direkten und indirekten Kosten sind immens und kaum abschätzbar (Nachbetreuung der Opfer des sexuellen Missbrauchs, Inhaftierung der Täter).

Die zunehmende Bereitschaft vieler Betroffener zur Aussage haben in den vergangenen Jahren zu einer intensiven öffentlichen Auseinandersetzung mit dieser Problematik geführt.

Die Bundesregierung hat daraufhin am 24. März 2010 die Einrichtung eines „Runden Tisches“ zum Thema "Sexueller

Kindesmissbrauch in Abhängigkeits- und Machtverhältnissen in privaten und öffentlichen Einrichtungen im familiären Bereich" beschlossen mit dem Ziel, der gemeinsamen Verantwortung für einen verbesserten Schutz von Kindern und Jugendlichen vor sexualisierter Gewalt gerecht zu werden. (<http://www.bmbf.de/foerderungen/15229.php>). Ein Ergebnis des Runden Tisches ist die Förderung von Forschungsverbänden zu Verhaltensstörungen im Zusammenhang mit Gewalt, Vernachlässigung, Misshandlung und Missbrauch in Kindheit und Jugend durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

Der vom BMBF geförderte Forschungsverbund NEMUP zielt darauf ab, die Grundlagen von Pädophilie und sexuellen Kindesmissbrauch zu untersuchen. Hierzu werden pädophile und nicht-pädophile Kindesmissbraucher mit pädophilen und nicht-pädophilen Männern verglichen, die keinen sexuellen Kindesmissbrauch begangen haben. Untersucht werden psychologische, neuropsychologische, endokrinologische, (epi-)genetische, hirnstrukturelle und hirnfunktionelle Marker. Im Teilprojekt in Hannover werden zudem Rezeptorprofile des serotonergen und dopaminergen Transmittersystems des zentralen Nervensystems mit der Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT) ermittelt, um zu klären, ob es bei Pädophilie und/oder Kindesmissbrauch zu Veränderungen der Funktionalität dieser Neurotransmittersysteme kommt. Anhand der gewonnenen Erkenntnisse sollen nicht nur das Grundlagenverständnis erweitert, sondern auch diagnostische Methoden und therapeutische Strategien evaluiert und verbessert werden.

Bezug des Vorhabens zu den förderpolitischen Zielen

Durch die oben genannten Ziele leistet der Verbund NEMUP einen direkten Beitrag zu den förderpolitischen Zielen „Untersuchungen von biologischen, psychischen und psychosozialen Ursachen von Gewalt, Vernachlässigung, Misshandlung und Missbrauch in Kindheit und Jugend“ sowie „Untersuchungen zu Ursachen, Prävention, Diagnostik, Therapie und Verlauf sexueller Präferenz- und/oder Verhaltensstörungen sowie von Persönlichkeitsentwicklungen, die zur Gewaltausübung gegenüber Kindern und Jugendlichen prädisponieren“.

Wissenschaftliche Arbeitsziele des Vorhabens

- Untersuchung von Ursachen und Korrelaten von Pädophilie und sexuellem Kindesmissbrauch: Der Forschungsverbund zielt auf die Identifikation psychologischer und neurobiologischer Marker sowie biografischer Ereignisse, die mit Pädophilie und sexuellem Missbrauchsverhalten gegen Kinder assoziiert sind und ihnen ggf. prädisponierend zugrunde liegen. Auf diese Weise soll nicht nur das Verständnis dieser Untersuchungsgruppen verbessert werden, sondern auch objektive Marker für die Prädiktion von Missbrauch bzw. klinischen Diagnosen gewonnen werden.
- Verbesserung diagnostischer Methoden: Der Verbund wird die Güte einer automatischen Klassifizierung von pädophilen und nicht-pädophilen Probanden anhand hämodynamischer Hirnreaktionen in einer großen Stichprobe überprüfen. Damit stünde ein objektives Verfahren zur Diagnostik der pädophilen Sexualpräferenz zur Verfügung, das nicht den Einschränkungen bisheriger Selbstauskunftverfahren und invasiver psychophysiologischer Methoden unterliegt. Frühes Screening, Diagnose und Intervention: Dieser Forschungsansatz erlaubt erstmals eine Differenzierung zwischen sexuellem Kindesmissbrauch und Pädophilie. Während die therapeutische Prävention von sexuellem Kindesmissbrauch bisher nur auf Forschung an bereits straffällig gewordenen pädophilen Männern beruht, können durch den Einbezug von Männern, die keine Übergriffe begangen haben, Erkenntnisse gewonnen werden, die dabei helfen, Therapieangebote weiter zu differenzieren.
- Untersuchung neuronaler Grundlagen und Effekte psychotherapeutischer Interventionen: Der Verbund will einen Beitrag zur Differenzierung von Therapiemethoden und der differentiellen Vorhersage von Therapieerfolg leisten. Grundlage stellen hirnfunktionelle und psychologische Untersuchungen vor und nach therapeutischen Interventionen dar.
- Molekulare Bildgebung von Transmittersystemen bei Pädophilie und Kindesmissbrauch: Im Teilprojekt in Hannover sollen Veränderungen in Neutransmittersystemen untersucht werden, die für Impulssteuerung und motivationales

Verhalten von Bedeutung sind. Ergebnisse dieser Untersuchungen können Implikationen für psychopharmakologische und psychotherapeutische Behandlungsansätze haben.

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Beier, Klaus (Prof. Dr. Dr.) Walter, Martin (PD Dr. med.) Schiffer, Boris (Prof. Dr.) Ponseti, Jorge (PD Dr.) Walter, Henrik (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Neuronale und neurokognitive Dysfunktionen bei deviantem Sexualverhalten

■ Projektleitung: Schiffer, Boris (Dr. Dipl.-Psych.), Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schiffer, Boris (Dr. Dipl.-Psych.), Rheinische Kliniken Essen; Förderung: DFG

Clostridium botulinum Typ A Neurotoxinkomplex zur Behandlung von affektiven Erkrankungen: Mechanismen und klinische Anwendung

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel;; Förderung: Gottfried und Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung, Basel, Schweiz

Modulation menschlichen Sexual- und Sozialverhaltens durch intranasale Neuropeptid-Gaben

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Förderung: Grant for Medical Research of the European Society of Sexual Medicine

Effekte akuter Prolaktinmanipulation auf sexuelle Appetenz und Funktion bei Frauen

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.)

Exzessives sexuelles Verhalten („Sexsucht“) und assoziierte psychische Faktoren und Persönlichkeitsakzentuierung bei Männern und Frauen

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr.)

fMRT - Eye-tracking und kognitive Konfliktverarbeitung bei Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Wittfoth, Matthias (Dr. Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie MHH; Förderung: HiLF MHH

Online-Studien zur Erforschung des Gefühls sexueller Befriedigung durch Geschlechtsverkehr und Masturbation bei Frauen und Männern sowie zum Zusammenhang zu Parametern des sexuellen Verlangens

■ Projektleitung: Philippsohn, Susanne (Dr. med.)

Originalpublikationen

Frei-Lanter C. M., Vavricka S. R., Kruger T. H., Tutuian R., Geier A., Bauerfeind P., Krones T., Fried M., Frei P. Endoscopy for repeatedly ingested sharp foreign bodies in patients with borderline personality disorder: an international survey. *Eur.J.Gastroenterol. Hepatol.*; 2012;24(7):793-797

Hartmann U. H.. Words of wisdom. Re: Psychoaffective differences between sexually functional and dysfunctional men in response to a sexual experience. *Eur.Urol.*; 2012;62(5):929-931

Krüger T. H., Leeners B., Naegeli E., Schmidlin S., Schedlowski M., Hartmann U., Egli M.. Prolactin secretory rhythm in women:

immediate and long-term alterations after sexual contact. *Hum. Reprod.*; 2012;27(4):1139-1143

Philippsohn S., Krüger T. H.. Persistent genital arousal disorder: successful treatment with duloxetine and pregabalin in two cases. *J.Sex.Med.*; 2012;9(1):213-217

Winter L., Krüger T. H., Laurens J., Engler H., Schedlowski M., Straumann D., Wollmer M. A.. Vestibular stimulation on a motion-simulator impacts on mood States. *Front.Psychol.*; 2012;3:499

Wollmer M. A., de Boer C., Kalak N., Beck J., Götz T., Schmidt T., Hodzic M., Bayer U., Kollmann T., Kollwe K., Sönmez D., Duntsch K., Haug M. D., Schedlowski M., Hatzinger M., Dressler D., Brand S., Holsboer-Trachsler E., Kruger T. H.. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J.Psychiatr.Res.*; 2012;46(5):574-581

Wollmer M. A., Krüger T.. Mit Botulinumtoxin die Stimmung aufhellen? Der Depression die Stirn bieten. *Pro & Kontra Debatte. Neurologe und Psychiater*; 2012;13(10):16-17

Buchbeiträge, Monografien

Philippsohn S.. Sexuell befriedigt durch Geschlechtsverkehr oder Masturbation - Fühlt sich beides gleich an?. In: Dorn A., Kimmich-Laux D., Richter-Appelt H., Rauchfuß M. [Hrsg.]: *Die Psyche im Spiegel der Hormone. Beiträge der 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V.* 2011.. Frankfurt am Main: Mabuse-Verlag, 2012. S. 263-274

Abstracts

2012 wurden 2 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hartmann, Uwe (Prof. Dr. Dipl.-Psych.): Präsident der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft (DGSMTW); Fachgutachter für zahlreiche nationale und internationale wissenschaftliche Journals; Mitglied des Editorial Board des „International Journal of Transgenderism“.

Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.): Beiratsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft (DGSMTW); Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften und Drittmittelgebern.

Wittfoth, Matthias (Dr. Dipl.-Psych.): Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften.

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

■ Direktor: Prof. Dr. Martina de Zwaan

Tel.: 0511/532-6570 • E-Mail: dezwaan.martina@mh-hannover.de • www.mhh.de/psychosomatik.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie verfolgt Forschungsprojekte in den Bereichen Essstörungen, Adipositas, Verhaltensmedizin sowie substanz-ungebundene Süchte.

Im Bereich der Essstörungen- und Adipositasforschung ist die Klinik an mehreren vom BMBF geförderten multizentrischen Studien beteiligt. Hierzu zählen vor allem Studien des „Forschungsverbundes zur Psychotherapie der Essstörungen (EDNET)“. Die Studienleitung für die in diesem Rahmen geförderte INTERBED-Studie liegt bei der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der MHH. Dabei handelt es sich um eine multizentrische Studie zur Behandlung der Binge-Eating-Störung, der in der Allgemeinbevölkerung häufigsten Essstörung. Ziel der Studie ist es, eine Internetbasierte angeleitete Selbsthilfe mit einer individuellen Psychotherapie zu vergleichen. Nachdem die Behandlungsphase 2012 abgeschlossen werden konnte, finden derzeit die 6-Monats-Katamnesen statt. 2012 wurden vom BMBF zusätzliche Mittel für eine Langzeit-Katamnese von 1,5 Jahren bewilligt. Zudem ist die Klinik im Rahmen des Kompetenznetzes Adipositas verantwortlich für das vom BMBF geförderte Deutsche Gewichtskontrollregister (DGKR). Dieses Register hat zum Ziel, über Verlaufserhebungen psychosoziale Faktoren für eine Gewichtsstabilisierung nach erfolgreicher Gewichtsreduktion zu identifizieren. Darauf aufbauend sollen wirksame Interventionen zum Gewichtserhalt entwickelt werden. Aktuell erfolgt die mittlerweile dritte longitudinale Erhebung. Weitere wissenschaftliche Projekte befassen sich mit psychosomatischen Aspekten bei Adipositaschirurgie. Dazu werden extrem adipöse Patienten untersucht, die sich einer bariatrisch-chirurgischen Maßnahme unterziehen. Von besonderem Interesse sind dabei impulsive Verhaltensweisen, einschließlich ADHS im Erwachsenenalter, sowie kognitive Funktionen und körperliche Alltagsaktivität vor und nach Operation.

Im Bereich der Verhaltensmedizin wurden verschiedene multizentrische Projekte fortgeführt, welche die Wirksamkeit neuer Psychotherapieverfahren zur Verbesserung der Krankheitsbewältigung sowie psychischer Komorbidität bei chronischen körperlichen Erkrankungen überprüft haben. Dazu gehören ein mittlerweile abgeschlossenes BMBF-gefördertes Projekt zur Bewältigung eines subakuten Tinnitus (detaillierte Beschreibung s.u.) sowie eine DFG-geförderte Multicenterstudie zur Wirksamkeit gruppenpsychotherapeutischer Interventionen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung („A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease - SPIRR-CAD“). Weiterhin wurde ein von der Niedersächsischen Krebsgesellschaft gefördertes und in Kooperation mit der Klinik für Rehabilitationsmedizin (Prof. Gutenbrunner) und der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Prof. Hillemanns) durchgeführtes ambulantes Rehabilitationsprogramm für Brustkrebspatientinnen abgeschlossen.

Ein neuer Forschungsbereich der Klinik beschäftigt sich mit substanz-ungebundenen Süchten. Hier wurde ein Schwerpunkt zu pathologischem Kaufen (Kaufsucht) etabliert. Neben der Entwicklung von differentiellen Psychotherapiekonzepten liegt ein wichtiger Fokus auf der Untersuchung von Variablen, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Kaufsucht beitragen, z.B. Entscheidungsverhalten bei kaufsüchtigen Konsumenten, impulsive Verhaltensweisen, zwanghaftes Horten und materielle Werteorientierung. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt zum Thema exzessives Sporttreiben befindet sich im Aufbau. Diese wissenschaftlichen Aktivitäten werden innerhalb des von den Kliniken für Psychiatrie und Psychosomatik gemeinsam geleiteten Center for Addiction Research (CARE) mit den Projekten anderer Suchtforschungsgruppen vernetzt.

Forschungsprojekte

Medienbasierte Schulung vs. Face-to-Face-Gruppenschulung bei akutem und subakutem Tinnitus: eine 4-armige, randomisiert-kontrollierte Multicenter-Studie

Einleitung

Subjektiver Tinnitus (ein Ohrgeräusch ohne äußere Schallquelle) neigt zur Chronifizierung und erfordert eine aktive Bewältigung der Erkrankung, die in ca. 5-20% der Fälle in den ersten 2 Jahren nicht gelingt. In diesem Fall spricht man von einem dekompensierten Tinnitus, der mit einer stark eingeschränkten Lebensqualität bis hin zur Erwerbsunfähigkeit und der Ausbildung einer Depression einhergeht, was wiederum erhebliche Krankheitskosten verursachen kann.

Während der chronische Tinnitus aus psychosomatischer Sicht als gut untersucht gelten kann und bereits manualisierte Behandlungsprogramme vorwiegend kognitiv-behavioraler Prägung sowohl ambulant als auch stationär verfügbar sind, wurden die psychotherapeutischen Einflussmöglichkeiten auf den akuten und subakuten Tinnitus vergleichsweise wenig erforscht. Das Forschungsprojekt befasst sich mit der Frage, ob es zur Sekundärprävention eines akuten und subakuten Tinnitus einer evaluierten intensiven Therpiemaßnahme bedarf oder ob eine Minimalintervention, auch als medienbasiertes Verfahren, ausreichend ist.

Methodik

In zwei Studienzentren (MHH, Universität Göttingen) wurden insgesamt 304 Patienten mit einer Krankheitsdauer von 2 bis 26 Wochen über klinische Zuweisungen und Selbstzuweisung, Zeitungsannoncen und andere Informationswege rekrutiert und randomisiert. Weitere 269 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien, die u.a. einen eigenen Zugang zum Internet umfassten, nicht oder gaben die Eingangsfragebögen nicht zurück. Die Teilnehmer waren im Mittel 48,5 (+/-12,8) Jahre alt, 54,6% waren Männer. Primäres Outcome-Kriterium war die Tinnitusbelastung im Tinnitus-Fragebogen (TF).

Die Teilnehmer wurden auf folgende 4 Behandlungsbedingungen randomisiert: zwei medienbasierte Bedingungen (Internettraining oder eine Broschüre als Bibliothherapie), eine Face-to-Face-Bedingung (Gruppentraining) und eine Placebobedingung (Informationsbroschüre). Die drei aktiven Behandlungsbedingungen umfassten jeweils 9 Themenbereiche. Neben der Vermittlung von Informationen zur Physiologie und Ätiologie des Tinnitus lag ein Schwerpunkt auf kognitiven und bewältigungsrelevanten Strategien und Übungen. So befassten sich einzelne Module z. B. mit den Themen Stressmanagement, Auswege aus gedanklichen Teufelskreisen oder der Bedeutung dysfunktionaler und katastrophisierender Gedanken. (siehe Abbildung 1)

Die Teilnehmer der Bibliothherapie erhielten die Informationen und Übungen im Rahmen einer 67-seitigen Broschüre incl. einer CD mit Entspannungsübungen. Die Teilnehmer der Internetbedingung erhielten einen Zugangscode zum Programm, in dem alle Inhalte z.T. leicht animiert und mit sinnvollen Sprungmöglichkeiten als Web-Seiten programmiert waren. In den medienbasierten Bedingungen gab es keinerlei therapeutischen oder persönlichen Kontakt, die Dauer und der Zugang zum Trainingsportal war auf 3 Monate beschränkt. Im Rahmen der Gruppenbedingung wurden die Inhalte in 4 jeweils 2-stündigen Gruppensitzungen mit max. 12 Teilnehmern vermittelt. Hier waren Rückfragen und Diskussion erwünscht. Die Teilnehmer der Kontrollbedingung erhielten ausschließlich eine 11-seitige Broschüre mit Informationen zum morphologischen und funktionalen Aufbau des auditorischen Systems, jedoch ohne Informationen zur Verbesserung der Selbstmanagementkompetenz oder konkrete Behandlungsempfehlungen.

Tinnitus Support

Home Trainingsprogramm über uns Links Kontakt

Trainingsprogramm > Modulübersicht > Module > Modul 3: Hörvorgang und Tinnituswahrnehmung

Entstehung von Ohrgeräuschen

Nachdem Sie nun etwas zum Hörprozess erfahren haben, möchten wir nun auf die zu Beginn von Modul 3 gestellte Frage eingehen: Wie kommt es, dass man ein Geräusch hört, dass es 'gar nicht gibt'?

Eine Erklärung für die Entstehung von Ohrgeräuschen besagt, dass es durch eine **Schädigung der Haarzellen** zu einer Veränderung der sogenannten **Spontanaktivität** kommt. Die zerstörten Haarzellen können nicht mehr durch Außengeräusche erregt werden und liefern daher keine Informationen mehr an das Gehirn weiter.

Die veränderte Spontanaktivität und das Ausbleiben der Impulse durch externe Geräusche werden vom Gehirn als Geräusch oder Ton gedeutet, obwohl gar kein Außengeräusch vorhanden ist.

Entstehung von Tinnitus

- Schädigung der Haarzellen in der Cochlea
- ↓
- Veränderung der Spontanaktivität & fehlende Wahrnehmung einzelner Geräusche/Frequenzen
- ↓
- "Fehlerhafte" Interpretation der weitergeleiteten Nervenimpulse durch das Gehirn
- ↓
- Wahrnehmung von Ohrgeräuschen (Tinnitus)

Tinnitus Support

Home Trainingsprogramm über uns Links Kontakt

Trainingsprogramm > Modulübersicht > Module > Modul 7: Gedanken und Bewertungen

Modul 7: Gedanken und Bewertungen

Wenn Sie noch einmal an das Teufelskreismodell zurückdenken, dann haben Sie bereits gelernt, dass neben der Aufmerksamkeit die gedankliche und gefühlsmäßige Bewertung des Tinnitus eine wichtige Rolle beim Tinnitus-Erleben spielt. Ist die Aufmerksamkeit erst auf den Tinnitus gelenkt, so führen negative Gedanken und Bewertungen zu negativen Gefühlen und in der Folge zu einer Verstärkung der Tinnitusbelastung. Aufmerksamkeitsprozesse und Gedanken stehen also in einem engen Zusammenhang und können dazu führen, dass Tinnitus eine erhebliche Belastung für Sie wird. Zur Auffrischung haben wir Ihnen hier den Beispielteufelskreis von oben noch einmal abgebildet.

```

    graph TD
      Situation("Situation  
im Bett liegen, einschlafen wollen,  
ruhige Umgebung") --> Beeinträchtigung("Beeinträchtigung  
nicht einschlafen können")
      Situation --> Aufmerksamkeitslenkung("Aufmerksamkeitslenkung  
auf den Tinnitus  
(verstärkte Tinnituswahrnehmung)")
      Aufmerksamkeitslenkung --> NegativeBewertung("Negative Bewertung  
1. Der Tinnitus stört mich  
2. Wegen des Tinnitus kann ich nicht einschlafen.  
3. Wenn ich jetzt nicht schlafe, bin ich morgen nicht leistungsfähig.")
      NegativeBewertung --> StarkeReaktion("Starke gefühlsmäßige Reaktion  
Ärger, Wut  
Angst, Verzweiflung  
Hilfslosigkeitsgefühle  
Anspannung")
      StarkeReaktion --> Beeinträchtigung
  
```

Abb. 1a u. 1b: Beispiele für die Inhalte des Online-Trainingsprogramms "Tinnitus Support" zur Förderung der Anpassung an einen akuten und subakuten Tinnitus. Das Programm ist z.Zt. nicht aktiv, wird aber über Online-Portale bei Krankenkassen in die Regelversorgung überführt werden.

Ergebnisse

Intention-to-treat-Analysen zeigen für alle drei aktiven Behandlungsarme im Vergleich zur Kontrollbedingung und bei Kontrolle für die Eingangswerte eine signifikante Reduktion der Tinnitusbelastung beim Follow-up (T2; $p < 0,05$). Für den Post-Treatment Zeitpunkt (T1) trifft dies nur für die Gruppen- und die Internetbedingung zu. Die Completer-Analysen zeichnen ein ähnliches Bild mit leichten Vorteilen der Gruppenbedingung. Die Untersuchung der Veränderungen beim Sekundärkriterium 'Depressivität' zeigt eine signifikante Reduktion für die Gruppenbedingung. Sekundäranalysen der resultierenden Effektstärken und des 'Reliable Change Index' bestätigen das Bild.

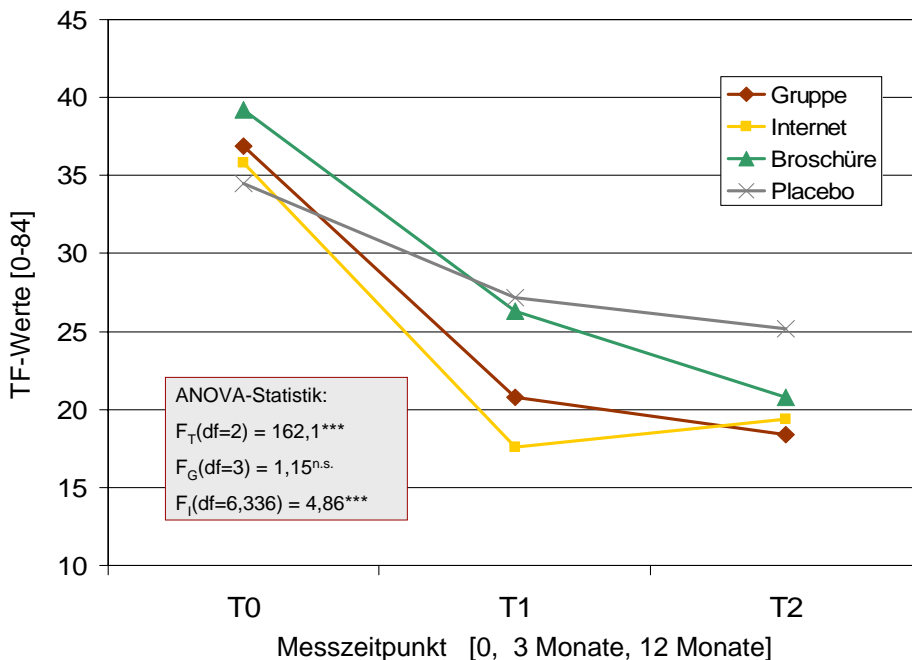


Abb. 2: Mittelwertsverlauf der Tinnitusbelastung (Tinnitus-Fragebogen, TF) abhängig vom Behandlungsarm. (Completeranalyse, ANOVA: F_T =Effekt des Faktors Zeit/Behandlung, F_G =Overall-Effekt der Gruppenzugehörigkeit, F_I =Differenzieller Interaktionseffekt der Gruppenzugehörigkeit über die Zeit; *** $p < 0,001$)

Als Nebenergebnisse finden sich gute Zufriedenheitswerte mit den aktiven Behandlungen, insbesondere mit dem Gruppen- und dem Internetangebot, aber auch eine hohe Abbrecherquote (Kriterium: $< 50\%$ Teilnahme) von 33,8% (Gruppe) bis 44,3% (Internet). Interessant erscheint, dass es in der Internetbedingung besonders viele Abbrecher beim Übergang des informativen Teils des Programms zum mehr aktiven/übenden Teil gibt. Die gesundheitsökonomischen Analysen bestätigten höhere Kosten bei subjektiv stärker belasteten Patienten und eine Tendenz für geringere direkte und indirekte Krankheitskosten nach der Internet- oder Gruppenintervention (wenn nachfolgende Reha-Behandlungen unberücksichtigt bleiben), konnten aber keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen feststellen.

Diskussion

Unsere Ergebnisse liefern erste Evidenz dafür, dass eine zeitlich stark begrenzte Kurzintervention mit primär psychoedukativen und kognitiv-verhaltenstherapeutischen Inhalten bei akut und subakut Erkrankten geeignet ist, die Anpassung an den Tinnitus zu fördern und sekundäre Krankheitsfolgen zurück zu drängen. Weiterhin wurde für diese Patientengruppe erstmals gezeigt, dass eine wirksame Sekundärprävention auch mit medienbasierten Verfahren und insbesondere auch mit einem internetbasierten Angebot erreichbar ist. Ein medienbasiertes Angebot erscheint im Bereich der psychosomatischen Tinnitusbehandlung besonders passend, da Aspekte der Schulung und der Psychoedukation einen wesentlichen Teil eines solchen Programms ausmachen und sich diese Schulungsformen bekannterweise gut für Formen des E-Learning eignen. Eine entsprechend gute Akzeptanz bei den Patienten spiegelte sich entsprechend sowohl in den Logon-Nutzungsdaten als auch in der Patientenzufriedenheit wider. Die relativ hohen Abbrecherquoten in allen drei Bedingungen stellen einerseits eine bedenkenswerte Beschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse dar, sind andererseits aber von vergleichbaren Krankheitsbildern und insbesondere auch aus anderen Tinnitus-Studien bekannt und dürften durch eine forschungsbedingt breite Indikation bedingt sein. Nach Abschluss des Projekts soll das Angebot über die Portale verschiedener Krankenkassen als Regelangebot verfügbar gemacht werden.

■ Projektleitung: in der MHH: Jäger, B. (PD Dr. rer. nat.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie; das Projekt wurde unter dem Titel "Sekundärprävention einer Anpassungsstörung bei anhaltendem Tinnitus" als multizentrische Studie zusammen mit der Klinischen Psychologie der Universität Göttingen (Leiterin: Kröner-Herwig, B. (Prof. Dr. phil.)) durchgeführt; Kooperationspartner: Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde der MHH (Direktor: Lenarz, T. (Prof. Dr. med.)), Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (Krauth, C. (PD Dr.)); Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Forschungsverbund zur Psychotherapie der Essstörungen (EDNET), Sprecherin: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Ambulante psychodynamische Fokalthherapie, kognitiv-behaviorale Therapie und „treatment as usual“ bei erwachsenen Patientinnen mit Anorexia nervosa (ANTOP)

■ Projektleitung: Zipfel, Stephan (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Tübingen; Herzog, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Heidelberg; de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Universitäten Tübingen, Heidelberg, Freiburg, TU München, Hamburg, Erlangen-Nürnberg, Essen, Münster, Ulm, Bochum, Hannover; Förderung: BMBF

Ambulante internet-basierte angeleitete Selbsthilfe versus ambulante Einzeltherapie in der Behandlung übergewichtiger und adipöser Patientinnen und Patienten mit Binge-Eating-Störung (INTERBED)

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Hilbert, Anja (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsklinik Leipzig; Kooperationspartner: Universitäten Tübingen, Heidelberg, Freiburg, Fribourg/CH, Erlangen-Nürnberg, Bochum, Leipzig, Hannover; Förderung: BMBF

Kompetenznetz Adipositas, das Deutsche Gewichtskontrollregister (DGKR)

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Förderung: BMBF

Die psychosomatische Elternambulanz

■ Projektleitung: Jäger, Burkard. (PD Dr. rer. nat.), Angelovski, Angela (Dr. rer. biol. hum.), Eberl-Kollmeier, Mareike (Dr. med.), Stephan, Michael (Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Förderung: Nds. Ministerium

für Frauen, Gesundheit und Soziales

Bedingungen der Tragehäufigkeit und des Nutzens einer Noiserversorgung bei chronischem Tinnitus

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr. rer. nat.); Mitarbeiter: Magdu, Nora, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Lesinski-Schiedat, Anke (Prof. Dr. med.), Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, MHH; AOK Niedersachsen; Förderung: AOK Niedersachsen

SPIRR-CAD - A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease

■ Projektleitung: Herrmann-Lingen, Christoph (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen; Albus, Christian (PD Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der Universitätsklinik Köln; Waller, Christiane (PD Dr. med.), Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Universitätsklinikum Ulm; Schwandt, Barbara (Dr. rer. biol. hum.), Repenning, Cornelia (Dr. rer. nat.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Universitäten Heidelberg, Berlin und Freiburg; TU München, Mainz und Dresden; Städtisches Klinikum Nürnberg; Förderung: DFG

Bewegen und Entspannen - Impulse für mehr Lebensqualität nach Brustkrebs Erkrankung

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Klinik für Rehabilitationsmedizin, MHH; Kooperationspartner: Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr. med.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH; Holthausen-Markou, Sophia (Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Förderung: Susan G. KOMEN e.V.

Kompetenznetz Adipositas, „Seed Money“: Exekutivfunktionen und körperliche Aktivität bei Adipositas (EXEF-KA)

■ Projektleitung: Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.), Bartsch, Merle (M. sc. Psych.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Marschollek, Michael (Prof. Dr. med. Dr. ing.), Peter L. Reichertz Inst. für Medizinische Informatik, MHH; Köhler, Hinrich (Dr. med.), Chirurgische Klinik, Herzogin-Elisabeth-Hospital Braunschweig; Förderung: BMBF

Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Erwachsenenalter und Übergewicht/Adipositas und dem Erfolg von Gewichtsreduktionsprogrammen

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Andreas van Egmond-Fröhlich (Dr. med.), SMZ-Ost Donauespital, Wien

Entwicklung von Screening-geeigneten Fragebögen (HSRI, HaReF, MiBS) zur Therapieplanung

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr. rer. nat.), Henniger, Stefan (Dr. med.), Jasper, Stefanie (Dr. rer. biol. hum.), de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Sack, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; Schmid-Ott, Gerhard (Prof. Dr. med.), Abt. Psychosomatik der Berolina Klinik, Löhne bei Bad Oeynhausen

Das ‚Night Eating Syndrom‘ - Einfluss auf die Blutzuckereinstellung; Validierung eines Fragebogens und Prävalenzschätzung in einem großen Kollektiv diabeteskranker Patienten

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr. rer. nat.), Mitarbeiter: Schwandt, Barbara (Dr. rer. biol. hum.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH

Hannoversche Register-Studie zu Trauma, Ressourcen und Epigenetik im Verlauf psychotherapeutisch/psychosomatischer Behandlung HaReS - TREP

■ Projektleitung: Henniger, Stefan (Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, MHH

Exekutivfunktionen bei Personen mit pathologischem Kaufen

■ Projektleitung: Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.), Voth, Eva (StrucMed Doktorandin), Selle, Janine (M. sc. Psych.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Brand, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Duisburg-Essen

Originalpublikationen

- Aigner M, Treasure J, Kaye W, Kasper S, WFSBP Task Force On Eating Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry*; 2011;12(6):400-443
- Böhm D, Stock Gissendanner S, Bangemann K, Snitjer I, Werfel T, Weyergraf A, Schulz W, Jäger B, Schmid-Ott G. Perceived relationships between severity of psoriasis symptoms, gender, stigmatization and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 2013;27(2):220-226
- Calliess Iris Tatjana, Bauer Susanne, Behrens Katharina. Kultur-dynamisches Modell der bikulturellen Identität. *Psychotherapeut*; 2012;57(1):36-41
- Claes L, Hart TA, Smits D, Van den Eynde F, Mueller A, Mitchell JE. Validation of the social appearance anxiety scale in female eating disorder patients. *Eur Eat Disord Rev*; 2012;20(5):406-409
- Claes L, Müller A, Norre J, Van Assche L, Wonderlich S, Mitchell JE. The relationship among compulsive buying, compulsive internet use and temperament in a sample of female patients with eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*; 2012;20(2):126-131
- de Zwaan M. Könnten operative Eingriffe die Psychopathologie langfristig besser beeinflussen als evidenzbasierte Psychotherapie? Pro und Contra bariatrischer Chirurgie in der Adipositasbehandlung. *Verhaltenstherapie*; 2012;22(3):199-203
- de Zwaan M, Gruss B, Müller A, Graap H, Martin A, Glaesmer H, Hilbert A, Philipsen A. The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 2012;262(1):79-86
- de Zwaan M, Mösch P, Sinzinger H, Stresing K, Oberhof P, Kohl C, Schilke C, Müller A. Der Zusammenhang zwischen psychologischen Betreuungsbedarf, Wunsch nach Unterstützung und tatsächlicher Behandlung bei Krebspatientinnen und -patienten. *Neuropsychiatr*; 2012;26(4):152-158
- Frieling H, Fischer J, Wilhelm J, Engelhorn T, Bleich S, Hillemacher T, Dörfler A, Kornhuber J, de Zwaan M, Peschel T. Microstructural abnormalities of the posterior thalamic radiation and the mediodorsal thalamic nuclei in females with anorexia nervosa-a voxel based diffusion tensor imaging (DTI) study. *J Psychiatr Res*; 2012;46(9):1237-1242
- Gomez-Peresmitré G, Jäger B, Pineda García G, Platas Acevedo S. Comparing Body Image and Risky Eating Behavior between Mexican and German Women. *Mex J Eating Dis*; 2012;3(1):19-28
- Gruss B, Mueller A, Horbach T, Martin A, de Zwaan M. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a prebariatric surgery sample. *Eur Eat Disord Rev*; 2012;20(1):e103-7
- Herpertz-Dahlmann B, de Zwaan M. Essstörungen: neue Erkenntnisse für Diagnostik und Therapie. *Nervenarzt*; 2011;82(9):1091-1092
- Hilbert A, Brähler E, de Zwaan M. Störungen im Essverhalten in der deutschen Bevölkerung. *Psychother Psychosom Med Psychol*; 2012;62(3-4):139-141
- Hilbert A, de Zwaan M, Braehler E. How frequent are eating disturbance in the population? Norms of the eating disorder examination-questionnaire. *PLoS One*; 2012;7(1):e29125
- Jäger B, Schmid-Ott G, Ernst G, Dölle-Lange E, Sack M. Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zu Ich-Funktionen und zur Selbstregulationsfähigkeit (Hannover-Selbstregulations-Inventar, HSRI). *Fortschr Neurol Psychiatr*; 2012;80(6):336-343
- Kollei I, Brunhoeber S, Rauh E, de Zwaan M, Martin A. Body image, emotions and thought control strategies in body dysmorphic disorder compared to eating disorders and healthy controls. *J Psychosom Res*; 2012;72(4):321-327
- Kollei I, Schieber K, de Zwaan M, Svitak M, Martin A. Body dysmorphic disorder and nonweight-related body image concerns in individuals with eating disorders. *Int J Eat Disord*; 2013;46(1):52-59
- Krille S, Müller A, Steinmann C, Reingruber B, Weber P, Martin A. Self- and social perception of physical appearance in chest wall deformity. *Body Image*; 2012;9(2):246-252
- Marino JM, Ertelt TW, Lancaster K, Steffen K, Peterson L, de Zwaan M, Mitchell JE. The emergence of eating pathology after bariatric surgery: a rare outcome with important clinical implications. *Int J Eat Disord*; 2012;45(2):179-184
- Mayr A, Gefeller O, Prokosch HU, Pirkl A, Fröhlich A, de Zwaan M. Web-based data collection yielded an additional response bias-but had no direct effect on outcome scales. *J Clin Epidemiol*; 2012;65(9):970-977
- Müller A, Claes L, Smits D, Gefeller O, Hilbert A, Herberg A, Müller V, Hofmeister D, de Zwaan M. Validation of the German Version of the Exercise Dependence Scale. *Eur J Psychol Assess*; 2012;DOI: 10.1027/1015-5759/a000144
- Müller A. Kaufsucht. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 2012;80(6):348-54; Quiz 355
- Müller A, Claes L, Mitchell JE, Fischer J, Horbach T, de Zwaan M. Binge eating and temperament in morbidly obese prebariatric surgery patients. *Eur Eat Disord Rev*; 2012;20(1):e91-5

- Müller A, Mitchell JE, Crosby RD, Cao L, Johnson J, Claes L, de Zwaan M. Mood states preceding and following compulsive buying episodes: an ecological momentary assessment study. *Psychiatry Res*; 2012;200(2-3):575-580
- Nyenhuis N, Zastrutski S, Jäger B, Kröner-Herwig B. An Internet-Based Cognitive-Behavioural Training for Acute Tinnitus: Secondary Analysis of Acceptance in Terms of Satisfaction, Trial Attrition and Non-usage Attrition. *Cogn Behav Ther*; 2012;DOI: 10.1080/16506073.2012.724081
- Nyenhuis N, Zastrutski S, Weise C, Jäger B, Kröner-Herwig B. The Efficacy of Minimal Contact Interventions for Acute Tinnitus: A Randomised Controlled Study. *Cogn Behav Ther*; 2012;DOI: 10.1080/16506073.2012.655305
- Prinz P, Hertrich K, Hirschfelder U, de Zwaan M. Burnout, Depression und Depersonalisation - Psychologische Faktoren und Bewältigungsstrategien bei Studierenden der Zahn- und Humanmedizin. *GMS Z Med Ausbild*; 2012;29(1):Doc10
- Schmidt F, Körber S, de Zwaan M, Müller A. Impulse control disorders in obese patients. *Eur Eat Disord Rev*; 2012;20(3):e144-7
- Schroeder M, Eberlein C, de Zwaan M, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H. Lower levels of cannabinoid 1 receptor mRNA in female eating disorder patients: Association with wrist cutting as impulsive self-injurious behavior. *Psychoneuroendocrinology*; 2012;37(12):2032-2036
- Schroeder S, Achenbach S, Körber S, Nowy K, de Zwaan M, Martin A. Cognitive-perceptual factors in noncardiac chest pain and cardiac chest pain. *Psychosom Med*; 2012;74(8):861-868
- Schwandt B, de Zwaan M, Jäger B. Komorbidität von Diabetes mellitus Typ 2 und Night Eating. *Psychother Psychosom Med Psychol*; 2012;62(12):463-468
- Sinck C, Neufeld J, Zedler M, Emrich HM, Bleich S, Münte TF, Szyck GR. Reduced audiovisual integration in synesthesia - evidence from bimodal speech perception. *J Neuropsychol*; 2012;DOI: 10.1111/jnp.12006
- van Egmond-Froehlich A, Bullinger M, Holl RW, Hoffmeister U, Mann R, Goldapp C, Westenhoefer J, Ravens-Sieberer U, de Zwaan M. The hyperactivity/inattention subscale of the strengths and difficulties questionnaire predicts short- and long-term weight loss in overweight children and adolescents treated as outpatients. *Obes Facts*; 2012;5(6):856-868
- van Egmond-Froehlich A, Claussnitzer G, Dammann D, Eckstein E, Bräuer W, de Zwaan M. Parent reported inattention and hyperactivity/impulsivity as predictor of long-term weight loss after inpatient treatment in obese adolescents. *Int J Eat Disord*; 2013;46(1):39-46
- van Egmond-Froehlich AW, Weghuber D, de Zwaan M. Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with physical activity, media time, and food intake in children and adolescents. *PLoS One*; 2012;7(11):e49781
- van Egmond-Froehlich AW, Widhalm K, de Zwaan M. Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with childhood overweight adjusted for confounding parental variables. *Int J Obes (Lond)*; 2012;36(7):963-968
- Wittfoth-Schardt D, Gründing J, Wittfoth M, Lanfermann H, Heinrichs M, Domes G, Buchheim A, Gündel H, Waller C. Oxytocin modulates neural reactivity to children's faces as a function of social salience. *Neuropsychopharmacology*; 2012;37(8):1799-1807
- Zitarosa D, de Zwaan M, Pfeffer M, Graap H. Angehörigenarbeit bei essgestörten Patientinnen. *Psychother Psychosom Med Psychol*; 2012;62(9-10):390-399
- Zwaan M, Herpertz S, Zipfel S, Tuschen-Caffier B, Friederich HC, Schmidt F, Gefeller O, Mayr A, Lam T, Schade-Brittinger C, Hilbert A. INTERBED: internet-based guided self-help for overweight and obese patients with full or subsyndromal binge eating disorder. A multicenter randomized controlled trial. *Trials*; 2012;13(1):220

Übersichtsarbeiten

Gross LJ, Stemmler M, de Zwaan M. Ressourcenaktivierung in der klinischen Psychologie und Psychotherapie: Überblick über theoretische Hintergründe und aktuelle Forschungsansätze. *Fortschr Neurol Psychiatr*; 2012;80(8):431-440

Karst M, Jasper S, Bernateck M, Stephan M. Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzsyndrome. *Psychother Psychosom Med Psychol*; 2012;62(8):320-330

Müller A, Herpertz S, de Zwaan M. Psychosomatische Aspekte der Adipositaschirurgie. *Psychother Psychosom Med Psychol*; 2012;62(12):473-480

Buchbeiträge, Monografien

de Zwaan M. Adipositas aus psychosomatischer Sicht. In: Lewandowski K, Bein T, Bäuml M [Hrsg.]: *Adipositas-Management in Anästhesie, Chirurgie, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. Berlin: MWV Med. Wiss. Verl.-Ges, 2012. S. 66-70

de Zwaan M, Herpertz-Dahlmann B. Essstörungen (ICD-10 F50). In: *Voderholzer U, Hohagen F [Hrsg.]: Therapie psychischer Erkrankungen: mit Zugang zum Elsevier-Portal*. 8. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2012. S. 291-297

Engel SG, Mitchell JE, de Zwaan M, Steffen KJ. Eating disorders and eating problems pre- and postbariatric surgery. In: Mitchell JE, De Zwaan M [Hrsg.]: *Psychosocial assessment and treatment of bariatric surgery patients*. New York: Routledge, 2012. S. 87-98

Gunstad J, Müller A, Stanek K, Spitznagel MB. Cognitive dysfunction in obesity: Implications for bariatric surgery. In: Mitchell JE, De Zwaan M [Hrsg.]: *Psychosocial assessment and treatment of bariatric surgery patients*. New York: Routledge, 2012. S. 99-114

Henniger S, Jäger B, Jasper S. Psychologie von Schmerzen: Psychische Komorbidität. In: Bernateck M, Karst M, Sabatowski R, Siebrecht D [Hrsg.]: *Schmerzmedizin: 1000 Fragen*. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 38-41

Henniger S, Jasper S, Jäger B. Psychologie von Schmerz: Affektive Faktoren. In: Bernateck M, Karst M, Sabatowski R, Siebrecht D [Hrsg.]: Schmerzmedizin: 1000 Fragen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 28-30

Holthausen-Markou S, Steiner P. Umgang mit positiven Testresultaten. In: Bürki N, Hürlimann DC, Baumann-Hölzle R, Müller H [Hrsg.]: Familiärer Brustkrebs: Diagnose, Beratung, Therapie und Langzeitbetreuung. Zürich: Schulthess, 2012. S. 151-161 (Verlagsforum Gesundheitswesen)

Jäger B, Henniger S. Psychische Ursachen von Schwindel. In: Ernst A, Basta D [Hrsg.]: Gleichgewichtsstörungen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 107-111

Jäger B, Henniger S, Jasper S. Psychologie von Schmerzen: Placebo/Nocebo. In: Bernateck M, Karst M, Sabatowski R, Siebrecht D [Hrsg.]: Schmerzmedizin: 1000 Fragen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 42-44

Jäger B, Jasper S, Henniger S. Psychologie von Schmerz: Kognitive und Verhaltensfaktoren. In: Bernateck M, Karst M, Sabatowski R, Siebrecht D [Hrsg.]: Schmerzmedizin: 1000 Fragen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 33-37

Jasper S, Jäger B, Henniger S. Psychologie von Schmerz: Soziale Faktoren. In: Bernateck M, Karst M, Sabatowski R, Siebrecht D [Hrsg.]: Schmerzmedizin: 1000 Fragen. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 31-32

Legenbauer T, Hertz S, de Zwaan M. Psychosocial problems and psychiatric disorders pre- and postbariatric surgery. In: Mitchell JE, De Zwaan M [Hrsg.]: Psychosocial assessment and treatment of bariatric surgery patients. New York: Routledge, 2012. S. 61-86

Mitchell JE, Garcia L, de Zwaan M, Horbach T. Overview of bariatric surgery procedures. In: Mitchell JE, De Zwaan M [Hrsg.]: Psychosocial assessment and treatment of bariatric surgery patients. New York: Routledge, 2012. S. 1-14

Herausgeberschaften

Mitchell JE, de Zwaan M [Hrsg.]: Psychosocial assessment and treatment of bariatric surgery patients. New York: Routledge, 2012. S. 273 S.

Abstracts

2012 wurden 25 Abstracts publiziert.

Promotionen

Angelovski, Angela (Dr. rer. biol. hum.): Prognose des Therapieverlaufs mittels der autonom-vegetativen Regulationslage bei Patienten mit schmerzdominanter multisomatoformer Störung: eine Untersuchung im Rahmen der multizentrischen, manualisierten und randomisierten klinischen Studie „PISO - Psychosomatische Behandlung von Patienten mit somatoformen Schmerzbeschwerden“ (gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft AZ: HE 32004-1).

Gründing, Johanna (Dr. med.): Der Einfluss von Oxytocin auf die Wahrnehmung von Kindergesichtern bei Vätern: eine fMRT-Studie.

Haack, Laura Katharina (Dr. med.): Persönliche Ressourcen bei Patienten einer psychosomatischen Ambulanz: ein Beitrag zur Validierung des Fragebogens, Aktivitäten und Partizipation.

Jasper, Stefanie (Dr. rer. biol. hum.): Too little appreciation for great expenditure?: workload and resources in ICUs.

Kleinen, Michael Oliver (Dr. med.): Ängste von Kindern und Jugendlichen bei medizinisch-invasiven Eingriffen.

Magdu, Anna Eleonora (Dr. med.): Nutzungshäufigkeit und Lebensqualität bei Tinnitus-Patienten nach Noiserversorgung.

Urbaniak, Anja (Dr. med.): Einstellungen gegenüber Psychotherapie und Komplementärmedizin der Leiterinnen von Selbsthilfegruppen für krebserkrankte Frauen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.): Associate Editor der Zeitschrift für Psychosomatik, Psychotherapie und medizinische Psychologie; Associate Editor der Zeitschrift European Eating Disorders Review; Herausgeber der Zeitschrift Psych up2date; Präsident der Deutschen Gesellschaft für Essstörungen e.V. Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Verhaltensmedizin Vorstandsmitglied der Deutschen Adipositasgesellschaft Sprecher der BMBF-geförderten Forschungsverbände zur Psychotherapieforschung.

Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.): Associate Editor der Zeitschrift Frontiers in Eating Behavior Wissenschaftlicher Beirat der Zeitschrift für Psychosomatik, Psychotherapie und medizinische Psychologie Mitglied im wissenschaftlichen Arbeitskreis der „Langeooger Psychotherapiewoche“ der Ärztekammer Niedersachsen; Leiter der Arbeitsgruppe „Substanz-ungebundene Süchte/suchtähnliche Verhaltensexzesse“ des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin; Wissenschaftlicher Beirat der Deutsch-Russischen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und psychosoziale Gesundheit.

Jäger, Burkhard (PD Dr. rer. nat.): Wissenschaftliche Leitung des Weiterbildungscurriculums „Psychosomatische Grundversorgung“ der Arbeitsgemeinschaft Integrative Medizin, Hannover; Initiator und Beiratsmitglied des Kompetenznetzwerks Essstörungen Hannover; Entsandtes Mitglied der Arbeitsgruppe "Psychosomatische Institutsambulanz" gemäß der Neufassung des Entgeltgesetzes der Deutschen Krankenhausgesellschaft, Berlin.

Henniger, Stefan (Dr. med.): Vorstandsmitglied des Landesverbandes Niedersachsen der Deutschen Gesellschaft für Psychosomatische Medizin.

Klinik für Augenheilkunde

■ **Direktor: Prof. Dr. Rolf Winter bis 30.09.2012**

■ **Prof. Dr. Carsten Framme ab 01.10.2012**

Tel.: 0511/532-3060 • E-Mail: augenklinik@mh-hannover.de

Forschungsprofil

Aufgrund der hohen klinischen Belastung bei begrenzter Mitarbeiterzahl stützt sich die Forschung auf patientennahe Auswertung neuerer Therapieverfahren, wie der medikamentösen Behandlung der Makuladegeneration sowie entsprechender Glaskörperinjektion mit wachstumshemmenden Antikörpern.

Außerdem weiterführende Untersuchungen zum Hornhautmodell, zur Verbesserung der Hornhauttransplantationen, insbesondere der lamellären Hornhautoperationsverfahren. Aufgrund des anstehenden Wechsels der Klinikführung konnten leider keine neuen Drittmittel mehr eingeworben werden.

Forschungsprojekte

Konservierung und Schneiden von Cornea für partielle Transplantationen

Es wird weiter daran gearbeitet die lamelläre Präparationstechnik für Hornhauttransplantationen bei dem Spendergewebe im Vorfelde zu verbessern. Hierzu kommt ein Femtosekundenlaser zum Einsatz und die zu konservierenden Gewebe werden i.B. der Gewebesbank lamellär aufbereitet, sodass entsprechende Teilhornhäute für oberflächliche oder tiefere Transplantationen zur Verfügung stehen. Der Einsatz der Lasertechniken muss weiter optimiert werden, bei insbesondere der Nachweis eines verlässlichen Überlebens der Hornhautendothelzellen bisher nur im Model, jedoch noch nicht in klinischen Studien bewiesen werden konnten. Dieses wird nun weiter erarbeitet.

■ Projektleitung: Dr. med. Lutz Blomberg, Prof. Dr. H. Lubatschowski, Martin Börgel, Prof. Dr. med. Rolf Winter; Kooperationspartner: DGFG, Rowiak GmbH, Laserzentrum Hannover; Förderung: Stiftung Zukunfts- und Innivationsfond Nds.

Weitere Forschungsprojekte

BRIDGE-Studie (Bedeutung regionaler Netzwerke bei der individuellen Betreuung von Patienten mit neovaskulärer AMD)

■ Projektleitung: Dr. med. Michael Meyer, Dr. med. Katrin Schattmann; Förderung: Fa. Novartis, Pharma GmbH

Optische Kohärenztomographie (OCT) als Evaluationstool bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose

■ Projektleitung: Prof. Dr. Martin Stangel, Abt. Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover; Kooperationspartner: Dr. med. Dorothee Brockmann, Augenklinik; Förderung: Fa. Bayer Health Care

The Optic Nerve Research Center Participating Sites Standard Operating Produres for the Merck Serono, S.A. Sabinamide Trial

■ Projektleitung: Prof. Dr. Dirk Dressler, Abt. Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover; Kooperationspartner: Dr. med. Sebastian Weiß, Augenklinik; Förderung: Algeta Norway

Originalpublikationen

Abstracts

2012 wurden 2 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hauschild Sonja (Dr. med.): Das „Trockene Auge“ und die Helicobacter pylori-Infektion: bestehen epidemiologische Zusammenhänge?

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Winter, Rolf, Prof. Dr. med., zuständig bis 30.9.2012: Fachbeirat für Spektrum der Augenheilkunde

Framme, Carsten, Prof. Dr. med. ab 1.10.2012

Brunotte, Inez, Dr. med.: Artikel in Klin. Monatsbl Augenheilkd 2012; 229: 64-65

Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Lenarz

Tel.: 0511/532-6565 • E-Mail: lenarz.thomas@mh-hannover.de • mhh-hno.de

Forschungsprofil

Die Klinik für HNO-Heilkunde ist international führend in der Hörforschung. Das Forschungsspektrum umfasst Ursachen, Diagnostik und Therapie von Hörstörungen aller Art. Von besonderer Bedeutung ist das Gebiet der funktionellen Wiederherstellung des Hörvermögens durch auditorische Implantate. Dazu zählen die Cochlea-Implantate bei Ausfall des Innenohrs, die zentral auditorischen Implantate im Bereich von Mittelhirn und Hirnstamm bei neuraler Taubheit und die implantierbaren Hörgeräte bei Mittel- und Innenohrschwerhörigkeit. Damit einher gehen Arbeiten zur Regeneration des Innenohrs, der lokalen Pharmakotherapie von Hörstörungen, die Entwicklung neuartiger Gehörknöchelchenprothesen und die Signalverarbeitung im auditorischen System. Diese Arbeiten werden grundlegend fundiert durch physiologische Untersuchungen zur Auswirkung von Hörstörungen auf die Entwicklung und Funktion des auditorischen Systems einschließlich der Plastizitätsvorgänge. Mit den Laboratories of Experimental Otology (LEO), dem Verbundinstitut für Audioneurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA) und dem Deutschen Hörzentrum Hannover (DHZ) bildet die Klinik für HNO-Heilkunde die gesamte Innovationskette von der Grundlagenforschung über die Translationsforschung bis zur klinischen Forschung und Produktentwicklung in Kooperation mit der Industrie ab. In Zusammenarbeit mit den international führenden Herstellern können so Ergebnisse der Grundlagenforschung in neuartige Methoden umgesetzt und verwertet werden. Zu nennen sind hier neuartige Cochlea-Implantat-Elektroden zur Hörerhaltung bei partieller Taubheit, das auditorische Mittelhirnimplantat sowie physiologisch basierte Sprachverarbeitungsalgorithmen. Produkte können anschließend unmittelbar in klinischen Studien auf ihre Wertigkeit für eine verbesserte klinische Versorgung Gehörgeschädigter überprüft werden. Basis dafür ist das weltweit größte Programm für implantierbare Hörhilfen (Cochlea-Implantat, implantierbare Hörgeräte) mit mehreren Tausend bereits versorgter Patienten. Aus diesem Bereich stammen eigene Entwicklungen wie moderne Sprachverarbeitungsalgorithmen, non-invasive und invasive Methoden der Hördiagnostik, atraumatische Cochlea-Implantat-Elektroden und neuartige Innenohrimplantate. Die Klinik ist ebenfalls an vorderster Front bei der Neuentwicklung moderner Operationsverfahren tätig. Die computer- und roboterassistierte Chirurgie wird es zukünftig erlauben, unter Verwendung aktiver Elektrodensysteme eine atraumatische Insertion von Reizelektroden und mechanischen Aktuatoren in das Innenohr und in das zentrale Hörsystem auszuführen. Hierzu zählen auch neuartige optoakustische Hörimplantate für die Stimulation der Hörsinneszellen im Innenohr durch Laserpulse. In dem Bereich der Tumorforschung ist die Klinik führend auf dem Gebiet der In-vivo-Differenzierung von Geweben und Zellen sowie dem lasergesteuerten gezielten Gewebeabtrag. Im Bereich der Nasennebenhöhlenchirurgie werden degradable Stents zur permanenten Belüftung des Nasennebenhöhlensystems entwickelt. Die Forschung ist ausgezeichnet durch zahlreiche Forschungsverbünde. Die internationale Spitzenstellung wird widergespiegelt durch das Exzellenzcluster „Hearing4all“ (stv. Sprecher: Prof. Dr. T. Lenarz) und den Sonderforschungsbereich 599 Biomedizintechnik (Sprecher: Prof. Dr. T. Lenarz). Zu den weiteren Forschungsprojekten zählen die Audiologie Initiative Niedersachsen und das 1b-Exzellenzcluster „Hearing and its disorders“ zusammen mit der Universität Oldenburg, die EU-Projekte OPTI-FOX, PROHEARING und NeuEar, die BMBF Innovationswettbewerbe Medizintechnik 2007 und 2009 über atraumatische CI-Elektroden bzw. nanostrukturierte CI-Elektroden, die BMBF Projekte SmartCI und GentleCI, die BMBF Verbundprojekte Bernstein Fokus Neurotechnologie und REMEDIS „Höhere Lebensqualität durch neuartige Mikroimplantate“, das EFRE Projekt HurDig und die DFG Projekte Innenohrmikrowandler, Mini-Hexapod und Adaptierbare Hörimplantate. Forschungskonzeption und -leitung werden kollegial nach dem Duo-Konzept von Prof. Lenarz und Prof. Kral (W3-Forschungsprofessur) gestaltet.

Forschungsprojekte

Zellbasiertes Drug Delivery System zur Neuroprotektion der Cochlea

Cochlea-Implantate (CI) haben sich zur Behandlung der sensorischen Taubheit als Standardtherapie etabliert. Trotz der großen Fortschritte weisen sie weiterhin grundsätzliche Limitationen durch die begrenzte Informationsübertragungskapazität an der Elektroden-Nerven-Schnittstelle auf. Dies ist zum einen auf den Abstand zwischen den Elektrodenkontakten und den zu stimulierenden Strukturen, den Zellkörpern des Spiralganglions, zurückzuführen. Zum anderen ist die Anzahl und Erregbarkeit der noch im Innenohr nach der Ertaubung überlebenden Neuronen wesentlich für das Hörvermögen, welches mit einem CI erzielt werden kann. Die Protektion der Spiralganglienneurone vor Apoptose, die Regeneration der peripheren Nervenfasern (Neuriten) und das zielgerichtete Auswachsen zu den Elektrodenkontakten würde eine optimierte Interaktion zwischen Nerven und Elektrode erlauben und deutlich geringere Reizströme zur Aktivierung des auditorischen Systems benötigen. Somit könnte womöglich das Hörvermögen mit einem CI deutlich verbessert werden.

BDNF (brain derived neurotrophic factor) stellt einen potenten neurotrophen Faktor zur Protektion auditorischer Neurone dar. Allerdings kommt es nach Abbruch einer BDNF-Therapie zur einer beschleunigten Degeneration der zuvor protektierten Neurone. Eine lokale Langzeitapplikation von Wachstumsfaktoren ist daher eines der Ziele der otologischen Forschung.

Zellbasierte Applikationssysteme sind eine vielversprechende Möglichkeit, um eine Langzeitapplikation von Medikamenten in das Innenohr zu ermöglichen. Daher war das Ziel, die Herstellung biologisch funktionalisierter CI-Elektroden. Nach Besiedlung mit zur genetisch modifizierter Zellen, die neurotrophe Faktoren produzierten, ermöglichen diese Elektroden nicht nur die Langzeitapplikation instabiler Substanzen ermöglichen, sondern können in Kombination mit der elektrischen Stimulation des Hörnervens zur Anwendung kommen. Dies hätte eine verbesserte Nerven-Elektroden-Interaktion zur Folge, da nicht nur die Zielzellen des CI, die Spiralganglienneurone, vermehrt überleben, sondern möglicherweise auch Neuriten in Richtung Elektrodenkontakte auswachsen würden.

In-vitro-Effekte biologischer funktionalisierter Modell-Elektroden

In Ko-Kultur-Experimenten mit dissoziierten Spiralganglienneuronen wurde der biologische Effekt von BDNF untersucht, welches von Zellen, die auf der runden Oberfläche von Silikonelastomeren ausgesät wurden und aufwuchsen, freigesetzt wurde (NIH3T3/BDNF/SE). Die höchsten Überlebensraten zeigten sich in den Ko-Kulturen von Neuronen mit BDNF-Zellen besiedelten Silikonelastomeren (NIH3T3/BDNF/SE). Im Vergleich zu der Negativkontrolle und zu der Ko-Kultivierung mit Silikonelastomeren, welche mit nativen NIH3T3-Zellen (d.h., nicht zur BDNF-Produktion modifiziert) besiedelt wurden, war dieser Anstieg der Überlebensraten hochsignifikant. Zudem zeigten diese Kulturansätze auch das Auswachsen der längsten Neuriten im Vergleich zu den Kontrollansätzen.

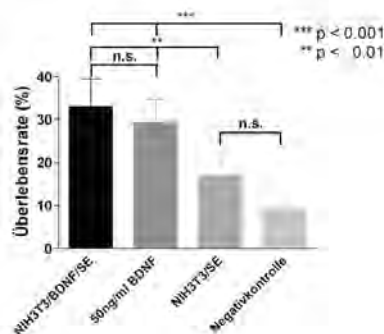


Abb. 1: Überlebensraten von Spiralganglienneuronen nach Ko-Kultivierung mit Silikonelastomeren, welche mit BDNF-produzierenden modifizierten Zellen (NIH3T3/BDNF/SE; n = 25) und mit nativen Zellen (NIH3T3/SE; n = 15) besiedelt wurden. Aus den auf Silikonelastomere kultivierten Zellen freigesetztes BDNF (NIH3T3/BDNF/SE) vermittelt einen ähnlich protektiven Effekt auf Spiralganglienneuronen (33.01 ± 5.33 %) wie zu den Kulturen zugesetztes humanes rekombinantes BDNF (50 ng/ml BDNF; n = 20; 32.01 ± 5.38 %). (n.s., nicht signifikant, *p < 0.01, **p < 0.01, ***p < 0.001)

In vivo Effekte biologisch funktionalisierter Modellelektroden

Die Implantation zellbesiedelter Silikonelastomere in ertaubte Meerschweinchen erfolgte zum Nachweis der Bioaktivität von BDNF, welches aus zur BDNF-Produktion modifizierten NIH3T3-Fibroblasten freigesetzt wurde, in vivo. Nach Ertaubung wurden den Meerschweinchen sowohl zellbesiedelte (Experimentalgruppe) als auch nicht besiedelte Silikonelastomere (Kontrollgruppe) implantiert.

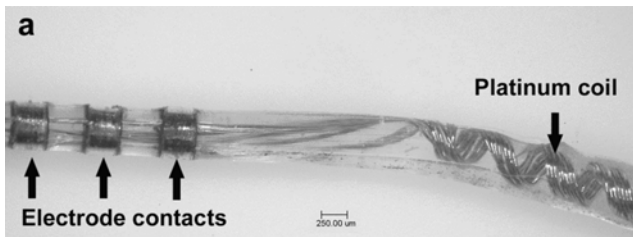


Abb. 2: Tierversuchselektrode aus Silikonelastomer mit aktiven Kontakten (Pfeile links unten) und Platindraht (Pfeil rechts oben; Cochlear Ltd., Lane Cove, Australien). Die abgeschnittenen Reste, welche aus den Platindrähten bestehen (rechts), wurden für die Zellbesiedlung und Implantation als Modellelektrode in ertaubten Meerschweinchen verwendet. (Durchlichtmikroskopie; Vergrößerung: 5-fach)

Die Cochleae der ertaubten Tiere der Experimentalgruppe (BDNF-SEpl; n = 10) wurden mit Silikonelastomeren implantiert, die mit BDNF-produzierenden Zellen besiedelt worden waren. Die Tiere der Kontrollgruppe (Kontroll-SEpl; n = 3) erhielten Silikonelastomere ohne Zellbesatz. 21 Tage nach der Implantation zeigte sich bei den Tieren der Experimentalgruppe nicht nur eine Protektion der Neuronen auf der behandelten Seite, sondern auch auf der kontralateralen (BDNF-SEpl/contra) nicht behandelten Seite. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe waren diese Effekte signifikant ($p < 0.001$).

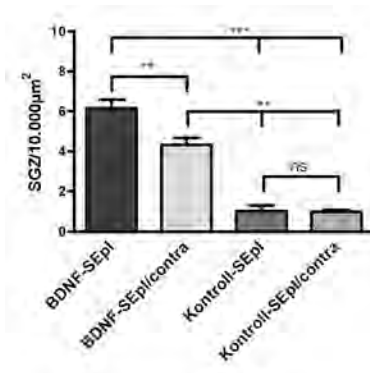


Abb. 3: Nach Implantation der linken Cochleae erfolgte die Gewinnung, Aufarbeitung und Quantifizierung der Neurone beider Cochleae. Die ermittelten Spiralganglienneuronendichten zeigen im Vergleich zu den kontralateralen nicht behandelten Cochleae (BDNF-SEpl/contra; 4.33 ± 0.34 SGC/10.000 μm^2) in den mit Silikonelastomer behandelten Seiten eine signifikante Protektion der Neuronen (BDNF-SEpl; 6.16 ± 0.43 SGC/10.000 μm^2 ; $**p < 0.01$). Die Tiergruppe, der Silikonelastomere ohne Zellbesiedlung implantiert wurden (Kontroll-SEpl), zeigte im Vergleich zu der Experimentalgruppe (BDNF-SEpl) deutlich geringere Neuronendichten (1.05 ± 0.28 SGC/10.000 μm^2 versus 6.16 ± 0.43 SGC/10.000 μm^2 ; $***p < 0.001$). Im Vergleich zu der kontralateralen unbehandelten Seite (Kontroll-SEpl/contra) waren die Neuronendichten in der Kontrollgruppe (Kontroll-SEpl) identisch (1.05 ± 0.28 SGC/10.000 μm^2 versus 1.02 ± 0.08 SGC/10.000 μm^2 , $p = \text{n.s.}$). Vergleicht man die nicht implantierten Seiten beider Gruppen, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den ermittelten Spiralganglienneuronendichten (BDNF-SEpl/contra vs. Kontroll-SEpl/contra, $**p < 0.01$). Dies bedeutet, dass auch die Kontrollseiten der behandelten Tiere von dem BDNF, welches von den Modellelektroden der implantierten Seite freigesetzt wurde, erreicht wurden. Mittelwerte \pm Standardabweichung. ANOVA und Bonferronis Posttest.

Die Modellelektroden, die 21 Tage nach Implantation in das Tier am Versuchsende explantiert wurden, waren nicht nur auf der Oberfläche mit Zellen besiedelt. Vielmehr zeigte sich eine Akkumulation der Zellen im Raum zwischen Silikon und Platindraht. Die Zellen schienen sich von dem Rand der Silikonelastomere in das Innere ausgebreitet zu haben und dort zu proliferieren.

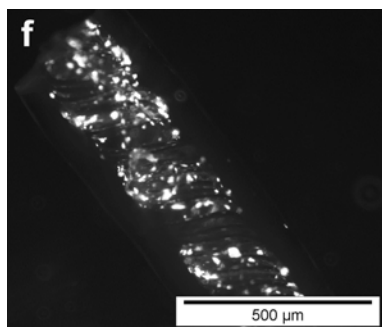


Abb. 4: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme einer Modellelektrode, die 21 Tage nach Implantation in die Cochlea ertaubter Meerschweinchen explantiert wurde. Nur vereinzelt finden sich noch Fibroblasten auf der Elektrodenoberfläche (Ebene nicht fokussiert). Auf dem Platindraht im Inneren des Silikonelastomers fanden sich jedoch noch zahlreiche fluoreszierende Fibroblasten.

Ausblick

Die ersten in-vivo-Versuche zur Implantation zellbesiedelter Modellelektroden in ertaubte Tiere führten zu vielversprechenden Ergebnissen. Gleichwohl sind weitere Tierexperimente notwendig, um die neuroprotektiven Effekte über einen Implantationszeitraum von mehreren Monaten untersuchen zu können, insbesondere bei gleichzeitiger elektrischer Stimulation.

Langfristiges Ziel ist die Entwicklung einer Biohybrid-Elektrode, die im Rahmen der geplanten Arbeiten im Exzellenzcluster „Hearing for all“ initiiert wird. Nach Beschichtung mit patienteneigenen Zellen soll die Versorgung schwerhöriger Patienten mit einer auditorischen Prothese ermöglicht werden, die hoch biokompatibel und zur Pharmakotherapie geeignet ist. Die Besiedlung mit Stammzellen, die in situ auf der Elektrodenoberfläche eine neuronale Differenzierung erfahren sollen, soll indes ein biologisches Brückenelement zur Verbesserung der Nerven-Elektroden-Interaktion gewähren. Darüber hinaus soll die Biohybridelektrode per se ein regeneratives Potential enthalten, so dass Patienten mit einem Restgehör die zukünftige therapeutische Möglichkeit, aus den gesunden Bereichen der Cochlea eine in-vivo-Erneuerung untergegangener Strukturen anzuregen, erhalten bleibt.

■ Projektleitung: Warnecke, A. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hoffmann, A. (Prof. Dr.), Unfallchirurgie; Förderung: SFB 599, Projekt D2

Weitere Forschungsprojekte

Optimised Electrode Neural Interfaces

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Paasche, G. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Kaiser, O.; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Nanostrukturierte Cochlea-Implantat-Elektroden

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Scheper, V. (Dr.); Linke, I.; Kooperationspartner: Laserzentrum Hannover; Cochlear Technology Centre; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt T2; Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Methodenentwicklung zur Herstellung anti-proliferativ und neurotroph wirkender Nanopartikel-Silikonkomposit-Implantate am Beispiel von Cochlea-Implantat-Elektroden

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Scheper, V. (Dr.); Burghard, A.; Kooperationspartner: Schmitz, K.-P. (Prof. Dr.), Universität Rostock; Saiti, L. (Dr.), Laserzentrum Hannover; Förderung: DFG, Transregio 37, Projekt C4

Entwicklung einer individualisierten atraumatischen Cochlear-Implant-Elektrode aus Formgedächtnislegierung (SMART-Cl)

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Rau, T.; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Inst. für Mechatronische Systeme; CADFEM GmbH; G.RAU GmbH & Co. KG; Cochlear GmbH; Förderung: BMBF Innovationswettbewerb Medizintechnik

Laserbasierte Generierung von NiTi-Mikroaktoren durch Laserstrahlsintern für die resthörerhaltende, minimal-traumatische Cochlea-Implantat-Versorgung (GentleCl)

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Rau, T.; Eckardt, F.; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Inst. für Mechatronische Systeme; Laser Zentrum Hannover e.V.; CADFEM GmbH; BEGO Medical GmbH; Concept Laser GmbH; Cochlear GmbH; Förderung: BMBF Rahmenprogramm Mikrosysteme 2004 - 2009 („Intelligente Implantate“)

Development of atraumatic electrodes

■ Projektleitung: Rau, T.; Mitarbeiter: Majdani, O. (PD Dr.); Mane, P.; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Paasche, G. (Dr.); Kooperationspartner: Neben, N.; Risi, F., Cochlear GmbH; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Evaluation eines neu entwickelten Elektrodenträgers mit variablem Kontaktabstand

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. MedEl, Innsbruck

Untersuchung der postoperativen Impedanz nach Cochlea-Implantation mit oberflächenbehandelten Elektroden

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Wuttke, K.; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Vergleich der Testergebnisse von Patienten zwischen verschiedenen Elektroden generationen

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear

Physikalische Funktionalisierung von Cochlea-Implantaten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Paasche, G. (Dr.); Aliuos, P. (Dr.); Kooperationspartner: Cochlear Ltd. Sydney; Chichkov, B. (Prof. Dr.), Laserzentrum Hannover; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Chemische Funktionalisierung von Cochlea-Implantaten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Paasche, G. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Kooperationspartner: Menzel, (Prof. Dr.), Uni Braunschweig; HZI Braunschweig; Inst. für technische Chemie der Universität Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599

Hybrid-L-Elektrode: Klinische Studie zur Hörerhaltung und elektroakustischen Stimulation bei Cochlea-Implantation

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Prof. Dr.); Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Schübler, M.; Kooperationspartner: Neben, N., Cochlear GmbH; Förderung: Fa. Cochlear

Biofunktionalisierung des Elektrodenträgers für optimierte Nerven-Elektroden-Interaktion

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Wissel, K. (Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Kooperationspartner: Hoffmann, (Prof. Dr.), Klinik für Unfallchirurgie, MHH; Gross, G. (PD Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Stimulation apikaler Strukturen in der Cochlea über ein spezielles Double Array Cochlea-Implantat

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Cochlear

Beeinflussung der Insertionskräfte von CI Elektroden durch Oberflächenmodifikationen

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Kontorinis, G. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 599; Cochlear GmbH

Histologische Untersuchung der Cochlea nach chronischer Implantation mikrostrukturierter Cochlea-Implantate

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Scheper, V. (Dr.); Bodurova, I.; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt T1; Cochlear Ltd.

Nanostrukturierte Elektroden zur elektrischen Charakterisierung sowie zur Manipulation von Zellen

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Scheper, V. (Dr.); Anacker, A.; Burghard, A.; Kooperationspartner: Pliquet, U. (PD Dr.), iba, Heilbad Heiligenstadt; Rommel, M. (Dr.) Fraunhofer IISB, Erlangen; Förderung: BMBF, Innovationswettbewerb Medizintechnik 2009

Gewinnung ohrspezifischer Fibroblasten

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Scheper, V. (Dr.); Anacker, A.; Burghard, A.; Kooperationspartner: Pliquet, U. (PD Dr.), iba, Heilbad Heiligenstadt; Rommel, M. (Dr.) Fraunhofer IISB, Erlangen; Förderung: BMBF, Innovationswettbewerb Medizintechnik 2009

Herstellung von Silikon-Compounds zur Ummantelung von Elektrodenkontaktflächen für Implantate mittels Elektrosponning

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sindelar, R. (Prof. Dr.), Fachhochschule Hannover; Glasmacher, B. (Prof. Dr.), IMP, Uni Hannover; Cochlear GmbH & Co. KG; Förderung: Förderung: EFRE

Entwicklung einer Biohybrid-Elektrode zum lokalen Drug-Delivery

■ Projektleitung: Hoffmann, A. (Prof. Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Chichkov, B., (Prof. Dr.), Laserzentrum Hannover e.V.; Groß, G. (PD Dr.), HZI, Braunschweig; Mitarbeiter: Schäck, L.; Förderung: DFG, SFB 599

Fleximplants - Ultra Flexible CNT-based Electrodes

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Hoffmann, A. (Prof. Dr.); Alious, P. (Dr.); Kral, A. (Prof. Dr.); Kment, C.; Böheim, K. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: HZH GmbH, LK St. Pölten, ACMT Wr. Neustadt; Förderung: NFB, LSC10-033 (Niederösterreich)

Auditory Nerve Implant (ANI) Project

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Pietsch, M. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Lane Cove, Australia

The Auditory Midbrain Implant (AMI): Concept to Clinical Trials

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Joseph, G.; Scheper, V. (Dr.); Paasche, G. (Dr.); Kooperationspartner: Samii, M. (Prof. Dr.), INI; Samii, A. (Prof. Dr.), INI; Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2; Cochlear Ltd., Lane Cove, Australia

Three dimensional Auditory Midbrain implant (AMI); Animal Studies

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Salamat, B.; Rode, T.; Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2; Fa. Cochlear, Lane Cove, Australia

Evaluation the functional properties of inferior colliculus in response to vocalization stimuli in Guinea pigs

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Rode, T.; Hartmann, T.; Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: BMBF, Bernstein Fokus Neurotechnologie, Neurobionische Kontrollsysteme, Projekt 1C

Stimulation of the Inner Ear via a CSF Jiggler

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Teschner, M. (Dr.); Kooperationspartner: Pesch, J., Cochlear GmbH; Lupin, A., University Vancouver; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Hörrehabilitation mit Hirnstamm Implantaten

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Joseph, G.; Rost, U.

Innenohrmikrowandler zur Anregung der Perilymphe bei Schwerhörigkeit

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Rissling, L. (Prof. Dr.), Inst. für Mikroproduktionstechnik, Leibniz Universität Hannover; Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Steffens, M. (Dr.); Förderung: DFG, Einzelantrag

Postoperativ adaptierbare Hörimplantate für die Mittelohrchirurgie

■ Projektleitung: Lüdt, T. (Prof. Dr.), Inst. für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik, TU München, Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Maier, H. (Prof. Dr.); Gumprecht, J.; Förderung: DFG, Einzelantrag

Klinische Studie mit dem neuen implantierbaren Hörsystem C-DACS

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Maier, H. (Prof. Dr.); Schwab, B. (Prof. Dr.); Salcher, R. (Dr.); Kludt, E. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Klinische Studie mit dem teilimplantierbaren Hörsystem DACS-PI

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Schwab, B. (Prof. Dr.); Salcher, R. (Dr.); Förderung: Fa. Phonak Acoustic Implants, Lonay

Optische Stimulation

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Ertmer, W. (Prof. Dr.), Inst. für Quantenoptik, Leibniz Universität Hannover; Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Scheper, V. (Dr.); Wrzeszcz, A.; Rettenmaier, A.; Kooperationspartner: Pau, H.W. (Prof. Dr.), Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universität Rostock; Westhofen, M. (Prof. Dr.), Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und plastische Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Aachen; Schmitz, K.-P. (Prof. Dr.), Inst. für Biomedizinische Technik, Universität Rostock; Heisterkamp, A. (Prof. Dr.), Laser Zentrum Hannover; Förderung: DFG, SFB Transregio 37

Drug Delivery - Wirkung von BDNF in Kombination mit chronischer elektrischer Stimulation

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Mitarbeiter: Scheper, V. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd, Sydney

Spiralganglienzellerhalt mittels chronischer elektrischer Stimulation

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd, Sydney

Einfluss von Activin auf das Überleben von Spiralganglienzellen

■ Projektleitung: Warnecke, A. (Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kaiser, O.; Kooperationspartner: Stöver, T. (Prof. Dr.), KGU Frankfurt; Förderung: Fa. Cochlear Ltd, Sydney; KGU Frankfurt

Einfluss von Activin auf das Überleben von Spiralganglienzellen

■ Projektleitung: Warnecke, A. (Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kaiser, O.; Kooperationspartner: Stöver, T. (Prof. Dr.), KGU Frankfurt; Förderung: Fa. Cochlear Ltd, Sydney; KGU Frankfurt

Neuroprotektion bei Schalltrauma induziertem Hörverlust

■ Projektleitung: Voigt, H. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Hütten, M.; Förderung: Merz

Drug Eluting Electrode-DEEL

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Wilk, M.; Voigt, H. (Dr.); Förderung: Fa. MedEl; Innsbruck

Neurotrophic Cochlear Implant for Severe Hearing Loss

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Konerding, W.; Voigt, H. (Dr.); Ebeling, C., Ademuyiwa, R.; Förderung: EU-Projekt NeuEar

Entwicklung einer Biohybrid-Elektrode zum lokalen Drug-Delivery

■ Projektleitung: Hoffmann, A. (Prof. Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Chichkov, B. (Prof. Dr.), Laserzentrum Hannover e.V.; Gros, G. (PD Dr.), HZI, Braunschweig; Mitarbeiter: Schäck, L.; Förderung: DFG, SFB 599

Biofunktionalisierung des Elektrodenträgers für optimierte Nerven-Elektroden-Interaktion

■ Projektleitung: Lenarz, Th. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Wissel, K. (Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Kooperationspartner: Hoffmann, (Prof. Dr.); Gross, (PD Dr.); Förderung: SFB 599 D2

Einfluss von Activin auf das Überleben von Spiralganglienzellen

■ Projektleitung: Warnecke, A. (Dr.); Paasche, G. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kaiser, O.; Kooperationspartner: Stöver, T. (Prof. Dr.), KGU Frankfurt; Förderung: Cochlear Ltd, Sydney, KGU Frankfurt

Stammzelltechnologie im Innenohr

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Wissel, K. (Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Kaiser, O.; Kooperationspartner: Hoffmann, A. (Prof. Dr.), MHH; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Etablierung einer dissoziierten Colliculus inferior Kultur

■ Projektleitung: Warnecke, A. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Reuter, G. (Prof. Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 599, TP D2

Cannabinoide zur Therapie von Innenohrschäden

■ Projektleitung: Wissel, K. (Dr.); Warnecke, A. (Dr.)

Stammzelltechnologie im Innenohr

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Wissel, K. (Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Kaiser, O.; Kooperationspartner: Gross, G. (PD Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

Einfluss transfizierter Fibroblasten auf kultivierte Spiralganglienzellen

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Warnecke, A. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Kaiser, O.; Kooperationspartner: Gross, G. (PD Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599

Erarbeitung optimaler Parameter zur Verbesserung des Überlebens und Neuritenwachstums kultivierter Spiralganglienzellen mittels elektrischer Stimulation

■ Projektleitung: Wissel, K. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Warnecke, A. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Paasche, G. (Dr.); Förderung: HiLF

Etablierung einer dissoziierten Colliculus inferior Kultur

■ Projektleitung: Warnecke, A. (Dr.); Mitarbeiter: Wissel, K. (Dr.); Reuter, G. (Prof. Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 599, TP D2

Etablierung einer Zelllinie als Ersatzkultur für primäre auditorische Neurone

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Schwieger, J.; Förderung: DFG, SFB 599, TP D2, NeuEar

Entwicklung und Evaluation von Sprachverarbeitungsstrategien für Auditory Midbrain Implantate

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lim, H.H. (Dr.), University of Minnesota; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Entwicklung und Evaluation von Sprachverarbeitungsstrategien mit erhöhter Frequenzauflösung bei Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Advanced Bionics, Valencia, Los Angeles

Entwicklung und Evaluation erweiterter Algorithmen für die Sprachverarbeitungsstrategie MP3000

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd. Sydney

Erzeugung virtueller Kanäle durch sequentielle Stimulationsfolgen (sequentielles Current-Steering)

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Schübler, M.; Schmidt, H.; Kooperationspartner: Neben, N., Cochlear GmbH; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Einfluss des Eingangsdynamikbereiches von Cochlea Implantaten auf die Sprachverständlichkeit bei Störlärm

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Haumann, S.; Förderung: Fa. Advanced Bionics, Valencia, Los Angeles

Entwicklung neuer Sprachverarbeitungsstrategien und Anpassmethoden für resthörige Patienten mit einem Hybrid-L Cochlea-Implantat System

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Schübler, M.; Schmidt, H.; Kooperationspartner: Neben, N., Cochlear GmbH; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Entwicklung von Übertragungsmöglichkeiten niederfrequenter Audiosignale bei Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Advanced Bionics, European Research Center, Hannover; Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Entwicklung und Evaluation von Signal Enhancement Algorithmen zur Verbesserung des Signal-Rausch-Abstands

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Advanced Bionics, European Research Center, Hannover; Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Entwicklung und Evaluation von Signal Enhancement Algorithmen zur Verbesserung des Signal-Rausch-Abstands

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Advanced Bionics, European Research Center, Hannover; Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

A novel micronutrient-based strategy to prevent hearing impairments: test and road to market for age-related hearing loss and preservation of residual hearing (PROHEARING)

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Scheper, V. (Dr.); Büchner, A. (Prof. Dr.); Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Leifholz, M.; Bolesta, M.; Lehmann, P.; Kooperationspartner: von der Leyen, H. (Prof. Dr.), HCTC; Gomez, J., (Prof. Dr.), Universität LaMancha; Förderung: EU

Indikationsstellung und Optimierung des Anpassungsprozesses von Hörgeräten und Cochlea-Implantaten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Hohmann, V. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Mitarbeiter: Haumann, S.; Wardenga, N.; Kooperationspartner: Herzke, T., Hörtech Oldenburg; Bisitz, T., Hörtech Oldenburg; Förderung: Audiologie Initiative Niedersachsen

Entwicklung eines Remote-Fitting Konzepts mit zugehöriger Software für die Fernanpassung von Cochlea-Implantat Patienten

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Auric; Hannover Impuls (Stadt Hannover); Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Sicherheit von Cochlea Implantaten bei 3 T MRT Bildgebung sowie Artefakte in der Bildgebung

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Rau, T.; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: MedEl, Innsbruck Österreich; INI Hannover

Psychische Gesundheit von hörbehinderten Jugendlichen mit einem Cochlea Implantat

■ Projektleitung: Huber, M. (Dr.), Landeskrankenhaus Salzburg-Universitätsklinikum der PMU, Universitätsklinik für HNO-Krankheiten; Mitarbeiter: Illg, A. (Dr.); Giourgas, A.; Kooperationspartner: Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde Univ.- Klinik für HNO und Kommunikationsstörungen, Universität Mainz, Kinderzentrum München, Pädaudiologie-Phoniatrie-Logopädie; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Cochlea-Implantation bei einseitiger Taubheit

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Förderung: Fa. Advanced Bionics

HEARD—Development of an Intra European Auditory Speech Perception standard for hearing impaired subjects with conventional/digital hearing instruments, hybrid devices or cochlear implants

■ Projektleitung: Coninx, F. (Prof. Dr.), University of Cologne, Faculty of Human Sciences, Department of Special Education and Rehabilitation; Mitarbeiter: Illg, A. (Dr.), Deutsches Hörzentrum Hannover; Förderung: Marie Curie Actions—Intra-European Fellowships (IEF)

CI und Epilepsie (klinische Studie)

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Münzel, F. (Dr.); Kooperationspartner: Lohmann, E. (Dr.), Epilepsiezentrum Hamburg

Hörbahnreifung bei CI Kinder / eCAP via CI (klinische Studie)

■ Projektleitung: Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Haumann, S. (Dr.); Mitarbeiter: Münzel, F. (Dr.); Weber, J.; Kooperationspartner: CI Firmen

Entwicklung einer optimierten Gehörknöchelchenprothese

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Behrens, P. (Prof. Dr.), Inst. für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover; Müller, P. (PD Dr.), Helmholtz Inst. für Infektionsforschung, Braunschweig; Besdo, S. (Dr.), Inst. für Kontinuumsmechanik, Leibniz Universität Hannover; Mitarbeiter: Stieve, M. (PD Dr.); Prenzler, N.K. (Dr.); Duda, F.;

Hesse, D.; Kooperationspartner: Brandes, G. (Dr.), Inst. für Zellbiologie und Elektronenmikroskopie, MHH; Abraham H.-G. (Dr.), HZI; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D1

Alternative Ankopplungsmethoden der Vibrant Soundbridge am Round Window

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Schwab, B. (Prof. Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Salcher, R. (Dr.); Kooperationspartner: Eiber, A. (Dr.), Universität Stuttgart; Förderung: Fa. MED-EL, Innsbruck

Klinische Studie mit dem neuen implantierbaren Hörsystem C-DACS

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Maier, H. (Prof. Dr.); Schwab, B. (Prof. Dr.); Salcher, R. (Dr.); Kludt, E. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Entwicklung der neuen objektiven intraoperativen Messmethoden mit dem neuen implantierbaren Hörsystem C-DACS

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Maier, H. (Prof. Dr.); Schwab, B. (Prof. Dr.); Salcher, R. (Dr.); Schuon, R.; Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

Audiologische Evaluierungsstudie des knochenverankerten Hörsystems Ponto (Oticon) in Patienten mit Mittelohrschwerhörigkeit

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Giere, T.; Busch S.; Förderung: Fa. Oticon Medical, Amstelveen, Niederlande

Gacyclidine als alternative Tinnitus-Therapie

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Schwab, B. (Prof. Dr.); Voigt, H. (Dr.); Förderung: LOM; Fa. Neurosystem, Valencia, Los Angeles

Tinnitus-Therapie mittels akustischer Modulation zentraler neuronaler Netzwerke

■ Projektleitung: Tass, P. (Prof. Dr.), Forschungszentrum Jülich; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Maier, H. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Freund, H.J. (Prof. Dr.), INI Hannover; Förderung: LOM; Forschungszentrum Jülich

Ausbau und Weiterentwicklung eines Kompetenzzentrums Hören / Translationsforschung (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kollmeier, B. (Prof. Dr.), Oldenburg; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Bewertung der Aussagefähigkeit klinisch audiologischer Diagnoseverfahren und Optimierung des Diagnose-Inventars (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: komm. Haumann, S. (Dr.); Brand, T. (Dr.), Oldenburg; Mitarbeiter: Wardenga, N.; Kooperationspartner: Meyer, R., Uni Oldenburg; Bisitz, T., Hörtech Oldenburg; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Modellbasierte Optimierung der individuellen akustischen Hörgeräte-Anpassung (Audiologie Initiative Niedersachsen)

■ Projektleitung: Blau, M. (Prof. Dr.), Oldenburg; Mitarbeiter: Teschner, M. (Dr.); Wardenga, N.; Kooperationspartner: Fachhochschule Oldenburg/Ostfriesland/Westfalen; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur Niedersachsen

Stellenwert der Multifrequenztypanometrie in der Mittelohrdiagnostik

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.); Förderung: Winter, M. (Dr.); Förderung: Fa. Auric

Hurdig: Netzwerk für multilinguale Hör- und Sprachverständlichkeits-Diagnostik

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kollmeier, B. (Prof. Dr.), Universität Oldenburg; Mitarbeiter: Wardenga, N.;

Haumann, S. (Dr.), Illg, A. (Dr.), Giere, T.; Kooperationspartner: Universität Oldenburg, Jade Hochschule, HörTech gGmbH, Hörzentrum Oldenburg GmbH; Förderung: EFRE und Land Niedersachsen

Optimization of the automated fitting to outcomes expert with language-independent hearing-in-noise test battery and electro-acoustical test box for cochlear implant users (OPTI-FOX)

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reuter, T.; Förderung: EU, FP7

Minimal-invasiver Zugang zur lateralen Schädelbasis, exemplarisch anhand von Cochlea Implantat-Operationen, mittels Mikro-Stereotaxie-Rahmen

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Rau, T.; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Labadie, R., Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; Förderung: Vanderbilt University

Situsnahes mechatronisches Assistenzsystem für hochgenaue Eingriffe am Schädel

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Lexow, J.; Rau, T.; Würfel, W.; Eckardt, F.; Kooperationspartner: Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Inst. für Mechatronische Systeme; Förderung: DFG

Einsatz der OCT Bildgebung zur medizinischen Nahfeldnavigation

■ Projektleitung: Mitarbeiter: Majdani, O. (PD Dr.); Eckardt, F.; Würfel, W.; Kooperationspartner: Reitmeier, E. (Prof. Dr.), IMR, Uni Hannover; Heimann, B. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Photodynamische Therapie von Kopf-Hals Tumoren

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Entwicklung von Leitlinien zur Behandlung von Tumoren im HNO-Bereich

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tumorzentrum Hannover; Förderung: Tumorzentrum Hannover

Intraoperative Bildgebung bei Kopf-Hals-Operationen

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.); Mitarbeiter: Durisin, M. (Dr.); Förderung: Hitachi Medical

Endosonographie bei Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich

■ Projektleitung: Stieve, M. (PD Dr.); Mitarbeiter: Durisin, M. (Dr.); Förderung: Hitachi Medical

Degradable Nasennebenhöhlenstents aus Magnesium

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Bach, F.-W. (Prof. Dr.), Inst. für Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover; Kietzmann, M. (Prof. Dr.), Inst. für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Mitarbeiter: Schwab, B. (Prof. Dr.); Durisin, M. (Dr.); Kooperationspartner: Bäumer, W. (Dr.), Inst. für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt R1

Entwicklung und tierexperimentelle Erprobung oberflächenfunktionalisierter Tubenstents zur Behandlung von Belüftungsstörungen des Mittelohres

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Ullrich, F.; Salcher, R. (Dr.); Kooperationspartner: Behrend, D. (Prof. Dr.), IBMT Universität Rostock; Pau, H.W. (Prof. Dr.), HNO Universität Rostock; Förderung: BMBF, Remedis, Teilprojekt C3

Histologische Untersuchung des Bindegewebes nach CI-Reimplantation

■ Projektleitung: Paasche, G. (Dr.); Kooperationspartner: Hartmann, Ch. (Prof. Dr.) MHH, Neuropathologie

Multi-center Studie Bemed: Medical treatment of Menière's disease with betahistine: a placebo-controlled, dose-finding study

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Prenzler, N. (Dr.); Kooperationspartner: Strupp, M. (Prof. Dr.) LMU München; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

- Agrawal D, Timm L, Viola FC, Debener S, Büchner A, Dengler R, Wittfoth M. ERP evidence for the recognition of emotional prosody through simulated cochlear implant strategies. *BMC Neurosci*; 2012;13:113-2202-13-113
- Aliuos P, Fadeeva E, Badar M, Winkel A, Mueller PP, Warnecke A, Chichkov B, Lenarz T, Reich U, Reuter G. Evaluation of single-cell force spectroscopy and fluorescence microscopy to determine cell interactions with femtosecond-laser microstructured titanium surfaces. *J Biomed Mater Res A*; 2013;101(4):981-990
- Alzhrani F, Lenarz T, Teschner M. Taste sensation following cochlear implantation surgery. *Cochlear Implants Int*; 2012;DOI: 10.1179/1754762812Y.0000000018
- Böheim K, Mlynski R, Lenarz T, Schlögel M, Hagen R. Round window vibroplasty: Long-term results. *Acta Otolaryngol*; 2012;132(10):1042-1048
- Bohl A, Rohm HW, Ceschi P, Paasche G, Hahn A, Barcikowski S, Lenarz T, Stöver T, Pau HW, Schmitz KP, Sternberg K. Development of a specially tailored local drug delivery system for the prevention of fibrosis after insertion of cochlear implants into the inner ear. *J Mater Sci Mater Med*; 2012;23(9):2151-2162
- Calixto R, Lenarz M, Neuheiser A, Scheper V, Lenarz T, Lim HH. Co-activation of different neurons within an isofrequency lamina of the inferior colliculus elicits enhanced auditory cortical activation. *J Neurophysiol*; 2012;108(4):1199-1210
- Fadeeva E, Koch J, Paasche G, Lenarz T, Chichkov BN. Oberflächenstrukturierung von Cochlea-Elektroden mit Femtosekundenlaserstrahlung. *Laser + Photonik*; 2012;(5)47-47
- Fadeeva E, Paasche G. Bessere Implantate durch Oberflächenstrukturierung. *Schnecke*; 2012;(76)30-31
- Grewé J, Thiele C, Mojallal H, Raab P, Sankowsky-Rothe T, Lenarz T, Blau M, Teschner M. New HRCT-based measurement of the human outer ear canal as a basis for acoustical methods: Development of the method and results. *Am J Audiol*; 2012;DOI: 10.1044/1059-0889(2012)12-0039)
- Haumann S, Hohmann M, Meis M, Herzke T, Lenarz T, Büchner A. Indication criteria for cochlear implants and hearing aids: impact of audiological and non-audiological findings. *Audiology research*; 2012;2(1):55-64
- Kontorinis G, Giesemann AM, Iliodromiti Z, Weidemann J, Aljeraiis T, Schwab B. Treating hearing loss in patients with infantile Bartter syndrome. *Laryngoscope*; 2012;122(11):2524-2528
- Kontorinis G, Scheper V, Wissel K, Stöver T, Lenarz T, Paasche G. In vitro modifications of the scala tympani environment and the cochlear implant array surface. *Laryngoscope*; 2012;122(9):2057-2063
- Kraemer R, Wuerfel W, Lorenzen J, Busche M, Vogt PM, Knobloch K. Analysis of hereditary and medical risk factors in Achilles tendinopathy and Achilles tendon ruptures: a matched pair analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*; 2012;132(6):847-853
- Lenarz M, Sönmez H, Joseph G, Büchner A, Lenarz T. Cochlear implant performance in geriatric patients. *Laryngoscope*; 2012;122(6):1361-1365
- Lenarz M, Sönmez H, Joseph G, Büchner A, Lenarz T. Effect of gender on the hearing performance of adult cochlear implant patients. *Laryngoscope*; 2012;122(5):1126-1129
- Lenarz M, Sönmez H, Joseph G, Büchner A, Lenarz T. Long-term performance of cochlear implants in postlingually deafened adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 2012;147(1):112-118
- Lenarz T, Pau HW, Paasche G. Cochlear Implants. *Curr Pharm Biotechnol*; 2012;
- Mahmoudian S, Farhadi M, Gholami S, Saddadi F, Karimian AR, Mirzaei M, Ghoreyschi E, Ahmadi zadeh M, Lenarz T. Pattern of brain blood perfusion in tinnitus patients using technetium-99m SPECT imaging. *J Res Med Sci*; 2012;17(3):242-247
- McKay CM, Lim HH, Lenarz T. Temporal processing in the auditory system: insights from cochlear and auditory midbrain implantees. *J Assoc Res Otolaryngol*; 2013;14(1):103-124
- Meyer H, Stöver T, Fouchet F, Bastian G, Saulnier P, Bäumer W, Lenarz T, Scheper V. Lipidic nanocapsule drug delivery: neuronal protection for cochlear implant optimization. *Int J Nanomedicine*; 2012;7:2449-2464
- Neben N, Lenarz T, Schuessler M, Harpel T, Buechner A. New cochlear implant research coding strategy based on the MP3(000) strategy to reintroduce the virtual channel effect. *Acta Otolaryngol*; 2012;DOI: 10.3109/00016489.2012.753639
- Ramsden JD, Gordon K, Aschendorff A, Borucki L, Bunne M, Burdo S, Garabedian N, Grolman W, Irving R, Lesinski-Schiedat A, Loundon N, Manrique M, Martin J, Raine C, Wouters J, Papsin BC. European Bilateral Pediatric Cochlear Implant Forum consensus statement. *Otol Neurotol*; 2012;33(4):561-565
- Reich U, Fadeeva E, Warnecke A, Paasche G, Muller P, Chichkov B, Stöver T, Lenarz T, Reuter G. Directing neuronal cell growth on implant material surfaces by microstructuring. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*; 2012;100(4):940-947
- Schultz M, Baumhoff P, Maier H, Teudt IU, Krüger A, Lenarz T, Kral A. Nanosecond laser pulse stimulation of the inner ear-a wavelength study. *Biomed Opt Express*; 2012;3(12):3332-3345
- Schurzig D, Labadie RF, Hussong A, Rau TS, Webster III RJ. Design of a tool integrating force sensing with automated insertion in cochlear implantation. *IEEE-ASME T Mech*; 2012;17(2):381-389

Schwab B, Salcher RB, Maier H, Kontorinis G. Oval window membrane vibroplasty for direct acoustic cochlear stimulation: treating severe mixed hearing loss in challenging middle ears. *Otol Neurotol*; 2012;33(5):804-809

Stieert A, Reimers K, Burke W, Zapf A, Vogt P. Covalent vectored binding of functional proteins by bifunctional crosslinking at silicone interfaces. *J Biomed Mater Res A*; 2012;100(5):1248-1255

Stieve M, Issing PR, Mack KF, Lenarz T, Prenzler N. Indikationen für den intraoperativen Ultraschall bei Eingriffen im Kopf-Hals-Bereich. *Laryngorhinootologie*; 2012;91(7):422-426

Stumpff NS, Eberhard J, Gellrich NS, Geurtsen W, Windhagen H, Haverich A, Lenarz T, Heuer W, Stiesch M. Die Biobank für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe (BIT). *DZZ*; 2012;67(4):260-264

Teschner M. Laryngologie im ausgehenden 19. Jahrhundert: Das Beispiel der Behandlung Friedrich III. *HNO*; 2012;60(11):985-992

Teschner M, Aljeraihi S, Giesemann A, Götz F, Lenarz T, Kontorinis G. Stellenwert der Computertomografie in der Peritonsillarabszessdiagnostik nach Punctio sicca. *Laryngorhinootologie*; 2013;92(1):25-29

Teschner M, Lenarz T. Aktueller Stellenwert der ambulanten Chirurgie in deutschen HNO-Kliniken: Exemplarische Analyse einer Universitätsklinik. *HNO*; 2012;60(6):520-523

Teschner M, Lenarz T, Battmer RD. Validity of cochlear microphonics at high sound pressure levels as an important clinical aspect. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*; 2012;74(1):38-41

Teschner M, Maser F, Lenarz T. Tragen von Motorradhelmen und Inzidenz von Othämatomen: Ein Zusammenhang? *HNO*; 2012;60(4):343-347

Thiele C, Sukowski H, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. Göttinger Satztest im Störgeräusch für verschiedene Gruppen von Schwerhörigkeit. *Laryngorhinootologie*; 2012;91(12):782-788

Timm L, Agrawal D, C Viola F, Sandmann P, Debener S, Büchner A, Dengler R, Wittfoth M. Temporal feature perception in cochlear implant users. *PLoS One*; 2012;7(9):e45375

Verhaert N, Mojallal H, Schwab B. Indications and outcome of subtotal petrosectomy for active middle ear implants. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2012;DOI: 10.1007/s00405-012-2113-5

Warnecke A, Sasse S, Wenzel GI, Hoffmann A, Gross G, Paasche G, Scheper V, Reich U, Esser KH, Lenarz T, Stöver T, Wissel K. Stable release of BDNF from the fibroblast cell line NIH3T3 grown on silicone elastomers enhances survival of spiral ganglion cells in vitro and in vivo. *Hear Res*; 2012;289(1-2):86-97

Wefstaedt P, Paasche G, Parker J, Lenarz T, Stöver T. A device for patterned electrical stimulation of cultivated cells: preliminary tests with rat auditory neurons. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 2013;270(3):841-848

Buchbeiträge, Monografien

Hehrmann P, Fredelake S, Hamacher V, Dyballa K, Büchner A. Improved speech intelligibility with cochlear implants using stat-

of-the-art noise reduction algorithms. In: Informationstechnische Gesellschaft Fachausschuss Sprachakustik Sprachkommunikation 2012: Beiträge zur 10. ITG-Fachtagung vom 26. bis 28. September 2012 in Braunschweig. Berlin u.a.: VDE Verl, 2012. S. 291-294 (ITG-Fachbericht; 236)

Abstracts

2012 wurden 11 Abstracts publiziert.

Promotionen

Buhr Ines Frederike (Dr. med.): Untersuchungen zum neuroprotektiven Effekt von Artemin auf Spiralganglienzellen in vivo.

Haumann Sabine (Dr. rer. biol. hum.): Testing the preprocessing in cochlear implant systems with a roving-level adaptive speech perception test = Untersuchungen der Vorverarbeitungsstufe von Cochlea-Implantat-Systemen mit Hilfe eines Sprachtests mit variierenden Lautstärkepegeln.

Jöhrens Imke (Dr. med.): Retrospektive Studie zum Vergleich der Hörverbesserung nach operativer Therapie bei akutem Hörverlust mit und ohne intraoperativem Nachweis einer Perilymphfistel.

Limmer Katrin (Dr. med.): Evidenzbasierte Studie zum Einsatz eines optoelektronischen Navigationssystems bei Eingriffen an der vorderen Schädelbasis.

Meyer Hartwig (Dr. med. vet.): Untersuchungen zum biologischen Effekt von Rolipram sowie in Lipidnanokapseln eingeschlossenem Rolipram auf Spiralganglienzellen und dendritische Zellen in vitro und Spiralganglienzellen in vivo.

Salcher Rolf Benedikt (Dr. med.): Die Rundfenstermembran Stimulation mit dem Floating Mass Transducer der Vibrant Soundbridge unter Verwendung des Vibroplasty-RW-Coupler: die ersten klinischen Erfahrungen und Analysen an humanen Felsenbeinkadavern.

Würfel Waldemar (Dr. med.): Vergleichende Auswertung histologischer Schliffpräparation, fpVCT- und [my]CT-Bildgebung hinsichtlich der Eignung zur Darstellung und 3D-Rekonstruktion der Anatomie von Mittel- und Innenohr.

Wissenschaftspreis

Lenarz, T. (Prof. Dr.): Ehrenring der Stadt Garbsen

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lenarz, T. (Prof. Dr.): Sprecher des Sonderforschungsbereiches 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ an der MHH; Sprecher des Kopfsentrums Medizinischen Hochschule Hannover; Sprecher Hannover Exzellenzcluster „Hearing4all“ Oldenburg - Hannover; Regional Secretary EAONO/Member of the Steering Committee EAONO; Mitglied im Vorstand des Sonderforschungsbereichs Transregio 37 Mikro- und Nanosysteme in der Medizin; Mitglied im Vorstand des Exzellenzclusters Hearing and its Disorders des Landes Niedersachsen; Mitglied im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik; Vorstand Zentrum für Hörforschung Hannover - Oldenburg; AWMF-Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie und Audiologie; Koordination des PhD-Pro-

gramms „Hören“; Präsidentschaften: Stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT); Herausgeberschaften: Mitherausgeber der Zeitschrift für Laryngo-Rhino-Otologie; Beirat HNO; Editorial Board Otology & Neurotology; Zeitschrift für Audiologie; Cochlear Implant International; European Archives of Otorhinolaryngology; Mitglied des Editorial Board des International Advanced Otology Journal; Mitglied des Editorial Board „Otorhinolaryngology Clinics“; Mitglied des Advisory Board „Journal of Hearing Science“; Gutachtertätigkeiten: Otology & Neurotology; HNO; Laryngo-Rhino-Otologie; The Laryngoscope; European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck; BMC Neurology; Acta Otorhinolaryngologica; Forschungsverbände: Sonderforschungsbereich 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“, Sprecher: Prof. Prof. h. c. Dr. T. Lenarz; Transdisziplinärer SFB in Zusammenarbeit der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover und der Tierärztlichen Hochschule Hannover; SFB TR37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin“; EU Projekte „NanoEar“, „BioEar“, „HearProtect“; Exzellenzcluster „Hearing and its disorders“ in Zusammenarbeit mit der Universität Oldenburg; Audiologieinitiative Niedersachsen (Landesförderung); Schwerpunktprogramm 1124 „Navigation und Robotik“; BMBF Verbundprojekt „Sehendes Skalpell“; BMBF-Projekte Gentle CI und SMART CI; BMBF-Forschungsverbund REMEDIS; EU-Projekt „NanoEar“, „ProHearing“, „NeuEar“; Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie; Deutsche Gesellschaft für Audiologie (DGA), Vorstand, Past President; European Federation of Audiological Societies (EFAS), Past President; European Skull Base Society (ESBS), Council Member; European Academy of Otology & Neurotology (EAONO), Board Member; Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung e.V.; The Politzer Society, Inc; Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie e.V., Past-Präsident; Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik, Stv. Vorsitzender; Deutsche Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC); Deutsche Akademie der Technikwissenschaften (acatech); Deutsche Krebsgesellschaft; Korrespondierende Mitgliedschaften: American Association of Otolaryngology seit 1997; Slowakische HNO-Gesellschaft seit 1998; Österreichische HNO-Gesellschaft seit 2005; Belgische HNO-Gesellschaft seit 2006

Abteilung Experimentelle Otologie

■ Leiter: Prof. Dr. Andrej Kral

Tel.: 0511/532-7272 • E-Mail: kral.andrej@mh-hannover.de • www.neuroprothesen.com

Forschungsprofil

Die Abt. für experimentelle Otologie fügt sich in den Schwerpunkt Biomedizinische Technik und Implantate der MHH. Die Abt. fokussiert ihre Forschungstätigkeit auf die Gebiete der Neuroprothetik und der Entwicklungsneurophysiologie. Neuroprothetik: In den letzten Jahren brachte der Einsatz von Cochlea-Implantaten einen beträchtlichen Fortschritt in der Therapie von Gehörlosigkeit. Cochlea-Implantate selbst können weiter verbessert werden: Das elektrische Feld breitet sich (bei homogener Umgebung) kugelförmig im Raum aus, und kann nur rudimentär auf einen Ort gezielt werden. Neuroprothetik erfordert aber häufig eine sehr gezielte Stimulation. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu lösen, bietet die Stimulation mit kohärentem „Licht“ (Laser). Anschließend auf die Arbeiten aus 2011 konnten wir zwei entscheidende Komponenten der Generierung von Optofonischen Effekten aufklären: Absorption durch Wasser und Hämoglobin (Schlutz et al., 2012). Auch konnten wir beweisen, dass dies der hauptsächliche Effekt der cochleären Stimulation ist. Ein weiterer Schwerpunkt auf diesem Gebiet wäre die Entwicklung von neuen objektiven Messmethoden zur Diagnostik des Hörnervzustands. Das könnte helfen, Bereiche der starken Degeneration vom Hörnerv bei der Stimulation zu vermeiden. Einige Patienten können leider nicht von einem Cochlea-Implantat profitieren, da die anatomischen Bedingungen im Innenohr ungünstig sind. Bei diesen Patienten kommen zentrale Prothesen zum Einsatz („auditory brainstem implants“ oder weiter zentral liegende Prothesen, z.B. im Colliculus inferior). Diese Prothesen bringen aufgrund der komplizierten funktionalen Organisation dieser Kerne noch nicht die optimalen Resultate. Um die Erfolge dieser Prothesen zu erhöhen, muss die Stimulationsstrategie auf die neurophysiologischen Charakteristiken dieser Kerne angepasst werden. Hier ist weitere Forschung dringend erforderlich.

Entwicklungs-Neurophysiologie und neuronale Plastizität: Der Erfolg einer Cochlea-Implantation basiert auch auf der Fähigkeit des Gehirns die künstliche Reizung interpretieren zu lernen. Die Fragestellung nach „Nature or Nurture“, also nach reizevozierten Entwicklungsschritten des auditorischen Systems, ist wissenschaftlich höchst relevant. Auf diesen Gebieten sind viele Fragen nach wie vor ungeklärt. Wir untersuchen, worauf die sensiblen Entwicklungsphasen basieren und warum manche davon „kritisch“ (also nicht reversibel) sind. Wir untersuchen, wie sich Neurone in funktionale „Assemblies“ formieren und welche Rolle dabei die Hörerfahrung spielt. Wir konnten nachweisen dass ein komplexes Muster an kortikaler Aktivität, die durch eine Cochlea-Implantation angeregt wird, in Gehörlosigkeit deutlich verändert ist und manche Eigenschaften des elektrischen Reizes gar nicht kortikal repräsentiert werden können (Kral & Sharma, 2012). Die Entwicklung von subkortikalen Strukturen (Hirnstamm) scheint nicht grundsätzlich durch Gehörlosigkeit verändert zu sein (Tillein et al., 2012), was im Kontrast mit kortikalen sensiblen Phasen steht (Kral & Sharma, 2012). In einer neuen Untersuchung konnten wir nachweisen, dass einseitige Hörerfahrung zur neurophysiologischen „auralen Präferenz“ führt, bei der das „hörende“ Ohr stärker die Hirnrinde aktiviert als das gehörlöse; dieser Effekt zeigte eine kritische Phase in der frühen Entwicklung (Kral et al., 2013). Unsere weiteren Arbeiten untersuchen, wie die Interaktion von einzelnen auditorischen Hirnarealen miteinander ist („bottom-up“ vs. „top-down“ Interaktionen) und welche Funktion den sog. „cross-modalen“ Reorganisationsprozessen bei der Deprivation zufällt (Lomber et al., 2011). Dabei müssen Effekte des allgemeinen Hirnzustands beachtet werden, da im Stadium einer „Burst-Suppression“ heteromodale Antworten leicht generiert werden können (Land et al., 2012).

Objektive Merkmale der Hirnreifung nach einer Cochlea-Implantation könnten als klinische Werkzeuge eingesetzt werden, um den Erfolg zu optimieren und zu verfolgen (Kral & Sharma, 2012). Eine wichtige klinische Fragestellung,

die dabei beantwortet werden sollte, ist der Grund für nicht erfolgreiche Cochlea-Implantationen bei Kindern. Systematische Studien dieses Effekts sind bislang ausgeblieben, zum Teil weil über Misserfolge nicht systematisch berichtet wird. Obwohl der Anteil dieser Patienten recht gering ist, würde eine Aufklärung der Gründe einen wesentlichen Beitrag bei Eliminierung der konnatalen Gehörlosigkeit spielen.

Forschungsprojekte

Räumliches Hören bei kongenitaler Deprivation

Die auditorischen Areale A1, PAF und DZ dienen der Lokalisation der Schallquelle im Raum. Wir konnten nachweisen, dass die cortikale binaurale Repräsentation durch kongenitale Gehörlosigkeit beeinträchtigt wird. Mit Komplexitätsanalysen der Einzelzellantworten untersuchen wir, ob das naive neuronale Netzwerk bei binauraler Stimulation eine einfachere („zufällig zusammengesetzte“) funktionale Architektur aufweist. Um eine vermutete Entkopplung der höheren Areale vom primären Feld in Gehörlosigkeit (Kral and Eggermont, 2007) nachzuweisen, wird die funktionale Kopplung von PAF und DZ mit A1 unter elektrischer binauraler Stimulation und visuellen/somatosensorischer Stimulation untersucht. Korrelations- und Kausalitätsanalysen der Aktivität sollen die Stärke der funktionalen Kopplung während der binauralen Verarbeitung schichtspezifisch bei hörenden und gehörlosen Tieren vergleichen. Die Daten würden Rückschlüsse über Mechanismen der Defizite bei angeborener Gehörlosigkeit, besonders in Schallquellenlokalisierung, ermöglichen.

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Kooperationspartner: Sharma, Anu (Prof. Dr.), University of Colorado, USA, Tillein, Jochen, Dr., MedEl Comp. Innsbruck, Österreich; Förderung: DFG Kr 3370/1-3 und Exzellenzcluster Hearing4All

Weitere Forschungsprojekte

„Fast temporal processing and central auditory disorder‘: subcortical mechanisms“

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.) & Nothwang, Hans-Gerd (Prof. Dr.); Förderung: DFG Kr 3370/2-1

Cross-modale Reorganisation des auditorischen Cortex bei kongenitaler Gehörlosigkeit

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Kooperationspartner: Lomber, Stephen G (Prof. Dr.), University of Western Ontario, Canada; Barone, Pascal (Dr.), CERCO, Université Paul Sabatier, Toulouse, Frankreich; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4All

Infrarotstimulation des Innenohres

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: Exzellenzcluster Hearing4All; Cochlea-Implantat Industrie (MedEl Comp., Innsbruck, Österreich)

Originalpublikationen

Carrasco A, Brown TA, Kok MA, Chabot N, Kral A, Lomber SG. Influence of core auditory cortical areas on acoustically evoked activity in contralateral primary auditory cortex. *J Neurosci*; 2013;33(2):776-789

Kral A, Hubka P, Heid S, Tillein J. Single-sided deafness leads to unilateral aural preference within an early sensitive period. *Brain*; 2013;136(Pt. 1):180-193

Land R, Engler G, Kral A, Engel AK. Auditory evoked bursts in mouse visual cortex during isoflurane anesthesia. *PLoS One*; 2012;7(11):e49855

Schultz M, Baumhoff P, Maier H, Teudt IU, Krüger A, Lenarz T, Kral A. Nanosecond laser pulse stimulation of the inner ear-a wavelength study. *Biomed Opt Express*; 2012;3(12):3332-3345

Tillein J, Heid S, Lang E, Hartmann R, Kral A. Development of brainstem-evoked responses in congenital auditory deprivation. *Neural Plast*; 2012;2012:182767

Abstracts

2012 wurden 8 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.): Editorial Board, General Physiology and Biophysics.

Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Martin Ptok

Tel.: 0511-532-9110 • E-Mail: ptok.martin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/paedaud.html

Forschungsprofil

Während in früheren Generationen die Unfähigkeit zu manueller Tätigkeit den Krankheitsbegriff wesentlich geprägt hat, so gewinnen heutzutage kommunikative Fähigkeiten zunehmend an Bedeutung. So zeigen Untersuchungen von Ruben, dass der volkswirtschaftliche Verlust durch eine beeinträchtigte Kommunikationsfähigkeit alleine in den USA jährlich in einer Größenordnung von mehr als 100 Mrd. US\$ liegt. Es hat sich gezeigt, dass unter Arbeitslosen diejenigen besonders schwer in eine Arbeitsstelle zu vermitteln sind, deren sprachliche Kommunikation eingeschränkt ist. Dabei spielen sowohl Beeinträchtigungen der impressiven (Hören) als auch expressiven (Sprache, Sprechen, Stimme) Kommunikation eine Rolle. Ganz unabhängig davon ist es für die Betroffenen und deren Angehörige ein schwerer Schicksalsschlag, wenn durch Hör-, Sprach-, Sprech- oder Stimmstörungen der Informationsaustausch gravierend beeinträchtigt ist. Insbesondere bei kindlichen Hörstörungen kann eine nicht oder zu spät behandelte Hörstörung zu irreversiblen Schäden führen, die nicht nur die Entwicklung auf sprachlicher, sondern auch auf intellektueller, sozialer und emotionaler Ebene bleibend behindert. Denn die Einschränkung von Sprech- und Sprachfähigkeiten hat nach heutigem Wissen häufig außerdem auch alltagsrelevante Auswirkungen auf die Schriftsprach- und Lesekompetenzen. Ausreichende Fertigkeiten in diesem Bereich sind aber in der gesamten Arbeitswelt nicht mehr wegzudenken.

Schluckstörungen, die bei zunehmendem Lebensalter an Bedeutung gewinnen oder im Rahmen von individuellen Faktoren wie Schlaganfällen und Unfällen mit Schädelhirntrauma häufig auftreten, haben weiterhin einen großen Forschungsbedarf, denn ihre Folgen sind nicht nur essentiell lebensqualitätsmindernd, sondern zeigen eine hohe Mortalitätsrate.

Die Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie der MHH hat mit der Vertretung des medizinischen Fachgebietes, das sich mit Kommunikationsstörungen hochspezialisiert auseinandersetzt, die Verpflichtung, die gravierenden Auswirkungen von Kommunikationsstörungen und Schluckstörungen, ihre Diagnostik und die Möglichkeiten der Intervention hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Grundlagen zu untersuchen und zu therapieren. Wir stellen uns dieser Verpflichtung mit Forschungsprojekten: zum Erkenntnisgewinn bei Kommunikations- und Schluckstörungen, ihren induzierenden Mechanismen sowie zur Entwicklung rational begründeter Diagnose- und Therapiekonzepte.

Forschungsprojekte

Entwicklung eines zirkulären Knochenleitungshörers. Teilprojekt 1: Audiologische Charakterisierung der Transferfunktion der aufzuwendenden Energie für den Perzeptionsgewinn.

Die in konventionellen Hörgeräten verwendeten Luftleitungshörer (Lautsprecher) LLH haben bauartbedingt Frequenzgänge, die nicht alle für das Sprachschallsignal wichtigen Frequenzen abdecken. Somit „fehlen“ bei der konventionellen Hörgeräteversorgung mit LLH wichtige Signanteile. Alternativ vorgeschlagene Versorgungen mit (teil-)implantierbaren Hörgeräten, die über einen „Floating mass transducer“ FMT direkt die Gehörknöchelkette antreiben, sind zwar bereits im klinischen Einsatz, gerade im Hochtonbereich haben sie sich aber hinsichtlich ihrer wirksamen

Verstärkungsleistung nicht als überlegen erwiesen. Außerdem sind sie mit einem operativen, den Schädelknochen eröffnenden, z.T. die Gehörknöchelkette destruierenden Eingriff verbunden.

Für Patienten mit speziellen Versorgungsbedürfnissen, z.B. bei Mittelohrfehlbildungen oder einseitiger Taubheit, sind Knochenleitungshörer (KLH) entwickelt worden. Für sie gilt ebenfalls, dass der Frequenzgang unbefriedigend ist. Außerdem erfordern sie entweder das permanente Tragen eines Kopfbügels oder -bandes oder es ist erforderlich, eine Übertragungsschraube in das Felsenbein zu bohren.

Im hier beantragten Projekt soll ein Hörgerätehörer mit einem Verstärkungsbereich entwickelt werden, der signifikant größer ist als der bisheriger Hörer (LLH und KLH) einschließlich der FMT. Der angestrebte Verstärkungsbereich soll nicht nur das relevante Sprachschallspektrum abdecken, sondern auch darüber hinaus für die Konstruktion von Hybrid - Hörern (LLH kombiniert mit KLH) und sogenannter Transpositionsgeräte (Frequenzen des Sprachschalls werden zur besseren Perzeption in andere, höhere Frequenzen übertragen) geeignet sein.

Das zu erstellende Labormuster soll als individuell adaptierbarer, zirkulärer Knochenleitungs-Gehörgangshörer auf der Basis von piezokeramischen Multilayer-Aktoren entwickelt werden. Damit werden zusätzlich weitere bekannte Nachteile bisheriger Hörer, wie Okklusionseffekt, erforderliche Operation etc. vermieden.

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sattel, Thomas (Prof. Dr. Ing), Technische Universität Ilmenau Kinkel, Martin (Dr.) Hörgeräte KIND Pertsch, Patrick (Dr.) PI Ceramics; Förderung: VDI Technologie GmbH, zuvor DLR

Weitere Forschungsprojekte

Konzeption und Entwicklung einer anforderungsgerechten Behandlungsmethodik zur wirkungsvollen Therapie von Schluckbeschwerden

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Schleißing, Michael, Firma PHYSIOMED; Förderung: ZIM, BMWi

Therapie von sekundären Halslymphödemem

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Schleißing, Michael, Firma PHYSIOMED; Förderung: AiF

Evaluation der PhagoSTIM-Behandlung in der Dysphagietherapie

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Schleißing, Michael, Firma PHYSIOMED

Untersuchungen zur pharyngo-ösophagokortikalen Projektion mit besonderer Berücksichtigung der kortikalen Repräsentation des oberen Ösophagussphinkters

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. h.c.)

Hochauflösungsmanometrische Verfahren Untersuchungen zum velopharyngealen Abschluß

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. h.c.)

Bolusacidität und Öffnungsdynamik des oberen Ösophagussphinkters

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. h.c.)

Effekte der kontinuierlichen neuromuskulären Elektrostimulation auf die Funktion des oberen Ösophagussphinkters

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. h.c.)

Originalpublikationen

- Gramann P. Verlässlichkeit apparativer Stimm diagnostiken. Sprache Stimme Gehör; 2012;36(1):31-32
- Jungheim M, Meyer S, Ptok M. Ätiologie der velopharyngealen Insuffizienz. Sprache Stimme Gehör; 2012;36(02):66-69
- Jungheim M, Miller S, Ptok M. Methodologische Aspekte zur Hochauflösungsmanometrie des Pharynx und des oberen Ösophagussphinkters. Laryngorhinootologie; 2013;92(3):158-164
- Kühn D, Meyer S, Ptok M. Funktionelle Therapie bei Spaltfehlbildungen und/oder velopharyngealer Insuffizienz. Sprache Stimme Gehör; 2012;36(02):79-81
- Kühn D, Meyer S., Ptok M. Probleme und Behandlung des Fütterns von Säuglingen mit Spaltfehlbildungen. Sprache Stimme Gehör; 2012;36(02):73-75
- Kühn D, Miller S, Ptok M. Cricopharyngeal Bar und Dysphagie. Laryngorhinootologie; 2012;DOI: 10.1055/s-0032-1330030
- Meyer S, Jungheim M, Ptok M. Ultra-Hochauflösungsmanometrie des oberen Ösophagussphinkters. HNO; 2012;60(4):318-326
- Meyer S, Kühn D, Jungheim M, Ptok M. Anatomie und Physiologie des velopharyngealen Abschlusses. Sprache Stimme Gehör; 2012;36(02):61-65
- Meyer S, Kühn D, Ptok M. Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten: Kognition und Spracherwerb. Sprache Stimme Gehör; 2012;36(02):76-78
- Meyer S, Kühn D, Ptok M. Wenn Kinder völlig unverständlich sprechen: verbale Entwicklungsdyspraxie. HNO; 2012;60(5):410-415
- Meyer S, Ptok M Laryngeale Neuropathie und „irritable larynx syndrome“: Synonyme oder differente Entitäten? Laryngorhinootologie; 2012;91(10):617-624
- Miller S, Kühn D, Ptok M. Fragebogenassessments für die Hörgerätekontrolle. Laryngorhinootologie; 2013;92(2):80-89
- Miller S, Kühn D, Ptok M. Repetitive transkranielle Magnetstimulation : Sinnvolle Therapieergänzung bei Aphasie nach apoplektischem Insult?. HNO; 2013;61(1):58-64
- Miller S, Kühn D, Ptok M. Der PC als Hörtherapeut? DAVID, CASPER, CATS, CAST, SPATS, LACE und andere. Sprache Stimme Gehör; 2012;36(4):189-191
- Ptok M, Dunkelmann A. Basale phonologische Verarbeitung und Intelligenzpotenzial bei Vorschulkindern. HNO; 2012;60(5):427-431
- Ptok M, Dunkelmann A. Hörmerkspanne und basale phonologische Verarbeitung bei Vorschulkindern. HNO; 2012;60(3):269-274
- Ptok M, Hesse G, Meyer S, Ptok A. Historische Aspekte der Hörtherapie. Sprache Stimme Gehör; 2012;36(4):e76-e80
- Ptok M, Meyer S, Ptok A. Hörtraining, Hörtherapie und nichtapparative Hörrehabilitation bei Schwerhörigen im Wandel der Zeiten. HNO; 2012;60(10):913-918
- Ptok M, Ptok A. Laryngopharyngealer Reflux und kehlkopfassoziierte Beschwerden. HNO; 2012;60(3):200-205
- Schwemmler C. 22q11-Mikrodeletion. Sprache Stimme Gehör; 2012;36(01):46-46
- Schwemmler C. Hörverarbeitung, Gehirnplastizität und Hörtherapie. Sprache Stimme Gehör; 2012;36(4):e81-e85
- Schwemmler C, Arslan-Kirchner M, Pabst B, Ptok M. Tetrasomie 18p und Innenohrschwerhörigkeit. HNO; 2012;60(10):901-905
- Schwemmler C, Ptok M. Häufiges Syndrom, selten diagnostiziert: das Triple-X-Syndrom - Ein Fallbericht mit Literaturübersicht. Monatsschr. Kinderheilkd.; 2013;161(1):40-45
- Schwemmler C, Ptok M. Bamboo Nodes as a cause of juvenile dysphonia. Klin.Padiatr.; 2012;224(7):468-469

Abstracts

2012 wurden 23 Abstracts publiziert.

Promotionen

Altwein, Franz (Dr. med. dent.): Untersuchung zur konvergenten und prädiktiven Validität eines Prüfmaterials zur basalen phonologischen Verarbeitung.

Dunkelmann, Antje (Dr. med.): Untersuchung zur Ausprägung der basalen phonologischen Verarbeitung und korrelativer Zusammenhänge mit der sprachfreien Intelligenz bei Kindern im Vorschulalter.

Janhsen, Alexander Matthias (Dr. med.): Effekte der neuromuskulären Elektrostimulation auf den oberen Ösophagussphinkter.

Markgraf, Carina (Dr. med. dent.): Zyklusstabilität der Stimm lippen-schwingungen bei Stimmgesunden.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr. h.c.): Schriftleiter Sprache-Stimme-Gehör Herausgeber Rubrik Phoniatrie, HNO Beirat Laryngo-Rhino-Otologie Präsident Deutsche Gesellschaft für Sprechwissenschaft und Sprecherziehung (DGS) International Advisory Board Journal of the Royal Medical Services Ärztlicher Direktor-Schule für Logopädie Geschäftsführender Direktor-Zentrum Schulen.

Klinik für Kieferorthopädie

■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Schwestka-Polly

Tel.: 0511/532-4846 • E-Mail: Schwestka-Polly.Rainer@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kieferorthopaedie.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Kieferorthopädie betreibt zurzeit interdisziplinäre klinische Forschung und ist Bestandteil des gemeinsamen Forschungsbereichs des Zentrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, der thematisch zell- und molekularbiologisch ausgerichtet ist. Einen wesentlichen Forschungsschwerpunkt stellt ein interdisziplinäres Projekt zur Fragestellung der Besiedlung von festsitzenden kieferorthopädischen Behandlungsapparaturen mit Mikroorganismen (sog. „Biofilm“) dar. In diesem Zusammenhang werden auch Materialien mit anti-adhäsiven Oberflächencharakteristika bezüglich ihrer klinischen Wirksamkeit evaluiert. Des Weiteren werden im Zusammenhang mit der Fragestellung des oralen Biofilms mikrobielle und parodontale Veränderungen nach der Insertion individueller linguale Apparaturen sowie nach kombiniert kieferorthopädisch-kieferchirurgischen Behandlungen untersucht. Als weiterer Forschungsschwerpunkt ist das Projekt „Zellregeneration“ zu nennen mit zell- und molekular-biologischen Untersuchungen zum Knochenersatz im Sinne einer zellbasierten regenerativen Medizin (insbesondere bei Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und bei Bewegung von Zähnen in den Spaltbereich). Weitere Themen sind „Biomaterialien“ und „3D-Imaging“. Diese Projekte erfolgen in Kooperation mit allen Kliniken des Zentrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und Kliniken und Instituten der Medizin sowie weiteren Einrichtungen des Wissenschaftsstandortes Hannover. Als weiterer insbesondere klinisch ausgerichteter Forschungsschwerpunkt ist die „Lingualtechnik“ zu nennen.

Forschungsprojekte

Vergleich der Langzeitbiofilmbildung auf Edelstahl- und Keramikbrackets in vivo

In der Kieferorthopädie können Zähne durch festsitzende Apparaturen dreidimensional kontrolliert auf ihren knöchernen Basen bewegt werden. Festsitzende Apparaturen bieten aber in hohem Maße im Bracketumfeld Retentionsnischen für eine intraorale Biofilmbildung, welche eine Gefahr für die strukturelle Integrität der Hart- und Weichgewebe darstellt. Auch Jahre nach Abschluss einer Behandlung mit festsitzenden Apparaturen ohne spezielle Prophylaxemaßnahmen lassen sich klinische Zeichen von biofilmbedingten Demineralisationsvorgängen im ehemaligen Bracketumfeld als sogenannte „white spot lesions“ nachweisen. Solche initiale kariöse Läsionen stellen eine der wesentlichen iatrogenen Nebenwirkungen im Rahmen einer kieferorthopädischen Behandlung dar. Um diese Nebenwirkungen zu reduzieren, sind im klinischen Bereich exzellente Mundhygiene der Patienten und begleitende Maßnahmen der Prophylaxe Voraussetzung für eine erfolgreiche kieferorthopädische Therapie.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Langzeitbiofilmbildung auf Edelstahl- und Keramikbrackets unter in vivo Bedingungen vergleichend zu untersuchen. Dabei sollte insbesondere der Einfluss der intraoralen Lokalisation sowie der besiedelten Bracketfläche berücksichtigt werden.

Insgesamt wurden konsekutiv 20 jugendliche Patienten (6 männlich, 14 weiblich) im Alter zwischen 13 und 18 Jahren nach Entfernung einer festsitzenden vestibulären kieferorthopädischen Apparatur in die Untersuchung einbezogen. Die Patienten waren über einen Zeitraum von $18,9 \pm 3,2$ Monaten mit Edelstahl- oder Keramikbrackets behandelt worden. Bei jedem Patienten wurden die Brackets der mittleren Schneidezähne, der Eckzähne und der zweiten Prämolaren einer quantitativen Analyse der Biofilmadhäsion unterzogen. Unter Anwendung der Rutherford backscattering detection - Methode wurden perspektivisch identische rasterelektronenmikroskopische (REM-) Bilder

der vestibulären, mesialen, distalen, gingivalen und okklusalen Flächen der zu untersuchenden Brackets angefertigt. Die insgesamt 300 REM-Aufnahmen wurden mittels einer Software zur Flächenanalyse anhand der unterschiedlichen Grauwerte bezüglich der Biofilmbildung digital ausgewertet (Abb. 1 bis 3).



Abb. 1: Edelstahlbracket, viel Biofilm (dunkle Areale)

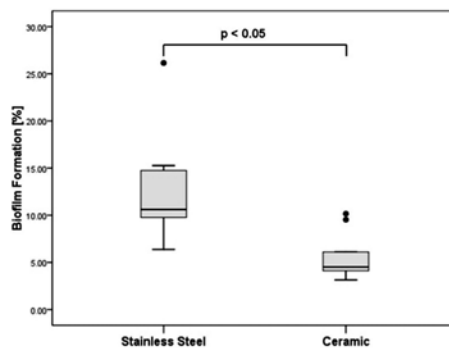


Abb. 2: Vergleich Adhäsion Biofilm Edelstahl-/Keramikbrackets



Abb. 3: Keramikbracket, wenig Biofilm (dunkle Areale)

Der statistische Vergleich der Daten erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Je Bracket wurde eine Gesamtoberfläche von $26,3 \pm 0,9 \text{ mm}^2$ (Metall) und $27,2 \pm 0,9 \text{ mm}^2$ (Keramik) analysiert. Auf $12,5 \pm 5,7\%$ ($3,3 \pm 1,6 \text{ mm}^2$) der Gesamtoberfläche der Metallbrackets wurde ein adhärenter Biofilm gefunden, während dieser bei Keramikbrackets nur auf $5,6 \pm 2,4\%$ ($1,5 \pm 0,6 \text{ mm}^2$) der Flächen nachgewiesen werden konnte. Dieser Unterschied erwies sich im statistischen Test als signifikant ($p < 0,05$). Der paarweise Vergleich der Daten zeigte eine signifikant geringere Biofilmbildung auf Keramikbrackets im Hinblick auf die intraorale Lokalisation ($p < 0,001$ für mittlere Schneidezähne, Eckzähne und zweiten Prämolaren) und in Bezug auf die besiedelte Bracketfläche ($p < 0,05$ für bukkale, mesiale und distale Flächen). Bei beiden Gruppen konnte auf den bukkalen Flächen die geringste Biofilmmakkumulation nachgewiesen werden. Die stärkste Besiedelung befand sich bei den Edelstahlbrackets auf den mesialen und distalen, bei den Keramikbrackets auf den okklusalen und gingivalen Flächen.

Unter Anwendung der rasterelektronenmikroskopischen Analyse konnte gezeigt werden, dass vestibuläre Keramikbrackets unter klinischen Bedingungen eine signifikant geringere Langzeitbiofilmmadhäsion als vestibuläre Edelstahlbrackets aufweisen.

■ Projektleitung: Demling, Anton (Priv.-Doz. Dr. med. dent.), Lindel Ira Dewi, Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Heuer, Wieland (Priv.-Doz. Dr. med. dent.), Elter, Cornelius (Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde, Heidenblut, Torsten (Dr.-Ing.) - Inst. für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover; Förderung: Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Korrektur des Distalbisses mit retrudierter Oberkiefer-Front und Tiefbiss mit einem vollständig individuellen lingualen Behandlungssystem und der Herbst-Apparatur

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Priv.-Doz. Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Vu, Julius - Kieferorthopädische Fachpraxis Bad Essen, Pancherz, Hans (Prof. Dr. med. dent.) - Universität Gießen; Förderung: Industrie

Entwicklung eines Gerätes zur Messung der Übertragung des Torques von lingualen Bracketsystemen auf Zähne

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Priv.-Doz. Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie; Förderung: Industrie

Histologische Evaluation des Osseointegrationsverhaltens von oberflächenmodifizierten Dentalimplantaten aus Zirkoniumdioxidkeramik und Auswirkungen für die Kieferorthopädie

■ Projektleitung: Merten, Hans-Albert (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent) - Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie; Förderung: Industrie

Reduktion der Biofilmbildung auf kieferorthopädischen Brackets unter Anwendung einer Polytetrafluoroethylen (PTFE) - Beschichtung

■ Projektleitung: Demling, Anton (Priv.-Doz. Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Elter, Cornelius (Dr. med. dent.), Heuer, Wieland (Priv.-Doz. Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde, Heidenblut, Torsten (Dr.-Ing.) - Inst. für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover

Weiterentwicklung der 3D-Positionierung von Zahnbögen im Rahmen der gelenkbezüglichen kieferorthopädischen Chirurgie unter Verwendung des Modell-Repositionierungs-Gerätes in Kombination mit der Lingualtechnik

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Priv.-Doz. Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Rucker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.) - Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Computer- und web-unterstützte Lehre in der Kieferorthopädie

■ Projektleitung: Asselmeyer, Theresia (M.A.), Lohrmann, Bettina (Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Matthies, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.) - Peter L. Reichertz Inst. für Medizinische Informatik, Fischer, Volkhard (Priv.-Doz. Dr. phil.) - Bereich Studium und Lehre

Originalpublikationen

Beberhold K, Sachse-Kulp A, Schwestka-Polly R, Hornecker E, Ziebolz D. The Orthodontic Plaque Index: An oral hygiene index for patients with multibracket appliances. *Orthodontics (Chic)*; 2012;13(1):94-99

Breidenbach V, Schwestka-Polly R, Wiechmann D. Ergebnisqualität von Laborprozessen in der Lingualtechnik: Vergleich der gängigen Verfahren. *Inf Orthod Kieferorthop*; 2012;44(2):99-112

Breidenbach V, Schwestka-Polly R, Wiechmann D. Gegenüberstellung von Laborprozessen in der Lingualtechnik: gängige Verfahren. *Kieferorthopädie*; 2012;26(2):107-127

Dittmer MP, Demling AP, Borchers L, Stiesch M, Kohorst P, Schwestka-Polly R. Der Einfluss simulierter Alterung auf die mechanischen Eigenschaften orthodontischer elastomerer Ketten ohne intermodularen Steg. *J Orofac Orthop*; 2012;73(4):289-297

Ehmer U, Joos U, Flieger S, Wiechmann D. The University Munster model surgery system for orthognathic surgery. Part I-the idea behind. *Head Face Med*; 2012;8:14-160X-8-14

Fink M, Stiesch M, Schwab B, Shapev M, Cay E, Buhck H, Demling A. Einflüsse okklusaler Interventionen auf den Gleichgewichtssinn. *DZZ*; 2012;67(6):364-371

Flieger S, Zieburra T, Kleinheinz J, Wiechmann D. A simplified approach to true molar intrusion. *Head Face Med*; 2012;8:30-160X-8-30

Grättinger N, Wiechmann D. Aktuelle Aspekte bei der Behandlung der Klasse-II-Malokklusion mit einer vollständig individuellen lingualen Apparatur. *Inf Orthod Kieferorthop*; 2012;44(2):113-119

Grauer D, Wiechmann D, Heymann GC, Swift EJ Jr. Computer-aided design/computer-aided manufacturing technology in customized orthodontic appliances. *J Esthet Restor Dent*; 2012;24(1):3-9

Gündel G, Schwestka-Polly R. Troubleshooting in der lingualen Orthodontie unter besonderer Berücksichtigung einer vollständig individuellen lingualen Apparatur. *Inf Orthod Kieferorthop*; 2012;44(2):87-98

Sachse T, Schwestka-Polly R, Flieger S, Wiechmann D. A concept to transfer a therapeutic condyle position into permanent occlusion with a customized lingual appliance. *Head Face Med*; 2012;8(1):16

Sachse-Kulp A, Schwestka-Polly R. Multibracketbehandlung: Einfluss der Glattflächenversiegelung auf die Demineralisation. *Kieferorthopädie*; 2012;26(1):25-32

Siekmann H, Trexler A, Wiechmann D. Die Feineinstellung bei kieferorthopädischer Behandlung mit einer vollständig individuellen lingualen Apparatur. *Inf Orthod Kieferorthop*; 2012;44(2):81-86

Trexler A, Wiechmann D, Schwestka-Polly R. Auswirkungen der Herbstapparatur und einer vollständig individuellen lingualen Apparatur auf die Inklination der Unterkieferinzisivi und der Okklusionsebene. *Inf Orthod Kieferorthop*; 2012;44(2):75-79

Vu J, Panzer H, Schwestka-Polly R, Wiechmann D. Correction of Class II, Division 2 malocclusions using a completely customized lingual appliance and the Herbst device. *J Orofac Orthop*; 2012;73(3):225-235

Zieburra T, Flieger S, Wiechmann D. Mini-implants in the palatal slope - a retrospective analysis of implant survival and tissue reaction. *Head Face Med*; 2012;8:32-160X-8-32

Abstracts

2012 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Schaefer, Winfried (Dr. med. dent.): Pulpavitalität nach kieferorthopädischer Extrusion traumatisierter Oberkieferschneidezähne.

Master

Buckley, John G (M.Sc. Lingual Orthodontics): An evaluation of the opinions of orthodontists in the Republik of Ireland to lingual orthodontics in 2011.

Gallone, Mariano (M.Sc. Lingual Orthodontics): Use of miniscrews between the maxillary first molar and second premolar as anchorage in lingual orthodontic treatment of Class II malocclusion.

Havers, Katharina Sigrid Ulrike (M.Sc. Lingual Orthodontics): Condylar positioning in orthognathic surgery in combination with a completely customized lingual appliance.

Levens, Lawrence J (M.Sc. Lingual Orthodontics): The dimensional variability and quality of standard protocol finishing archwires.

Olmos, Gema (M.Sc. Lingual Orthodontics): Periodontal response of mandibular incisors in patients treated with a Herbst and a completely customized lingual appliance.

Ribeiro, Daniel Passeado Branco (M.Sc. Lingual Orthodontics): A comparative study between resins used for bonding in lingual orthodontics.

Auszeichnung

Wiechmann, Dirk (Priv.-Doz. Dr. med. dent.): Alain Fontenelle Memorial Lecture als Ehren-Vorlesung der European Society of Lingual Orthodontics mit dem Titel "Changing orthodontics with fully customized lingual appliances" gehalten.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie: Editorial Board Mitglied beim „Journal of Orofacial Orthopedics“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Kieferorthopädie“.

Wiechmann, Dirk (Priv.-Doz. Dr. med. dent.): Honorary Associate Professor der Universität Hongkong; Enseignant Emerite Associe der Universität Montpellier, Frankreich; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Informationen aus Orthodontie und Kieferorthopädie“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „International Orthodontics“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Head and Face Medicine“.

Patente

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie: Verfahren zur Herstellung eines Operationssplints und Vorrichtung zur dreidimensionalen Einstellung eines Oberkiefermodells. Patentschrift DE 41 43 252 C2, München 1994.

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie: Articulator for cast surgery and method of use. United States Patent 5,281,135, Washington 1994.

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

■ Direktor: Prof. Dr. Dr. Nils-Claudius Gellrich

Tel.: 0511/532-4747 • E-Mail: gellrich.nils-claudius@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/mkg.html

Forschungsprofil

In der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie wird routinemäßig der Behandlungsumfang und -erfolg mittels modernster 3D-Technologien quantifiziert. Der Forschungsschwerpunkt liegt dabei auf der Verbesserung der Rekonstruktion von Patienten mit erworbenen und angeborenen Deformitäten im Kiefer- und Gesichtsbereich. Hierzu werden die computerassistierte Chirurgie mit den Möglichkeiten der Gewebeexpansion und dem in-vivo und in-vitro Tissue-Engineering kombiniert.

Die Arbeitsgruppe besitzt umfangreiche Erfahrungen in der intravitalem Fluoreszenzmikroskopie. Der Schwerpunkt der derzeitigen Untersuchungen liegt auf folgenden Modellen, die umfassend etabliert sind und routinemäßig genutzt werden: Rückenhautkammer (Maus), Kopfkammer (Maus und Ratte) und Knochenkammer (Maus). Neben der in-vivo Methodik wird durch die Kultur verschiedener Zellen und entsprechender Assays der Bereich der in-vitro Methodik abgedeckt. In weiteren experimentellen Untersuchungen am Schaf wird die Eignung eines axial versorgenden Gefäßstiels als vaskularisationsfördernder Faktor beim in-vivo Tissue-Engineering zur Bildung von biologisch adäquatem Knochen untersucht. Es konnte bereits gezeigt werden, dass in diesem Bioreaktor-Modell ein erfolgreicher Gewebeersatz erzielt werden kann. In einem weiteren Schritt soll nun die Eignung dieses Vorgehens für die klinische Routine sowie die Möglichkeiten der Übertragung des Gewebekonstruktes in die Gesichtsschädelregion überprüft werden. Zur Analyse der erhobenen Daten bestehen umfangreiche Erfahrungen in den relevanten Techniken der Histologie und Immunhistochemie, insbesondere im Bereich der Aufarbeitung von Hartgeweben.

Die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist fest in das Forschungsumfeld der Medizinischen Hochschule und in Hannover eingebunden: es bestehen enge Kooperationen mit mehreren Forschungsgruppen der MHH, der Stiftung Tierärztliche Hochschule und dem Laserzentrum Hannover e.V. Die wissenschaftlichen Arbeiten werden unter anderem mit Mitteln der DFG und der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese (AO) gefördert.

Forschungsprojekte

In-vitro und in-vivo Untersuchung zum Knochenersatz auf der Basis von computerassistenten, individuellen Tissue-Engineering-Konstrukten im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich

Die Therapie von angeborenen bzw. durch Unfall oder Tumorerkrankungen erworbenen Defekten im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie stellt besondere Ansprüche an eine patientenspezifische und biologisch adäquate Wiederherstellung. Diese soll nicht nur den rein funktionellen Aspekten der Wiederherstellung motorischer und sensorischer Fähigkeiten genügen, sondern muss im Besonderen auch ein ästhetisch ansprechendes Ergebnis erzielen. In der klinischen Routine ist die komplexe Transplantation von zusammenhängenden Patientengewebe eine seit Jahrzehnten weiterentwickelte und bewährte Technik der rekonstruierenden Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Durch den Einsatz etablierter mikrochirurgischer Techniken ist der Transfer zusammengesetzter Transplantate aus unterschiedlichen Geweben und deren mikrovasikulärer Anschluss im Defektbereich möglich. Ziel für die Zukunft ist es, die bislang nicht zu umgehenden Entnahmemorbiditäten durch den verstärkten Einsatz von Knochenkonstrukten, die mittels Tissue Engineerings erzeugt wurden, zu ersetzen.

Ein experimenteller Ansatz, der in der Abteilung verfolgt wird, liegt in der Präfabrikation bioartifizieller Knochen-

konstrukte. Hierzu sind bereits zahlreiche Experimente an Schafen durchgeführt worden. Das Ziel dieser experimentellen Forschungsarbeiten liegt darin, durch die Verbindung von innovativen Labortechniken und computerassistierten Planungsmodalitäten einen patientenspezifischen, biologisch adäquaten Knochenersatz für den klinischen Gebrauch zu schaffen, welcher im Idealfall einer individuellen Defektsituation entspricht. Der Gesamtorganismus wird während des Präfabrikationsprozesses als natürlicher Bioreaktor genutzt.

Ergänzend zu der Etablierung von bioartifiziellen, vaskularisierten Knochenkonstrukten durch in-vivo Präfabrikation sind die Auswirkungen von Beschichtungen und Zellbesiedelungen von Trägermaterialien (Poly(L-lactide-co-glycolide) (PLGA)- und β -Trikalziumphosphat (β -TCP, ChronOs®)-Scaffolds) auf die Vaskularisierung und Mikrozirkulation von in-vitro Tissue-Engineering-Konstrukten ein weiterer wichtiger Schwerpunkt der Forschungsarbeit der Abteilung. So wurde in Kammer-Modellen an Nagern mittels der Technik der intravitalem Fluoreszenzmikroskopie untersucht, inwieweit verschiedene Beschichtungen bzw. Besiedelungen (VEGF, Kollagen, Osteoblasten, mesenchymale Stammzellen) zu einer Steigerung der Vaskularisation führen und durch welche Parameter oder Vorbehandlungen die Überlebensrate ausgesiedelter Zellen auf den Konstrukten gesteigert werden kann.

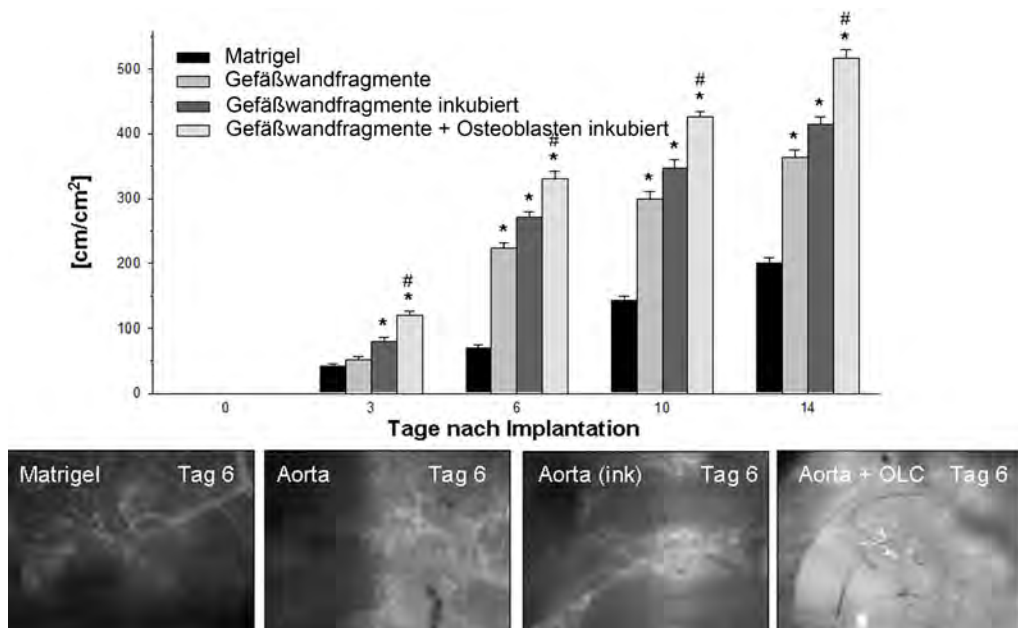


Abb. 1: Intravitalkroskopische Analyse der Vaskularisation von Tissue-Engineering-Konstrukten. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (Matrigel) kann durch die Zugabe von Gefäßwandfragmenten eine Steigerung der funktionellen Kapillardichte erreicht werden. Werden diese Konstrukte vor der Implantation in-vivo einer Präinkubationsphase in-vitro unterzogen, kommt es zu einer Präformation von gefäßähnlichen Strukturen, die eine weitere Erhöhung der Kapillardichte während der Beobachtungsphase hervor rufen. Die höchste Kapillardichte zeigten präinkubierte Konstrukte aus Gefäßwandfragmenten und Osteoblasten. (Mittelwert \pm SEM, * $<0,05$ vs. Matrigel, # $<0,05$ vs. Gefäßwandfragmente inkubiert)

Ein wesentlicher Schlüssel zur Erreichung einer hohen Überlebensrate von Zellen auf Tissue-Engineering-Konstrukten ist eine schnelle und vollständige Vaskularisation der Konstrukte. Erreicht werden kann dies durch eine Präinkubationsphase, in der ein initiales, gefäßähnliches Netzwerk etabliert wird. Ein vielversprechender Lösungsansatz, der eine schnelle Vaskularisation garantiert, ist die Bildung von Konstrukten aus einer Kombination von autologen Zellen und autologen Gefäßwandstücken. Diese Gefäßwandstücke wurden durch Zerkleinern von Abschnitten der Aorta gewonnen und zusammen mit Osteoblasten oder mesenchymalen Stammzellen in einer dreidimensionalen Matrix eingebettet.

In diesen Gefäßwandstücken sind die für den Aufbau funktioneller Gefäße notwendigen Zellen in der physiologisch richtigen Mischung vorhanden. Dadurch wird ein deutlich beschleunigtes Gefäßwachstum ausgelöst, das innerhalb von kurzer Zeit zu einer vollständigen Vaskularisation der Tissue-Engineering-Konstrukte führt (Abbildung 1).

Der Vorteil des klinischen Einsatzes von Tissue-Engineering-Konstrukten liegt in der Möglichkeit, diese Konstrukte individuell an die Defektsituation des Patienten angepasst fertigen zu können. Diese individuelle Anpassung verlangt eine digitale Planung, die auf der vorliegenden Ist-Situation des Patienten aufbaut und eine virtuelle Rekonstruktion des Defektes generiert. Bei einseitigen Defekten erfolgt die Rekonstruktion durch Spiegelung der kontralateralen, unversehrten Anteile des Gesichtschädels. Eine große Herausforderung stellen jedoch noch immer primäre und sekundäre Deformitäten dar, die Mittellinien-überschreitend und beidseitig auftreten. In Zusammenarbeit mit der Abt. für Radiologie (Projektpartner: Dr. Hoen-oh Shin) wird derzeit ein virtuelles Deformationsmodell entwickelt, das unabhängig vom Defekt- oder Deformationsvolumen als individuelles Planungswerkzeug zur Verfügung stehen soll (Abbildung 2).

Die Integration dieser Werkzeuge in bestehende Bildanalyse- und Planungsplattformen ermöglicht darüber hinaus nicht nur die präoperative Planung, sondern auch durch Fusionierung mit der postoperativen Bildgebung eine objektivierbare Qualitätskontrolle. Hierfür arbeiten wir eng mit den Firmen Brainlab (München) und IVS Solution AG (Dresden) zusammen.

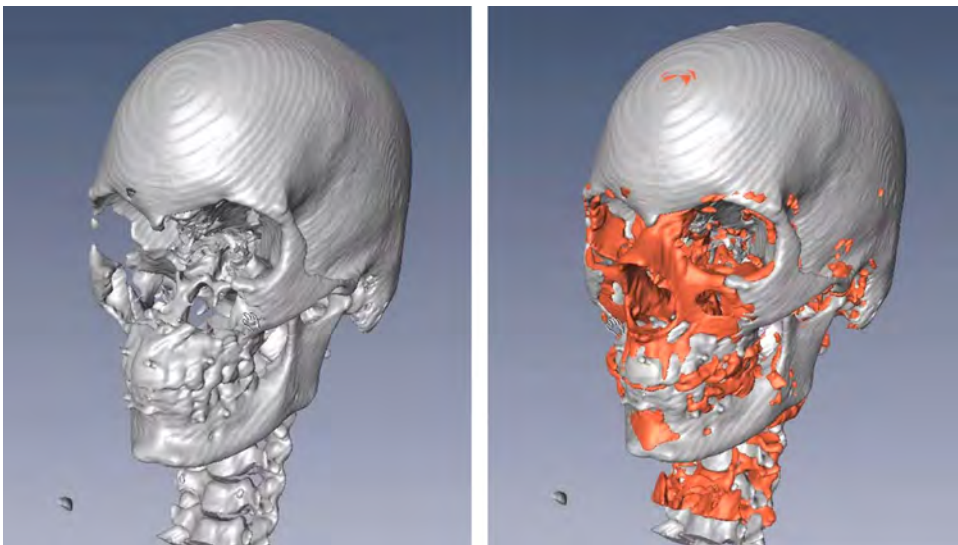


Abb. 2: Umfangreiche virtuelle Operationsplanung: Nach virtueller Entfernung von deformierten oder verschobenen Knochenanteilen kann über die geometrische Transformation eine Rekonstruktion berechnet werden.

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Essig, Harald (Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: DFG: GE 820/6-1, RU 1224/1-1,1-2; Heinz- und Ingeburg-Wille-Stiftung, Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Weitere Forschungsprojekte

Entwicklung prävitalisierter metallischer Hybridimplantate mit Biopolymerbeschichtung zur biologisch adäquaten patientenspezifischen Rekonstruktion von Gesichtsschädeldefekten

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Nolte, Ingo (Prof. Dr. vet.), Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Haferkamp, Heinz (Prof. Dr.-Ing. Dr.-Ing. e.h. mult. Dr. med. h. c.) i.R., Inst. für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover; Förderung: DFG: GE 820/8-1

Analgetische und antiödematöse Behandlung mit Bromelain zur perioperativen Schmerz- und Schwellungsprophylaxe bei Weisheitszahnosteotomien

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (PD. Dr. med.dent), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent); Förderung: Wirtschaft: Ursapharm GmbH, Saarbrücken

Präfabrikation kombinierter Hart- und Weichgewebetransplantate aus modular zusammengesetzten, axial vaskularisierten und osteogen besiedelten β -Trikalziumphosphat-Hohlzylindern mit individuell angulierter Konfiguration zur Thoraxwandrekonstruktion im Schafmodell.

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Bormann, Kai-Hendrik (PD. Dr. med. dent), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med.), Kühn, Christian (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Loos, Anneke (Dr. rer. nat.), BioMedimplant; Förderung: Heinz- und Ingeburg-Wille-Stiftung, Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Prospective, open single arm, multi-center study to evaluate maintenance of lingual bone in healed ridges with the Osseospeed™ Profile Implant. A 3-year follow-up study

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (PD. Dr. med. dent), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Astra Tech AB, Mölndal, Schweden

Intravitale Untersuchung der frühen mikrovaskulären Reaktion auf die Inkorporation dreidimensionaler Trägermaterialien für die Knochenregeneration

■ Projektleitung: Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung (HiLF, Finanzstelle: M-7720), MHH;

Multimodal virtual model for Computer-assisted complex reconstruction of the midfacial deformities

■ Projektleitung: Essig, Harald (Dr. med. Dr. med. dent.), Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.), Diagnostische Radiologie; Zachow, Stefan (Dr.-Ing.), Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik, Berlin; Winkelbach, Siomon (Dr.-Ing.), Inst. für Robotik und Prozessinformatik, Technische Universität Braunschweig; Förderung: AO CMF Research Fund, AO Foundation, Schweiz (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) Grant-Nr.: C-09-4E

Untersuchungen zur μ -CT-Struktur und biomechanischen Stabilität präfabrizierter bioartifizieller Knochenkonstrukte

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Zimmerer, Rüdiger (Dr. med.), Jehn, Philipp (Dr. med. Dr. med. dent.), Spalthoff, Simon, Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Heinz- und Ingeburg-Wille-Stiftung, Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

Verbesserung der Zellaktivität bei der Periostpräparation mittels eines Piezopräparierinstrumentes (Erhalt der Zellvitalität im Periost nach subperiostaler Präparation)

■ Projektleitung: Stoetzer, Marcus (Dr. med. dent.), von See, Constantin (PD Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: mectron Deutschland Vertriebs GmbH

Development of a 3-D software for an All-in-One-Planning-Solution of orthognathic surgical procedures

■ Projektleitung: Rana, Majeed (Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: AO/CMF Research Fund, AO Foundation, Schweiz (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) Grant-Nr.: C-12-21R

Tumorstammzellen und Tumorigenese in Kopf-Hals-Karzinomen

■ Projektleitung: Zimmerer, Rüdiger (Dr. med.), Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Eckardt, André (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Wirkung von Bisphosphonaten auf die Periostperfusion am Tiermodell

■ Projektleitung: Lindhorst, Daniel (Dr. med. Dr. med. dent.), von See Constantin (PD Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Orbitavolumetrie anhand von CT- und DVT-Datensätzen in der primären Orbitarekonstruktion.

■ Projektleitung: Essig, Harald (Dr. med. Dr. med. dent), Barth, Enno-Ludwig (Dr. med.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.)

Hitze-Schock-Proteine als prognostischer Faktor im Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

■ Projektleitung: Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Johnson, R., Eckardt, Andre (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: von Wasielewski, R. (Prof. Dr. med.), Pathologisches Institut; Wegener, Gerd (Dr. med.), Tumorzentrum

Das Lippenkarzinom - retrospektive Analyse des hannoveraner Patientenguts

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. dent.), Friedland, M.

Keratozystisch-odontogene Tumoren der Kiefer - retrospektive Analyse des hannoveraner Patientenguts

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. dent.), Kim, M.

Originalpublikationen

Bormann KH, Suarez-Cunquero MM, Sinikovic B, Kampmann A, von See C, Tavassol F, Binger T, Winkler M, Gellrich NC, Rücker M. Dentin as a suitable bone substitute comparable to ss-TCP-an experimental study in mice. *Microvasc Res*; 2012;84(2):116-122

Essig H, Rana M, Kokemüller H, Zizemann C, von See C, Rücker M, Tavassol F, Gellrich NC. Referencing of markerless CT data sets with cone beam subvolume including registration markers to ease computer-assisted surgery - A clinical and technical research. *Int J Med Robot*; 2012;DOI: 10.1002/rcs.1444

Essig H, Warraich R, Zulfiqar G, Rana M, Eckardt AM, Gellrich NC, Rana M. Assessment of cervical lymph node metastasis for therapeutic decision-making in squamous cell carcinoma of buccal mucosa: a prospective clinical analysis. *World J Surg Oncol*; 2012;10:253-7819-10-253

Gahlert M, Roehling S, Sprecher CM, Kniha H, Milz S, Bormann K. In vivo performance of zirconia and titanium implants: a histo-

morphometric study in mini pig maxillae. *Clin Oral Implants Res*; 2012;23(3):281-286

Gellrich NC, Bormann KH, Tehranchian S, Kokemüller H, Suarez-Cunquero MM. Containment and contouring (CoCoon) technique: a biologically adequate approach to less invasive autogenous pre-implant augmentation of bone. *Br J Oral Maxillofac Surg*; 2012;DOI: 10.1016/j.bjoms.2012.11.001

Noelken R, Donati M, Fiorellini J, Gellrich NC, Parker W, Wada K, Berglundh T. Soft and hard tissue alterations around implants placed in an alveolar ridge with a sloped configuration. *Clin Oral Implants Res*; 2012;DOI: 10.1111/clr.12079

Rana M, Essig H, Eckardt AM, Tavassol F, Rücker M, Schramm A, Gellrich NC. Advances and innovations in computer-assisted head and neck oncologic surgery. *J Craniofac Surg*; 2012;23(1):272-278

Rana M, Essig H, Rücker M, Gellrich NC. Development and demonstration of a novel computer planning solution for predefined correction of enophthalmos in anophthalmic patients using prebended 3D titanium-meshes-a technical note. *J Oral Maxillofac Surg*; 2012;70(11):e631-8

Rana M, Gellrich NC, von See C, Weiskopf C, Gerressen M, Ghassemi A, Modabber A. 3D evaluation of postoperative swelling in treatment of bilateral mandibular fractures using 2 different cooling therapy methods: A randomized observer blind prospective study. *J Craniomaxillofac Surg*; 2013;41(1):e17-e23

Rana M, Warraich R, Rashad A, von See C, Channar KA, Rana M, Stoetzer M, Gellrich NC. Management of comminuted but continuous mandible defects after gunshot injuries. *Injury*; 2012;DOI: 10.1016/j.injury.2012.09.021

Rana M, Warraich R, Tahir S, Iqbal A, von See C, Eckardt AM, Gellrich NC. Surgical treatment of zygomatic bone fracture using two points fixation versus three point fixation-a randomised prospective clinical trial. *Trials*; 2012;13:36

Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev*; 2012;21(5):460-466

Stoetzer M, Kuehlhorn C, Rücker M, Ziebolz D, Gellrich NC, von See C. Pathophysiology of barodontalgia: a case report and review of the literature. *Case Rep Dent*; 2012;2012:453415

Stoetzer M, Rana M, von See C, Kokemüller H. Aspergillose im zahnärztlichen Alltag. *Quintessenz*; 2012;62(8):1029-1034

Stoetzer M, Rücker M, Koch A, Ziebolz D, Kokemüller H, Kaempf C, Gellrich NC, von See C. In Vitro Effects of External Pressure Changes on the Sealing Ability under Simulated Diving Conditions. *ISRN Dent*; 2012;2012:418609

Stumpp NS, Eberhard J, Gellrich NS, Geurtsen W, Windhagen H, Haverich A, Lenarz T, Heuer W, Stiesch M. Die Biobank für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe (BIT). *DZZ*; 2012;67(4):260-264

Udeabor SE, Rana M, Wegener G, Gellrich NC, Eckardt AM. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis. *Head Neck Oncol*; 2012;4(1):28

von See C, Rana M, Stoetzer M, Kokemüller H, Rücker M, Gellrich NC. Designing the ideal model for assessment of wound contamination after gunshot injuries: a comparative experimental study. *BMC Surg*; 2012;12:6

Hentzschel Kai-Uwe (Dr. med. dent.): Untersuchung zur Primär- und Sekundärstabilität enossaler Implantate in Abhängigkeit von der Aussengeometrie: eine prospektive Studie.

Lindhorst Daniel Günter (Dr. med. dent. Dr. med.): Effects of VEGF loading on scaffold-confined vascularization.

Peters Carsten (Dr. med.): Studie zur Effektivität einzelner Staginguntersuchungen beim Mundhöhlenkarzinom.

Winterboer Jan (Dr. med. dent.): Angiogenetischer Effekt von mesenchymalen Stammzellen auf PLGA- und [beta]-TCP-Scaffolds in der Rückenhautkammer der BALBc Maus.

Abstracts

2012 wurden 55 Abstracts publiziert.

Promotionen

Beykirch Susanne (Dr. med. dent.): Antiödematöse Behandlung mit Bromelain zur perioperativen Schwellungsprophylaxe nach Weisheitszahnosteotomie: Ermittlung der Wangenschwellung mittels FaceSCAN 3D.

Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Meike Stiesch

Tel.: 0511/532-4774 • E-Mail: Stiesch.Meike@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zpr-root.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde liegen im Bereich der Zahnärztlichen Technologie und Werkstoffkunde, der Erforschung implantatassoziiertes Infektionen sowie der Kraniomandibulären Dysfunktionen.

Im Rahmen werkstoffkundlicher Projekte werden Innovationen in der Herstellung, der Funktionalisierung und der Prüfung dentaler Werkstoffe erarbeitet sowie die Wirkung dieser Materialien auf das biologische System untersucht. Werkstoffkundliche Lösungsansätze werden in experimentellen Untersuchungen grundlegend charakterisiert und mit Simulationsverfahren nach der Methode der finiten Elemente abgebildet. Nach der experimentellen Erprobung der Materialien und Technologien werden prospektive kontrollierte klinische Studien zur Langzeitbewährung durchgeführt. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung und werkstoffkundlichen Charakterisierung von innovativen Vollkeramiksystemen wie z.B. Yttriumoxid-teilstabilisiertem tetragonalem polykristallinem Zirkoniumdioxid oder von nanopartikelverstärkten Kompositmaterialien (SFB 599). Im abteilungseigenen Werkstoffprüflabor werden Untersuchungen zur Bruchfestigkeit unter Berücksichtigung eines Thermo- und Mechanocycling, zur Detail- und Dimensionsgenauigkeit der dentalen Werkstoffe sowie fraktographische Analysen und profilometrische Oberflächenanalysen durchgeführt. Weiterhin werden Strategien zur Gestalt- und Konfigurationsoptimierung von medizinischen Implantaten und Implantat-Abutment-Verbindungen erarbeitet.

In einem weiteren Forschungsschwerpunkt werden Forschungsprojekte im Themenfeld implantatassoziierte Infektionen bearbeitet. Ausgelöst werden diese Infektionen durch Bakterien, die an Implantatoberflächen adhären und sich in komplexen Biofilmgemeinschaften organisieren. Die Folge sind Entzündungen, die zu destruktiven Veränderungen des umgebenden Gewebes und häufig zum Implantatverlust führen. Ein wesentliches Forschungsziel stellt somit die Entwicklung innovativer chemisch und/oder physikalisch funktionalisierter Oberflächenschichten medizinischer Implantate dar, die einerseits die Bildung eines Biofilms mit parodontalpathogenen Keimen verhindern, andererseits jedoch die Anlagerung humaner Gewebe fördern. Im Rahmen interdisziplinärer Forschungsprojekte werden in In-vitro- und In-situ-Experimenten ultrastrukturelle Analysen des mikrobiellen Biofilms nach Oberflächenmodifikation der Implantate durchgeführt. Mit Hilfe eines Mikrokosmen-Modells ist es möglich, komplexe Biofilm-Gemeinschaften in vitro auf verschiedenen Oberflächen anwachsen zu lassen und die Biodiversität, das metabolische Potential und die Struktur und Dynamik der Biofilme zu analysieren. Die grundlegende Charakterisierung oraler Biofilme erfolgt mit mikro- und molekularbiologischen (u.a. Diversitätsanalysen mittels Pyrosequenzierung) und mikroskopischen Methoden (u.a. CLSM - Konfokale Lasermikroskopie, AFM - Atomic Force Mikroskopie, REM - Rasterelektronenmikroskopie). Außerdem wurde ein In-vivo-Modell etabliert, mit dem Biofilme atraumatisch analysiert und quantifiziert werden können. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt befasst sich mit den Dysfunktionen des kraniomandibulären Systems. Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses stehen klinische und instrumentelle Analysen des Einflusses okklusaler und funktioneller Faktoren auf die Unterkieferdynamik sowie Analysen der Unterkieferdynamik bei Patienten mit kraniomandibulären Dysfunktionen. Die Forschungsaktivitäten beinhalten Kooperationen mit in- und ausländischen Universitäten und Forschungseinrichtungen sowie der Industrie. Im Bereich der Normierung zahnärztlicher Werkstoffe besteht eine enge Zusammenarbeit mit Gremien des DIN und der ISO.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zur antibakteriellen Wirkung und Biokompatibilität von Silbernanopartikeln - gibt es ein therapeutisches Fenster?

Die bakterielle Kolonisation von Implantatstrukturen stellt einen wesentlichen ätiologischen Faktor für Spätkomplikationen bei modernen Implantatversorgungen in allen medizinischen Disziplinen dar. In der Folge der Biofilmbildung kommt es zu Entzündungen des implantatumgebenden Gewebes, die zu chronisch destruktiven Veränderungen bis hin zum Implantatverlust führen können. Eine effektive medikamentöse Therapie biofilmbedingter Infektionen ist bis heute nicht möglich, da Bakterien, die in Biofilmen organisiert sind, gegenüber planktonisch wachsenden Bakterien eine erhöhte Resistenz besitzen. Die Etablierung neuer antibakterieller Wirkstoffe, welche bereits die primäre Ansiedlung von Bakterien bzw. die nachfolgende Ausbildung von Biofilmen an Implantatstrukturen wirkungsvoll verhindern, ist daher ein wichtiger Aspekt bei der Prävention postimplantologischer Komplikationen.

Silbernanopartikel werden aufgrund ihrer großen Oberfläche und der daraus resultierenden schnellen Abgabe antibakteriell wirksamer Silberionen in Medizinprodukten eingesetzt, wie z. B. als Herzkatheterbeschichtungen und in Wundverbänden. In wissenschaftlichen Studien wurde der antibakterielle Effekt von Silbernanopartikeln beschrieben, jedoch sind die exakten Wirkmechanismen, die zu einer Schädigung der Mikroorganismen führen, noch nicht umfassend geklärt. Partikelgröße und -morphologie, aber auch die untersuchten Bakterienspezies, sind nur einige der Faktoren, welche hier einen Einfluss haben. Darüber hinaus kann z. B. der Zusatz von Additiven zum Medium die antibakterielle Wirksamkeit der Nanopartikel erheblich verändern. Der antibakteriellen Wirkung von Silbernanopartikeln steht jedoch auch ein Effekt auf humane Zellen und Gewebe gegenüber, der insbesondere bei der Einbringung in Medizinprodukte aber auch angesichts einer möglichen Freisetzung in die Umwelt detailliert und kritisch zu betrachten ist. Eine allgemeingültige Aussage zur Zytotoxizität bzw. Biokompatibilität von Silber konnte bislang noch nicht getroffen werden, da verschiedene Zelltypen unterschiedlich auf Silber-Nanopartikel und -Ionen reagieren.

In der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde wurden parallel sowohl die antibakterielle Wirkung als auch die Biokompatibilität von Silbernanopartikeln unter Berücksichtigung diverser Einflussfaktoren analysiert. Dadurch sollte das sogenannte „Therapeutische Fenster“ - also die Menge von Silbernanopartikeln, die ein Bakterienwachstum vollständig unterdrückt, gleichzeitig Zellen des humanen Gewebes aber nicht schädigt - und seine Bedeutung für mögliche klinische Anwendungen beschrieben werden.

Zur genauen Bestimmung der geringsten, für die vollständige Inhibition des Wachstums notwendigen Konzentration von Nanopartikeln wurden umfangreiche Kultivierungsversuche innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden mit mehreren klinisch relevanten Bakterienspezies durchgeführt, darunter *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus salivarius*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa*. Hier waren insbesondere die Untersuchung von in Hydrogel stabilisierten Silbernanopartikeln und die Beeinflussung ihrer antibakteriellen Aktivität durch das im biologischen System vorliegende Serumalbumin wichtige Gesichtspunkte. Als Ergebnis konnte ein signifikanter Unterschied in der Wirkung von Silbernanopartikeln (Ag-NP) gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Bakterienspezies beschrieben werden, wobei für die Gram-negativen Bakterien schon bei Ag-NP-Konzentrationen von $10 \mu\text{g ml}^{-1}$ keine Koloniebildung mehr nachgewiesen werden konnte. Das Wachstum des Gram-positiven Bakteriums *Staphylococcus aureus* konnte z.B. erst bei einer Konzentration von $70 \mu\text{g ml}^{-1}$ in Gänze verhindert werden. Hierfür ist möglicherweise der unterschiedliche Aufbau des bakteriellen Zellmembransystems verantwortlich, da die von den Partikeln abgegebenen Silberionen mit membranständigen Proteinen Wechselwirkungen eingehen, welche die Stabilität der Membran in Abhängigkeit von ihrer Struktur verschieden stark verringern. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Serumalbumin die antibakterielle Wirkung von Silbernanopartikeln signifikant verringert. So war für die Wachstumsinhibition von *Pseudomonas aeruginosa* eine Erhöhung der Wirkkonzentration auf $20 \mu\text{g ml}^{-1}$ nötig. Gründe für diese Verminderung der antibakteriellen Effektivität von Nanosilber sind in einer Adsorption von Proteinen an die Oberfläche der Partikel und eine dadurch

verminderte Abgabe von Ionen bzw. die Bindung von bereits freigesetzten Ionen zu suchen, was eine erhebliche Bedeutung für den zukünftigen Einsatz in der klinischen Anwendung aufweist.

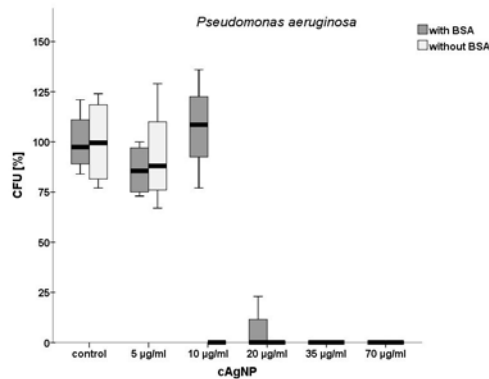


Abb. 1: Unterschiede durch den Einfluss von Serumalbumin in der Abnahme der koloniebildenden Einheiten (CFU) von *Pseudomonas aeruginosa* nach 24 h Kultivierung auf Müller-Hinton-Agar bei Zugabe einer ansteigenden Konzentration an Silbernanopartikeln

Parallel dazu wurde die potentielle zytotoxische Wirkung bei Behandlung mit Silbernanopartikeln anhand von Assays zur Bestimmung einer veränderten mitochondrialen Aktivität humaner Gingivafibroblastenzellen untersucht. Bei den Ergebnissen des Assays zeigte sich bei zunehmender Konzentration von Silbernanopartikeln ebenfalls eine destruktive Wirkung, welche allerdings erst bei höheren Werten eintrat, als es bei den Bakterien der Fall war. Ein therapeutisches Fenster konnte somit bei einer Konzentration an Silbernanopartikeln zwischen 10 und 20 µg ml⁻¹ bestimmt werden. Da Serumalbumin auch die zytotoxische Wirkung von Ag-NP verminderte, bleiben die Therapieoptionen durch Silbernanopartikel folglich auch unter physiologischen Gesichtspunkten gewährleistet, auch wenn dies im Einzelfall klinisch eine deutlich erhöhte Dosierung im Vergleich zu den in vitro bestimmten Konzentrationen bedeutet.

Die Ergebnisse zum mikrobiellen Wachstum und der zytotoxischen Reaktion von Zellen in Gegenwart unterschiedlich hoher Konzentrationen von Silbernanopartikeln zeigen, dass bei der klinischen Anwendung z. B. in Medizinprodukten nicht nur die Effektivität gegenüber Bakterien und Zellen eine große Rolle spielt, sondern dass die vorliegenden Bedingungen im In-vivo-System bei Behandlung mit Silbernanopartikeln ebenfalls entscheidend sind. Ein therapeutisches Fenster kann somit nur dann effektiv anvisiert werden, wenn neben den zu erwartenden bakteriellen Spezies sowohl die relevanten Zelltypen des periimplantären Gewebes als auch die physiologischen Bedingungen am Applikationsort berücksichtigt werden.

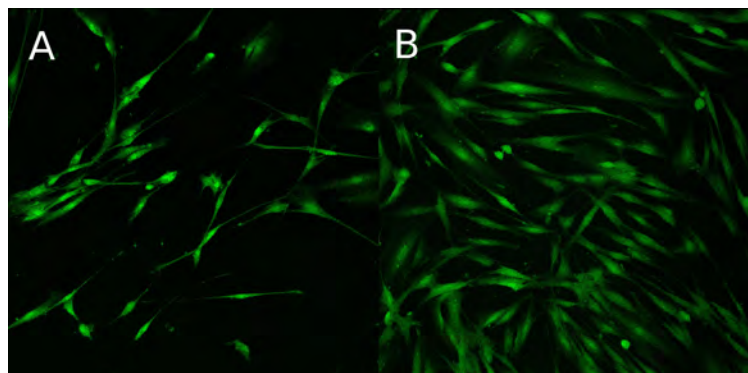


Abb. 2: Humane Gingivafibroblasten nach 24 h Kultivierung in DMEM mit 1% Serumalbumin a) unter Zugabe von Silbernanopartikeln in einer Endkonzentration von 70 µg ml⁻¹ und b) ohne Zusatz von Nanopartikeln

Literatur:

1. Grade S, Eberhard J, Neumeister A, Wagener P, Winkel A, Stiesch M and Barcikowski S. Serum albumin reduces the antibacterial and cytotoxic effects of hydrogel-embedded colloidal silver nanoparticles. *Rsc Adv* 2012. 2, 7190

2. Grade S, Eberhard J, Wagener P, Winkel A, Sajti C S, Barcikowski S and Stiesch M. Therapeutic Window of Ligand-Free Silver Nanoparticles in Agar-Embedded and Colloidal State: In Vitro Bactericidal Effects and Cytotoxicity. *Adv Eng Mat* 2012. 14, 231

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Grade, Sebastian (Dipl.-Biotechnol.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Barcikowski, Stephan (Prof. Dr.-Ing.), Lehrstuhl für Technische Chemie I, Universität Duisburg-Essen, Essen; Förderung: Keine

Weitere Forschungsprojekte

Biomechanische Analysen zur Gestaltoptimierung dentaler Implantate

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Jörn, Daniela (Dipl.-Ing.), Kohorst, Philipp (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Dittmer, Marc (Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie der MHH; Förderung: Astra Tech Dental, Mölndal/Schweden

In-vitro-Untersuchungen und Analysen nach der Methode der Finiten Elemente zur Belastbarkeit unterschiedlicher Implantat-Abutment-Verbindungen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Förderung: Astra Tech Dental, Mölndal/Schweden

Belastbarkeit von Zirkoniumdioxid-Implantat-Abutments - Einflüsse der Niedrigtemperaturdegradation sowie deren Prävention (PVD-Beschichtung der Abutmentoberfläche)

■ Projektleitung: Schaumann, Simone, Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Astra Tech GmbH, Bego Bremer Goldschlägerei Wilh. Herbst GmbH & Co. KG, Bremen, Friadent GmbH, Mannheim

Reduktion der Korrosions- und Frakturanfälligkeit keramischer Implantat-Abutments

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Bach, Friedrich-Wilhelm (Prof. Dr.-Ing.), Hübsch, Christoph (Dipl.-Geow.), Jendras, Michael (Dr. rer. nat.) - Inst. für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: SFB 599

In-vitro-Untersuchung zum Randschlussverhalten von Seitenzahnbrücken aus hochfester Strukturkeramik

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.); Förderung: Degudent, Hanau, Schütz-Dental, Rosbach, Zirkozahn, Bruneck, Italien, Amann-Girrbach, Pforzheim, KaVo, Leutkirch, Vita, Bad Säckingen, Degudent, Hanau

Charakterisierung der martensitischen Phasenumwandlung von Y-TZP-Keramik mittels Atomkraftmikroskop (AFM)

■ Projektleitung: Strempel, Jürgen (Dr. rer. biol. hum.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: SFB 599, TP D12

Biegefestigkeit von ZrO₂-Keramik unter dem Einfluss von Brandführung und Oberflächenbearbeitung sowie mechanischer und thermischer Wechselbelastung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.); Förderung: Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen

Untersuchungen zum Verbund von Zirkoniumdioxid- und Verblendkeramiken

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Charité Universitätsmedizin Berlin, Inst. für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien (DGPro), Vita Zahnfabrik, BadSäckingen; Dentaurum, Pforzheim, 3M ESPE Dental, Seefeld

Veränderung der Belastbarkeit von Zirkoniumdioxidabutments unter dem Einfluss verschiedener Bearbeitungsszenarien

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Robens, Nina (Dipl.-Ing. MSc), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Astra Tech Dental, Mölndal/Schweden

Belastbarkeit von Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid unter Berücksichtigung der Unterstützungsstrukturen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Sarafidou, Katia; Förderung: Institut Straumann AG, Basel/Schweiz, Straumann CAD/CAM GmbH, München, Forschungsgemeinschaft Dental e.V.

Einfluss mechanischer Wechselbelastungen auf die Komponentenbelastbarkeit komplexer implantatgetragener Brückenrestorationen

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.); Förderung: Biomain GmbH, Traunstein

Oberflächenfunktionalisierung dentaler Implantate mittels mechanischer Nanostrukturierungen zur Verminderung der Adhäsion oraler Biofilme

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Laser Zentrum Hannover; Förderung: Exzellenzcluster Rebirth

Bruchmechanische Untersuchungen an ZrO₂-Keramiken mit unterschiedlicher Einfärbung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Bach, Friedrich-Wilhelm (Prof. Dr.-Ing.), Hübsch, Christoph (Dipl.-Geow.), Jendras, Michael (Dr. rer. nat.), Inst. für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: SFB 599, TP D12, Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Metoxit, Thayngen/Schweiz

Untersuchungen zum Einfluss einer Bonderapplikation auf den Haftverbund zwischen Verblendkeramiken und Nichtedelmetalllegierungen

■ Projektleitung: Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Heraeus Kulzer GmbH, Hanau

Untersuchungen der mikrobiellen Diversität supra- und subgingivaler Biofilme bei Patienten mit Periimplantitiden

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Schaumann, Simone; Kooperationspartner: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599, TP D8

Untersuchung zur Wirksamkeit und Biokompatibilität von Poly-(4-Vinyl-N-Hexylpyridiniumbromid) als antibakterielle Implantatbeschichtung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig,; Förderung: SFB 599

Analyse der antibakteriellen Wirkung innovativer polykationischer Copolymerbeschichtungen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, SFB 599

Analyse der mikrobiellen Diversität auf dentalen Implantaten, Implantataufbauten und natürlichen Zähnen im Hinblick auf eine klinische Relevanz einzelner Spezies

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Chemische Mikrobiologie, Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599

Etablierung eines optimierten Gingiva-Zell-Modells zur Untersuchung von Biokompatibilität und Zelladhäsion in vitro anhand der Charakterisierung von Genexpressionsprofilen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Andreas Winkel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Genregulation und Differenzierung, Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599

Untersuchungen der Biofilmentwicklung auf dentalen Implantaten und der korrespondierenden Entzündungsprozesse des periimplantären Gewebes im Rattenmodell

■ Projektleitung: Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Klinik für Neurochirurgie, Inst. für Physiologische Chemie, Inst. für Biometrie, MHH; Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung HiLF

Frakturstabilität von Zirkoniumdioxidkronengerüsten bei unterschiedlicher Art der Keramikverblendung im Front- und Seitenzahnbereich

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Förderung: Ivoclar Vivadent AG, Schaan, Liechtenstein

Untersuchungen zur Biokompatibilität eines Deliverysystems für Zytokine auf der Basis modifizierter Hydroxyethylstärke

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Abteilung Technische Chemie Makromolekularer Stoffe der TU Braunschweig; Förderung: Dr. Dorka Stiftung

Vergleichende Untersuchung zur Stabilität provisorischer Befestigungszemente

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Förderung: Firma Xental

Stabilität von Kunststoffreparaturen an vollkeramischem Zahnersatz mit Zirkoniumdioxidgerüst

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Pott, Philipp, Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Firma Voco

In-vitro Untersuchung zur Passgenauigkeit von indirekt hergestellten Kompositinlays im Vergleich zur CAD/CAM Herstellung

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Pott, Philipp (Dr. med. dent.), Rzasa Agnieszka, Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Firma Voco

Kiefergelenkschmerzen auf der Spur - Lebensqualität bei kraniomandibulären Dysfunktionen

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Ismail, Fadi (Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Förderung: Firma Voco

Analyse der Biofilmbildung in supra- und subgingivalen Bereichen auf Keramik-, Titan-, und Goldoberflächen mit Hilfe von Implantat-Abutments

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Fadi Ismail (Dr. med. dent.); Förderung: Firma Astra Tech

Die Wirkung von c-di-GMP auf die bakterielle Biofilmbildung - ein extrazellulärer Botenstoff?

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Sascha Nico (Dr. rer. nat.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Institut für Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: MHH, HiLF

Einfluß oraler Infektionen auf die Telomeraseaktivität

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen der MHH, Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der MHH, Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Inst. für Sportmedizin der MHH, Hilfer-Kleiner, Denise (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH; Förderung: Exzellenzcluster Rebirth

Die Bedeutung bakterieller Virulenzfaktoren in natürlichen Biofilmen unterschiedlicher Reifungsstadien für die Immunreaktionen gingivaler Epithelzellen

■ Projektleitung: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Schmitz-Streit, Ruth (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG gefördertes Einzelprojekt

Endothelial function and microinflammation are positively affected by local anti-infective periodontal therapy in children and adults suffering from gingivitis or periodontitis after renal transplantation

■ Projektleitung: Eberhard, Joerg (Prof. Dr. med. dent.), Melk, Anette (Prof. Dr. med.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: BMBF gefördertes Projekt im IFB Tx

Inflammatory responses and surface coatings of titanium implants affected by bacterial contamination in the rat periimplantitis model

■ Projektleitung: Eberhard, Joerg (Prof. Dr. med. dent.), Sun, Jingqing (MDS), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Förderung: China Scholarship Council

Klinische Bewährung von glasfaserverstärkten Langzeitprovisorien

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Förderung: Firma Stick Tech, Turku, Finnland

Epidemiologische Studien zum Vorliegen der kranio-mandibulären Dysfunktion in der Bevölkerung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Kooperationspartner: Abteilung Epidemiologie der Medizinischen Hochschule Hannover (Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung)

Die Untersuchung der bakteriellen Metagenome atherosklerotischer Plaques

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Bisdas, Theodosios (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover

Adhäsion, Proliferation und Differenzierung von dentalen Stammzellen auf diversen Scaffoldmaterialien

■ Projektleitung: Steindorff, Marina (Dr. rer. nat.), Gellermann, Eva (Dr. rer. nat.), Lehl, Helena (ZÄ), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Laser Zentrum Hannover, Universitätsklinikum RWTH Aachen, TU Dresden

Etablierung eines In-vitro-Modells zur Untersuchung des Vordringens von Biofilmen an Implantatoberflächen mittels 4D-Mikroskopie

■ Projektleitung: Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Laser Zentrum Hannover; Förderung: Sonderforschungsbereich BIOFABRICATION

Die Erzeugung einer Deletionsmutante von *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* mit verminderter Fähigkeit zur Biofilmbildung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Sascha Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. med.), Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Zelluläre Chemie, Medizinische Hochschule Hannover

Der Einfluss Wirkstoff-freisetzender Polymerbeschichtungen auf die bakterielle Biofilmbildung

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sternberg, Katrin (Prof. Dr. rer. nat.), Luderer, Frank (Dr. rer. nat.), Inst. für Biomedizinische Technik Rostock

Untersuchungen zur Wirksamkeit des Sekundärmetaboliten Carolacton auf die bakterielle Biofilmbildung verschiedener oraler Streptokokken

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Andreas Kirschning (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Organische Chemie; Leibniz Universität Hannover; Förderung: Sonderforschungsbereich BIOFABRICATION

Bestimmung der mikrobiellen Diversität an periimplantitisch veränderten Implantaten mittels Pyrosequenzierung

■ Projektleitung: Schaumann, Simone, Ismail Fadi (Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Dr. Dorka Stiftung

Originalpublikationen

Aliuos P, Fadeeva E, Badar M, Winkel A, Mueller PP, Warnecke A, Chichkov B, Lenarz T, Reich U, Reuter G. Evaluation of single-cell force spectroscopy and fluorescence microscopy to determine cell interactions with femtosecond-laser microstructured titanium surfaces. *J Biomed Mater Res A*; 2013;101(4):981-990

Budde K, Lehner F, Sommerer C, Arns W, Reinke P, Eisenberger U, Wüthrich RP, Scheidl S, May C, Paulus EM, Mühlfeld A, Wolters HH, Pressmar K, Stahl R, Witzke O, ZEUS Study Investigators. Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *Am J Transplant*; 2012;12(6):1528-1540

Cordes V, Gardemin M, Lupke M, Seifert H, Borchers L, Staszky C. Finite element analysis in 3-D models of equine cheek teeth. *Vet J*; 2012;193(2):391-396

Dittmer MP, Demling AP, Borchers L, Stiesch M, Kohorst P, Schweska-Polly R. Der Einfluss simulierter Alterung auf die mechanischen Eigenschaften orthodontischer elastomerer Ketten ohne intermodularen Steg. *J Orofac Orthop*; 2012;73(4):289-297

Dittmer MP, Dittmer S, Kohorst P, Borchers L, Stiesch M. Belastbarkeit unterschiedlicher Implantat-Abutment-Komplexe vor und nach mechanischer Wechsellast. *DZZ*; 2012;67(9):578-584

Ismail F, Heuer W, Stumpp N, Eberhard J, Winkel A, Ismail I, Haverich A, Stiesch M. 16S rDNA-based metagenomic analysis of human oral plaque microbiota in patients with atherosclerosis and healthy controls. *Indian J Med Microbiol*; 2012;30(4):462-466

Pott PC, Eisenburger M, Borchers L, Stiesch M. Verbundstabilität von ZrO₂-Kunststoff-Verbindungen nach Primer-Anwendung. *ZWR*; 2012;121(11):553-556

Pott PC, Eisenburger M, Stiesch M. CAD/CAM-Materialien in der Zahnheilkunde - Werkstoffe, Verarbeitung und Biokompatibilität. *Digital Dental News*; 2012;6(9):12-21

Schnaidt U, Reichel A, Tschernitschek H. Die Einbindung endodontisch behandelter Zähne in prothetische Versorgungen. *NZB*; 2012;47(11):12-17

Stumpp NS, Eberhard J, Gellrich NS, Geurtsen W, Windhagen H, Haverich A, Lenarz T, Heuer W, Stiesch M. Die Biobank für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe (BIT). *DZZ*; 2012;67(4):260-264

Wiltfang J, Jätschmann N, Hedderich J, Neukam FW, Schlegel KA, Gierloff M. Effect of deproteinized bovine bone matrix coverage on the resorption of iliac cortico-spongy bone grafts - a prospective study of two cohorts. *Clin Oral Implants Res*; 2012;DOI: 10.1111/clr.12074

Übersichtsarbeiten

Graf K, Stiesch M, Müller CM, Chaberny IF. Vermeidung postoperativer Wundinfektionen. *MKG-Chirurg*; 2012;5(3):200-207

Maltzahn NFv, Stiesch M. Die Handhabung von Implantatmaterialien in der Klinik. *Management & Krankenhaus*; 2012;31(11):29

Maltzahn NFreifrau von, Borchers L, Stiesch M. Biokompatibilität von Zahnersatz. *Quintessenz*; 2012;63(10):1281-1288

Raap U, Stiesch M, Kapp A. Contact allergy to dental materials. *J Dtsch Dermatol Ges*; 2012;10(6):391-6; quiz 397

Raap U, Stiesch M, Kapp A. Klinische Symptomatik und Diagnostik allergischer Reaktionen der Mundschleimhaut. *Hautarzt*; 2012;63(9):687-692

Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Klein C, Kreipe H, Hussein K. Pädiatrische Onkologie: post-transplant lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD). *Päd*; 2012;18(1):23-27

Tschernitschek H. Physikalische Therapie und Schmerzmedikation bei der kraniomandibulären Dysfunktion. *Zahnmedizin up2date*; 2012;6(5):495-510

Abstracts

2012 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hedrich Sylvia Karin Annet (Dr. med. dent.): Überprüfung der schmerzbezogenen Anteile des klinischen Funktionsstatus der DGZMK Sylvia Karin Annet Hedrich.

Junghanns Janet (Dr. med. dent.): Experimentelle In-vitro-Untersuchung zur Randschlussqualität und Passgenauigkeit von Seitenzahnbrücken aus hochfester Strukturkeramik bei verschiedenen Scanverfahren.

Kettenring Andreas (Dr. med. dent.): Metagenomische Analyse der perimplantären und parodontalen Mikroflora bei Patienten mit klinischen Zeichen einer Mukositis oder Gingivitis.

Mache Tobias (Dr. med. dent.): Frakturstabilität von Zirkoniumdioxidkronengerüsten bei unterschiedlicher Art der Keramikverblendung im Front- und Seitenzahnbereich.

Mentzel Nina (Dr. med. dent.): Expression von antimikrobiellen Peptiden und proinflammatorischen Mediatoren in oralen Epithelzellen nach Stimulation mit in situ gebildeten Biofilmen: ein Modell für eine mögliche Strategie von pathogenen Bakterien eine Epithelbarriere zu überwinden?

Pott Philipp-Cornelius (Dr. med. dent.): Experimentelle In-Vitro-Untersuchung zur Stabilität intraoraler Reparaturen von vollkeramischem Zahnersatz.

Ringenberg Lysann (Dr. med. dent.): Untersuchung zur Wirksamkeit und Biokompatibilität von Poly-(4-vinyl-N-hexylpyridiniumbromid) auf bakterielle Adhäsion.

Sarafidou Katia (Dr. med. dent.): Load-bearing capacity of artificially aged zirconia fixed dental prostheses with heterogeneous abutment supports.

Schraven Sophia Katharina (Dr. med. dent.): Untersuchungen zur Biokompatibilität und bakteriziden Wirksamkeit innovativer Keramikbeschichtungen auf Titanoberflächen.

Tegtmeyer Sonja (Dr. med. dent.): Experimentelle In-vitro-Untersuchung zum Einsatz der Hochdruckwasserstrahltechnik zur Bearbeitung von Zahnschmelz.

Hochschulschriften

Rand A: Untersuchung zum Einfluss verschiedener Belastungsparameter auf die Verbundfestigkeit von Zirkoniumdioxid- und Verblendkeramik unter Berücksichtigung unterschiedlicher Brandführungen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.): Vizepräsidentin der DGPro (Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien), Sprecherin des Forschungsverbundes BIOFABRICATION für NIFE, Vorstandsmitglied NIFE (Niedersächsisches Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung), Editor in chief: BioNanoMaterials, Reviewer für peer-reviewed Journals: *Journal of Oral Rehabilitation*, *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*, *Cranio*, *Lasers in Surgery & Medicine*, *Applied Microbiology and Biotechnology*, *Acta Biomaterialia*; Wissenschaftlicher Beirat der ZWR, Gutachter für Anträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Hochschulmentorin für den DGZMK / BZÄK / Dentsply-Förderpreis; Mitglied des PEERS (Platform for exchange of education, research and science) Fachgremiums Wissenschaft, Mitglied des Senats der MHH, Mitglied der Forschungskommission der MHH, Vorsitzende der Kommission für Frauenförderung und Gleichstellung, Mitglied des Kompetenzzentrums für geschlechtersensible Medizin an der MHH, Mitglied im Direktorium des Forschungsverbundes Crossbit, Mitglied des Richtlinienausschusses VDI 5701 Biomaterialien in der Medizintechnik.

Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.): Reviewer für peer-reviewed Journals: *Journal of Clinical Periodontology*, *Clinical Oral Investigations*, *Archives of Oral Biology*, *Zeitschrift für Medizinische Ausbildung* Wissenschaftlicher Beirat der DZZ.

Kohorst, Philipp (PD Dr. med. dent.): Mitglied des Editorial Boards bei peer-reviewed Journals: *Journal of Bioengineering and Biomedical Science*; Reviewer für peer-reviewed Journals: *Journal of Biomaterials Applications*, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, *Acta Biomaterialia*, *European Journal of Oral Sciences*, *Quintessence International*, *Materials*, *International Journal of Oral Sciences*, *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*; Gutachter für Anträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied des PEERS (Platform for exchange of Experience, Education, Research and Science).

Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent, PhD): Reviewer für *Journal of Physical Chemistry*, *European Journal of Oral Sciences*, *Caries Research*.

Borchers, Lothar (Dr.-Ing.): Mitglied im Normenausschuss Dental des DIN in folgenden Arbeitsgruppen: D 9 (Gipse, Wachse, Einbettmassen) als Obmann, D 17i (Keramik-/Metallkeramik-Systeme), D 22 (Dentale Abformmaterialien), Nationaler Delegierter im Subcommittee 2 des Technical Committee 106 (Dentistry) der International Organization for Standardization (ISO) in folgenden Arbeitsgruppen: WG 1 (Dental Ceramics), WG 7 (Impression Materials), WG 13 (Dental Investments), WG 18 (Dental Waxes), Reviewer für *Acta Biomaterialia*.

Bremer, Bernd (Dr. med. dent.): Erster Vorsitzender des Landesverbandes Implantologie Niedersachsen der Deutschen Gesellschaft für Implantologie.

Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde

■ Direktor: Prof. Dr. Werner Geurtsen

Tel.: 0511/532-4815 • E-Mail: Geurtsen.Werner@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/269.html

Forschungsprofil

Die Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde ist Teil des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Kinderzahnheilkunde und Prophylaxe, die konservierende Zahnheilkunde (Zahnhartsubstanzlehre einschließlich Kariologie und konservierend-restaurative Zahnheilkunde) die Endodontie, die Parodontologie und (Peri-)Implantologie sowie zellbiologische Untersuchungen zur Biokompatibilität von zahnärztlichen Füllungsmaterialien und die Stammzellforschung.

Die Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde verfügt neben einem Zellkultur- und Molekularbiologielabor auch über ein Histologielabor als etablierte wissenschaftliche Forschungseinrichtung.

Forschungsprojekte

Dentale Traumata und die Anwendung von Bisphosphonaten: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung von Alendronat auf humane orale Zellen und murine Makrophagen

Traumatische Verletzungen an den vorderen bleibenden Oberkieferzähnen werden oft durch Unfälle verursacht, die größtenteils Schulkinder im Alter von 7 bis 14 Jahren betreffen. Diese Verletzungen können für kleine kranzartige Brüche oder sogar für eine Avulsion des Zahns aus seiner Alveole verantwortlich sein. Etwa 16 % aller traumatischen Verletzungen an bleibenden Zähnen resultieren in einer sogenannten Zahnavulsion. In diesem Fall schließt die Therapie eine Behandlung der Wurzeloberfläche, die Reimplantation des Zahns und eine endodontische Therapie ein.

Eine der Folgen der Zahnavulsion und späterer Reimplantation ist die radikuläre Resorption. Dieses Ereignis hängt von Faktoren wie z.B. Länge des Zeitraums zwischen Trauma und Reimplantation, der Lagerungslösung und der mikrobiellen Verunreinigung ab. Die Prognose für solche Zähne, die erst nach längerer „extraalveolärer“ Zeit reimplantiert werden, ist besonders ungünstig, wenn der Zahn trocken oder nicht in einem Nährmedium gelagert wird, welches das Überleben der noch vitalen parodontalen Ligamentzellen begünstigt. Das Absterben dieser Zellen ist der Hauptgrund für die schlechte Prognose, weil dies zu einer progressiven Resorption der Wurzel führt.

Außerdem findet nach der Reimplantation eines Zahns mit einer beschädigten Wurzeloberfläche eine Entzündungsreaktion statt. Diese entzündliche Antwort schließt die Osteoklasten-vermittelte Wurzelresorption zusätzlich zum initialen Schaden ein. Daher ist Hauptziel der Therapie eine Behandlung der Wurzeloberfläche vor der Reimplantation und die Applikation von medikamentösen Wurzelkanaleinlagen nach der Reimplantation. Trotz solcher Behandlungsmöglichkeiten gibt es noch viele Fälle von Wurzelresorption, die betroffenen Zähne müssen häufig nach einem Zeitraum von nur 4-6 Jahren extrahiert werden. Folglich ist die Suche nach neuen Substanzen, die die Wurzelresorption verzögern oder sogar komplett verhindern können von großem allgemeinem Interesse.

Ziele

Im Zusammenhang mit den in der Einleitung erwähnten Problemen bei zu reimplantierenden Zähnen hat die Substanzgruppe der Bisphosphonate befriedigende Ergebnisse bei parodontalen Erkrankungen und bei Zähnen gezeigt, die nach Avulsion und vor der Reimplantation trocken gelagert wurden. Bisphosphonate sind die wichtigsten antire-

sorptiven Agenzien, die bei metabolischen Knochen-Krankheiten und Knochen-Metastasen zur Anwendung kommen. Patienten mit Erkrankungen wie der multiplen Myelose, Brust- oder Prostatakrebs und Pagets Disease werden mit diesen Medikamenten behandelt, ebenso wie Patienten, die eine Prävention und Behandlung von postmenopausaler und Steroid-verursachter Osteoporose benötigen.

Diese vielversprechenden therapeutischen Ansätze deuten darauf hin, dass diese Substanzen auch als Wurzelkanaleinlagen gegen Wurzelresorptionsprozesse wirksam sein könnten. Deshalb war das Ziel der Studie, die Effekte des Bisphosphonats Natriumalendronat (ALN) auf menschliche Parodontalligamentzellen (PDL), Osteoblasten und Osteoclasten *in vitro* zu untersuchen.

Es wurden zunächst folgende Teilziele formuliert:

- A) Welche Effekte hat ALN auf humane Parodontalligamentzellen (hPLF), humane Osteoblasten (SAOS) und murine Monozyten (Makrophagen RAW 264.7): Untersuchungen zur Zytotoxizität, Zellvitalität und Zellproliferation.
- B) Welche Faktoren sind für die *In-vitro*-Stimulation der Differenzierung von murinen Monozyten (RAW 264.7) zu Osteoklasten notwendig: Evaluation einer Methode zur optimalen Differenzierung.
- C) Untersuchung des Einflusses von ALN auf die Differenzierung und Aktivität von Osteoklasten mit der Fragestellung, ob diese Prozesse durch ALN gehemmt werden können, ohne die Vitalität und Proliferation von Osteoblasten und Parodontalligamentzellen zu stören, also eine antiresorptive Wirkung auszuüben.

Methoden

Die Zytotoxizität von ALN in den Konzentrationen von 10^{-9}M - 10^{-3}M wurde an humanen Osteosarkom-Zellen (SAOS, DSMZ), RAW 264.7 Zellen (ATCC) und primären humanen Parodontalligamentfibroblasten (hPLF) nach einer 24-stündigen Behandlungszeit mit Hilfe des H33342- (Gesamtzellzahlbestimmung), MTT- (Vitalität) und BrdU-Assays (Proliferation) untersucht. Die hPLF Zellen wurden von Weisheitszähnen junger, gesunder Spender kultiviert, deren Einverständniserklärung schriftlich eingeholt wurde. Die optimalen Differenzierungsbedingungen für die Monozyten RAW 264.7 wurden ermittelt. Dazu wurden die Medienzusammensetzung, die Inkubationszeiten und die Verwendung der Differenzierungsfaktoren „human recombinant s-RANK ligand“ (RANKL) und „macrophage stimulating growth factor“ (M-CSF) variiert. Die Differenzierung zu RAW-Osteoclasts-like cells (RAW-OCs) wurde durch den Nachweis der Aktivität von Tartrat-resistenter saurer Phosphatase (tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) und durch den Nachweis der mRNA-Expression verschiedener Differenzierungsmarker (TRAP, Cathepsin) mit Hilfe der Real-Time PCR analysiert.

Ergebnisse

ALN in den Konzentrationen von 10^{-3}M und 10^{-4}M führte in allen Zellarten zu einer deutlichen Reduzierung der Zellzahl und der Vitalität und auch zur Abnahme der Proliferation (Abb. 1a-c). Damit wurden für die geplanten Untersuchungen zur Beeinflussung des Differenzierungspotentials die Konzentrationen an ALN im Bereich von 10^{-5}M - 10^{-9}M festgelegt, die nicht zytotoxisch für die Zellen waren.

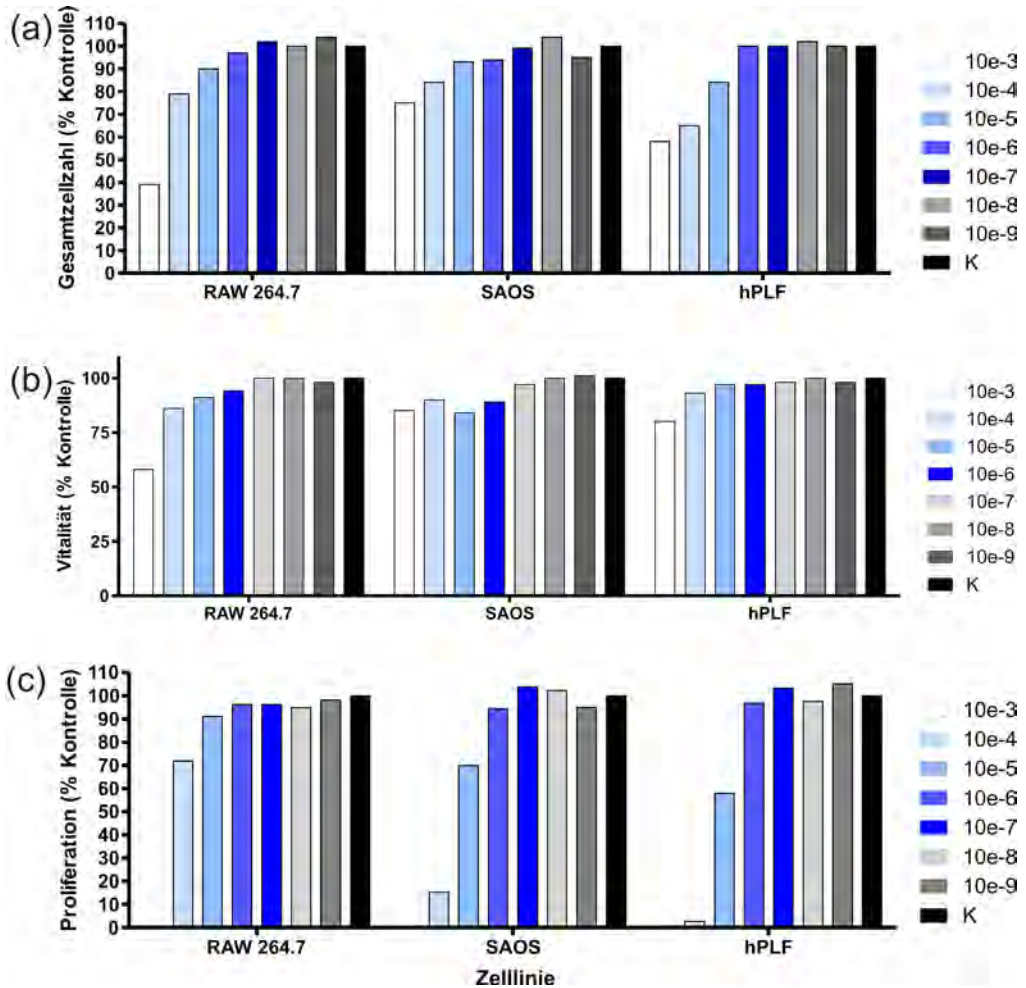


Abb. 1: Einfluss von Alendronat (ALN) auf die Gesamtzellzahl (a), die Zellvitalität (b) und die Zellproliferation (c) von RAW 264.7, SAOS und hPLF. Die Zellen wurden 24 h mit 10^{-9} M - 10^{-3} M ALN behandelt. Die relative Gesamtzellzahl, Vitalität und Proliferation sind im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (K) dargestellt.

Die Osteoklastendifferenzierung konnte mit 50 ng/mL RANKL induziert werden. Bereits am Tag 3 der Inkubation wurde eine deutliche Erhöhung der TRAP-Aktivität (Abb. 2 a,b) und eine deutliche Steigerung der mRNA-Expression der Differenzierungsmarker TRAP und Cathepsin nachgewiesen (Abb. 3a, b). Die Verwendung von M-CSF zusätzlich zu RANKL war nicht erforderlich. Um den Effekt von ALN auf den Differenzierungsprozess zu untersuchen, ist geplant, die in Differenzierungsmedium inkubierten RAW 264.7 Zellen mit ALN-Konzentrationen zu behandeln, die keine zytotoxischen Effekte gezeigt haben. Dabei werden die TRAP-Aktivität und Expression der Osteoklasten-Marker TRAP und Cathepsin K in diesen mit RANKL inkubierten RAW 264.7-Zellen untersucht.

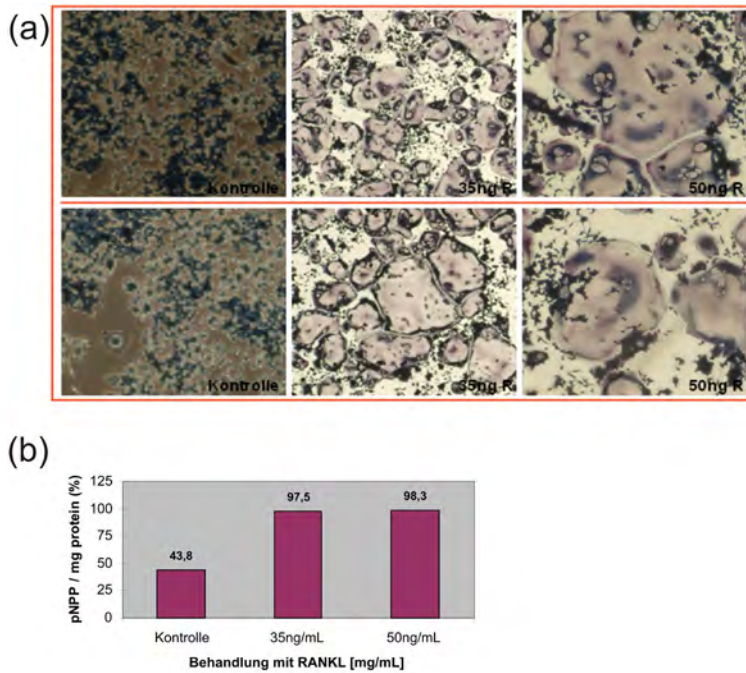
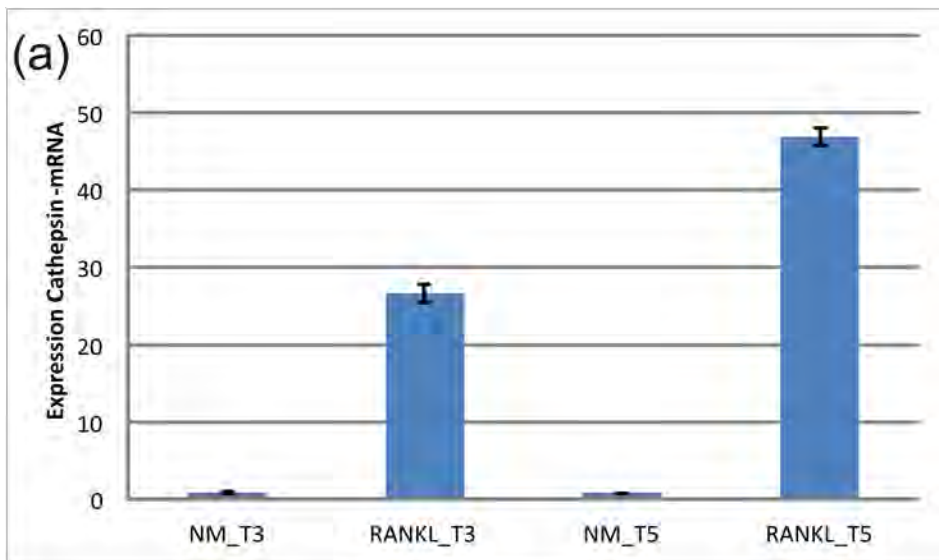


Abb. 2: Induktion der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP) in RAW 264.7- Zellen vier Tage nach dem Beginn der RANKL-Stimulation (35 ng/mL und 50ng/mL) im Vergleich zu nicht stimulierten Zellen (Kontrolle). Repräsentative Darstellung von TRAP-positiven RAW-OCs mittels Phasenkontrastmikroskopie ($V = 400\times$) (a) und Quantifizierung der TRAP-Aktivität durch Messung des Umsatzes von para-Nitrophenylphosphat (p-NPP) pro mg Protein in (b).



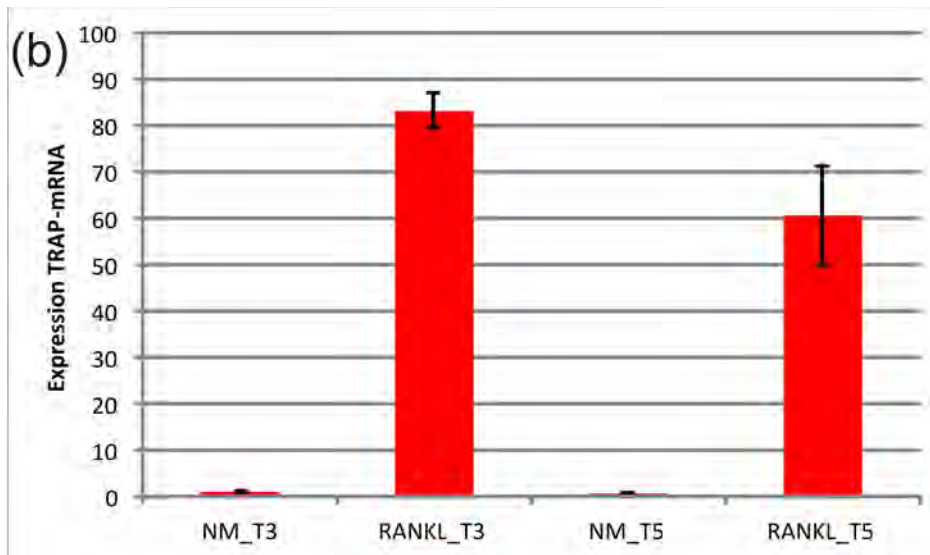


Abb. 3: Expression der Gene für TRAP (a) und Cathepsin (b) in RAW-OCs. Die RAW 264.7 Zellen wurden drei (T3) und fünf Tage (T5) mit 50 ng/mL RANKL inkubiert. Danach wurde die Gesamt-mRNA isoliert und die mRNA der Markergene mit Hilfe der Real-time PCR quantifiziert. Als Vergleich dienten Zellen, die in Normalmedium (NM) ohne RANKL kultiviert wurden. Referenzgene: Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase und beta 2 Mikroglobulin.

■ Projektleitung: Leyhausen G, Volk J, Geurtsen W, Alberici Martins C; Förderung: CAPES

Weitere Forschungsprojekte

Molecular interactions of dental resins with human oral and intestinal cells

■ Projektleitung: Volk Joachim (Dr. rer. nat.), Geurtsen Werner (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: DFG

Untersuchung zur Biokompatibilität von Inhaltsstoffen oraler Biomaterialien

■ Projektleitung: Leyhausen, Gabriele (Dr. rer. nat.); Förderung: VOCO GmbH

PAR-Zustand und Aufklärung von Diabetikern - Erhebung während eines deutschlandweiten Projektes

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Papaefthimiou Eleni, Weinspach Knut (Dr. med. dent.), Staufenbiel Ingmar (Dr. med. dent.), Memenga-Nicksch Sonja (Dr. med. dent.)

Zahn- und Mundgesundheit von Patientinnen mit Migrationshintergrund im gebärfähigen Alter

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Meyer Karen (Dr. med. dent.), Ünlü Nurkan

Zahnärztlichen Gesundheitsfrüherföderung-Präpränatale Betreuung

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Meyer Kren (Dr. med. dent.), Dogru Damla

Zahnputzsystematik und -technik zur Verbesserung der Zahn- und Mundhygiene bei Recall-Patienten

■ Projektleitung: Günay Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Meyer Karen (Dr. med. dent.), Brückner Maren

Zahnärztliche Gesundheitsfrüherföderung - ein Begleitprojekt von "Pro Kind-Niedersachsen/Bremen

■ Projektleitung: Günay Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Herrmann Peggy (ZÄ), Meyer Karen (Dr. med. dent.), Jürgens I. Dawidowicz Marta

Originalpublikationen

Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Koidis P, Geurtsen W. Effects of resinous monomers on the odontogenic differentiation and mineralization potential of highly proliferative and clonogenic cultured apical papilla stem cells. *Dent Mater*; 2012;28(3):327-339

Fricke U, Geurtsen W, Staufenbiel I, Rahman A. Periodontal status of HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy compared to HIV-therapy naive patients: a case control study. *Eur J Med Res*; 2012;17(1):2

Görmann B, Geurtsen W, Lührs AK. Reparatur von Siloranen nach verschiedenen Oberflächenbehandlungen und künstlicher Alterung durch Thermocycling. *DZZ*; 2012;67(4):241-247

Martins CA, Leyhausen G, Geurtsen W, Volk J. Intracellular glutathione: a main factor in TEGDMA-induced cytotoxicity? *Dent Mater*; 2012;28(4):442-448

Meyer K, Geurtsen W, Günay H. Zahnmedizinische Frühprävention. *Wissen kompakt*; 2012;6(4):3-13

Stumpp NS, Eberhard J, Gellrich NS, Geurtsen W, Windhagen H, Haverich A, Lenarz T, Heuer W, Stiesch M. Die Biobank für Biofilme, Implantate und assoziierte Gewebe (BIT). *DZZ*; 2012;67(4):260-264

Volk J, Leyhausen G, Geurtsen W. Glutathione level and genotoxicity in human oral keratinocytes exposed to TEGDMA. *J Biomed Mat Res B*; 2012;100 B(2):391-399

Buchbeiträge, Monografien

Bakopoulou A, Leyhausen G, Geurtsen W, Koidis P. Dental tissue engineering research and translational approaches towards clinical application. In: Daskalaki A [Hrsg.]: *Medical Advancements in Aging and Regenerative Technologies: Clinical Tools and Applications*. Hershey, PA.: Igi Global, 2012. S. 279-312 (Premier Reference Source)

Abstracts

2012 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Koch, Maren-Andra (Dr. med. dent.): pH-Wert-Entwicklung in Bakteriensuspensionen mit probiotischen und kariogenen Laktobazillen bei Verwendung verschiedener Kohlenhydratquellen.

Stipendien

Lührs, Anne-Katrin (Dr. med. dent.): Forschungsaufenthalt von Nachwuchswissenschaftlern (Postdoc) im Ausland Im Rahmen der Habilitationsförderung des Gleichstellungsbüros für 12 Monate im Rahmen eines Forschungsaufenthaltes an der Katholieke Universiteit Leuven, Belgien mit zusätzl. Förderung durch EFCD (European Federation of Conservative Dentistry).

Wissenschaftspreise

Lührs, Anne-Katrin (Dr. med. dent.): Micro-tensile bond strength (μ TBS) of composite cements after dentin pre-treatment with different MMP-inhibitors.

Auszeichnungen

AG Zahnärztliche Gesundheitsförderung: "Integration von Zahnärztlichen Gesundheitsförderung für Schwangere und Kleinkinder in die "Frühe Hilfen" im Rahmen des Hausbesuchsprogramms" ausgezeichnet durch die Jury des Niedersächsischen KinderHaben-RechtePreises 2012 "UNS GEHT'S GUT".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.): Zahnärztliche Gesundheitsförderung für Mütter und Kinder aus sozial benachteiligten Familien: ein Begleitprojekt von „Pro Kind-Niedersachsen / Bremen / Sachsen (In Kooperation mit der Stiftung Pro Kind, Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen e.V., Inst. für Sonderpädagogik der Philosophische Fakultät / Leibniz Universität Hannover und Inst. für Öffentliche Finanzen / Leibniz Universität Hannover); Implementierung einer optischen Methode zur klinischen Differenzierung von Zahnhartsubstanz und zahnfarbenen Füllungsmaterialien (In Kooperation mit Hannoversches Zentrum für Optische Technologien (HOT) - eine Forschungsinitiative der Leibniz Universität Hannover und des Laser Zentrums Hannover).

Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.): Editorial Board Mitgliedschaften `Clinical Oral Investigations`; Gründungs-Mitschriftleiter der Zeitschrift „Clinical Oral Investigations“ *Journal of Biomedical Materials Research, B. Applied Biomaterials*.

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Koppert

Tel.: 0511/532-2489 • E-Mail: Koppert.Wolfgang@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/anaesthesiologie.html

Forschungsprofil

Die Herausforderungen der perioperativen Medizin sind signifikant und werden in den kommenden Jahrzehnten noch exponentiell wachsen. Im Mittelpunkt dieses Problems steht der älter werdende Patient mit zunehmenden Komorbiditäten, der sich immer invasiveren Eingriffen unterzieht und daher öfter schwere perioperative Komplikationen erleidet. Die wissenschaftliche Schwerpunktschärfung der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin in die Bereiche Neurowissenschaften sowie kardiovaskuläre und Entzündungsforschung, und perioperative Gerinnungsforschung wurden vor diesem Hintergrund weiter voran getrieben. Unsere Projekte sind auf translationale Ansätze ausgerichtet, die das übergeordnete Ziel verfolgen, die Versorgung unserer Patienten zu verbessern. Die Arbeitsgruppen der Abt. entwickeln daher Strategien um perioperative Risiken früher und besser zu erkennen, daraus resultierende Komplikationen besser zu behandeln und die in der perioperativen Phase und lange darüber hinaus entstehenden Schmerzen besser beherrschen zu können. Eine Vielzahl präklinischer und grundlagenwissenschaftlicher Ansätze werden in den thematischen Schwerpunkten verfolgt. Im Bereich Inflammations- und Transplantationsforschung beschäftigen sich die Gruppen mit dem akuten Lungenversagen und der Atemwegssicherung, der Kinderanästhesie, und der kardiovaskulären Inflammationsforschung. Hier sind einige große klinische Studien angesiedelt. Das herausragendste Beispiel ist sicher die unten vorgestellte Studie EMMAperiop, die an 11.500 Patienten deutschlandweit das perioperative Management von Begleitmedikamenten auf den Prüfstand stellt. Mitglieder der AG Translationale Perioperative Inflammationsforschung haben auf dem Jahreskongress der Fachgesellschaft zwei Preise in den Kategorien Grundlagenforschung und klinische Forschung erhalten.

Die AG Kinderanästhesie hat entscheidend zur Entwicklung und Zulassung neuartig zusammengesetzter Infusionslösungen beigetragen. Die Effekte dieser Lösung werden in multizentrischen Studien untersucht. Weiter werden im Schwerpunkt Inflammations-Forschung Fragestellungen, die sich Modulatoren von Entzündungs- und Matrix-Umbauprozessen als therapeutische Zielstrukturen zunutze machen, in grundlagen-orientierten und in klinischen Studien bearbeitet.

Im Schwerpunkt perioperative Gerinnungsforschung werden einerseits klinische Studien zur Überprüfung der Effektivität von gerinnungsaktiven Pharmaka durchgeführt, um verbesserte Strategien entwickeln zu können, die zukünftig Transfusionen von Blutprodukten reduzieren könnten, aber andererseits auch die Effekte von chirurgischen Eingriffen und anästhesiologischen Strategien auf die Thrombozytenfunktion untersucht. Der Bereich Neurowissenschaften gliedert sich in vier thematische Bereiche: Chronifizierung von Schmerzen, klinisches Neuromonitoring, die grundlagenorientierte Aufklärung der Mechanismen analgetisch und anästhetisch wirksamer Pharmaka und die Experimentelle Schmerzforschung, die in humanen Modellen des akuten Schmerzes und seiner Modulation den Mechanismen der Schmerzentwicklung und möglicher Interventionsmöglichkeiten nachgeht.

So ergeben die unterschiedlichen Forschungsaktivitäten der Klinik ein Profil, dass sich um die Verbesserung der Sicherheit unserer kränker und älter werdenden Patienten bemüht.

Forschungsprojekte

Prospektive Beobachtungsstudie an einem multizentrischen Patientenregister zur Evaluation des Managements von ambulanten Medikamenten für die Anästhesie in der perioperativen Phase (EMMAperiop)

Hintergrund: Mehr als 10% der erwachsenen Bevölkerung werden jedes Jahr operiert und etwa die Hälfte dieser Patienten erhält eine antihypertensive oder herzinsuffizienzspezifische Medikation. Aus der Literatur ist ersichtlich, dass hypertensive und hypotensive Entgleisungen im Rahmen einer Allgemeinanästhesie häufig sind und das Überleben der Patienten beeinflussen, weil das Auftreten von Herzinfarkten, die Dekompensation einer Herzinsuffizienz sowie das Auftreten eines Schlaganfalles davon abhängen. Während die Konsequenzen einer hypertensiven Entgleisung nicht untersucht sind, ist eine intraoperative Hypotension (systolischer Blutdruck <80 mmHg bzw. eine Abweichung vom Ruhe-Blutdruck um mehr als 25%) als ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit nach Operationen identifiziert worden. In Deutschland erleiden jährlich ca. 20.000 von insgesamt etwa acht Millionen operierten Patienten einen perioperativen Myokardinfarkt. Kardial vorekrankte Patienten, die sich Hochrisikoperativen wie gefäßchirurgischen Eingriffen unterziehen, sind sogar in bis zu 6% aller Patienten betroffen.

Laut dem Arzneiverordnungs-Report aus dem Jahr 2010 nehmen 20% der Gesamtbevölkerung, und circa 50% der über 50-jährigen mindestens ein Antihypertensivum. Das Verordnungsvolumen für RAAS-Modulatoren hat sich nach diesen Angaben in den vergangenen 10 Jahren mehr als verdreifacht. Ihr Anteil liegt bei mehr als 50% aller verschriebenen Antihypertensiva. Hierbei ist das Verhältnis zwischen ACE-Hemmern und AT-II-Antagonisten 3:1. ACE-Hemmer sowie AT-II-Antagonisten gehören zur Gruppe der Renin-Angiotensin-Aldosteron- (RAAS-) Modulatoren. Diese Substanzen sind Bestandteil der Standardtherapie in der Behandlung der arteriellen Hypertonie und Herzinsuffizienz. Sie besitzen zudem aber auch einen wichtigen Einfluss auf die Prävention von endothelialer Dysfunktion und Atherosklerose und reduzieren so das Risiko von kardio- und cerebrovaskulären Ereignissen (Herzinfarkt oder Schlaganfall). Etwa 35% der Bluthochdruckpatienten erhalten einen ACE-Hemmer als Monotherapie, ca. 55% in Kombination mit einem weiteren blutdrucksenkenden Arzneimittel, wie Calciumantagonisten, Diuretika oder Betablockern.

Es ist denkbar, dass eine kontinuierliche Gabe dieser Medikation auch am Tag einer Operation im Rahmen des perioperativen Stressgefüges einen protektiven Faktor darstellen könnte. In der aktuellen Literatur zur Einnahme von RAAS-Hemmern bei arteriellem Blutdruck finden sich Hinweise für ein verbessertes Outcome unter ACE-Hemmer-Therapie. Dennoch wird die Einnahme dieser Medikamente vor Narkosen weiterhin kontrovers diskutiert.

Vorhandene Empfehlungen, ob ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten am Tag der Operation weiter gegeben oder pausiert werden sollen, beruhen auf Einzelfallberichten oder Expertenmeinungen. Randomisierte, kontrollierte Studien oder prospektive bzw. retrospektive Erhebungen mit harten Outcome-Endpunkten existieren nicht. In den aktuellen Guidelines wird ein uneinheitliches Regime zum Fortführen der Medikation in Abhängigkeit von der Indikation für die RAAS-Modulatoren und der Art des geplanten Eingriffes empfohlen, wobei der Evidenzgrad für alle Empfehlungen nicht über C hinausgeht, also weitgehend auf Expertenmeinungen beruht. Es fehlen bislang prospektive Studien und damit die Evidenz zum optimalen perioperativen Management von RAAS-Modulatoren und die Auswirkungen dieses Managements auf das kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Outcome.

Die Studie: Seit August 2012 wird in Hannover und in 5 anderen Zentren bundesweit die Beobachtungsstudie „Evaluation des Managements von ambulanten Medikamenten für die Anästhesie in der perioperativen Phase (EMMAperiop)“ durchgeführt. Hierfür werden insgesamt 11.500 Patienten rekrutiert. Jeder Patient, der in den teilnehmenden Zentren eine ambulante Medikation bestehend mindestens aus einem RAAS-Modulator einnimmt und sich einem

operativen Eingriff in Allgemein-, Kombinations- oder rückenmarksnaher Regionalanästhesie unterzieht, wird für diese Studie rekrutiert (Abbildung 1)

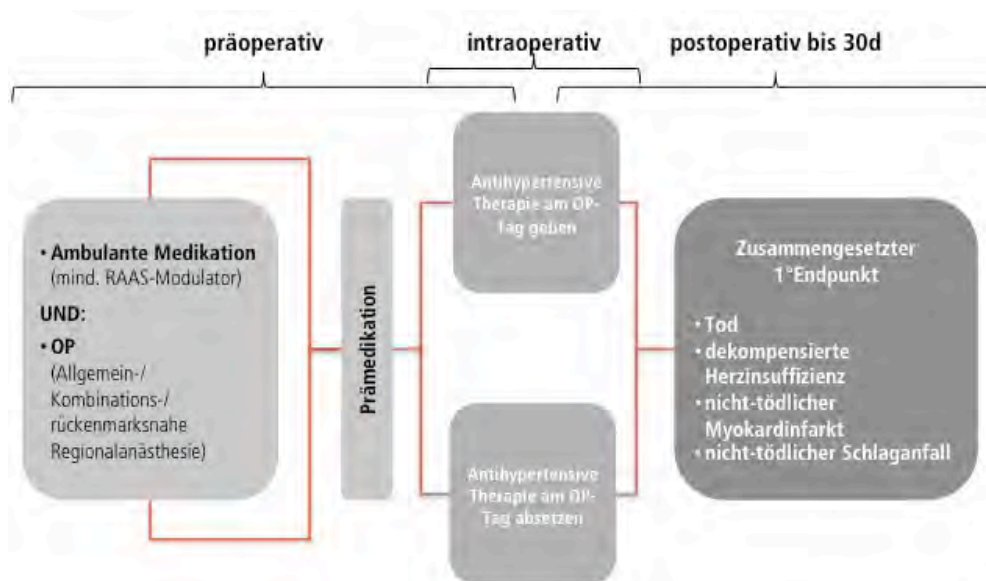


Abb. 1: Studienschema: Die Patienten werden vor der geplanten Operation an Hand der Einschlusskriterien im Rahmen der Prämedikationsvisite eingeschlossen. Der Beobachtungszeitraum beträgt 30 Tage.

Da die prämedizierenden Anästhesisten in den Zentren mit ähnlicher Häufigkeit das Einnehmen und das Absetzen der RAAS-Inhibitoren anordnen, kann durch den Vergleich beider Gruppen voraussichtlich eine verlässliche Aussage über dessen Wirkung gemacht werden. Primäre Endpunkte, bestehend aus Tod, dekompensierter Herzinsuffizienz, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall, werden bis 30 Tage nach der Operation erfasst.

Ziel dieser Studie ist die Erstellung eines repräsentativen Patientenregisters sowie die Verbesserung des perioperativen Managements von Begleitmedikationen. Zudem können im Nachgang Optimierungspotentiale erkannt und auf dieser Basis Empfehlungen zum Umgang mit antihypertensiver Medikation in der perioperativen Phase erarbeitet werden.

Neben der Medizinischen Hochschule Hannover als leitendes und koordinierendes Studienzentrum sind an der Durchführung der Studie die Unikliniken in Bonn, Erlangen, Jena und Rostock sowie das Klinikum in Erfurt beteiligt.

Wie in (Abbildung 2) zu ersehen ist, konnte von Beginn der Studie an eine kontinuierliche Rekrutierung der Patienten erreicht werden. Mit einer Rekrutierung von im Median 9 Patienten am Tag (ohne Wochenenden und Feiertage) erfolgt eine stabile Rekrutierung, die mit unseren Erwartungen übereinstimmt. Gemeinsam mit den anderen 5 Zentren ist daher mit einer Rekrutierung über einen Zeitraum von circa einem Jahr zu kalkulieren. Im 3. Quartal 2013 kann also bei Rekrutierung von 45 Patienten pro Tag in allen Zentren mit einem Abschluss der Studie gerechnet werden.

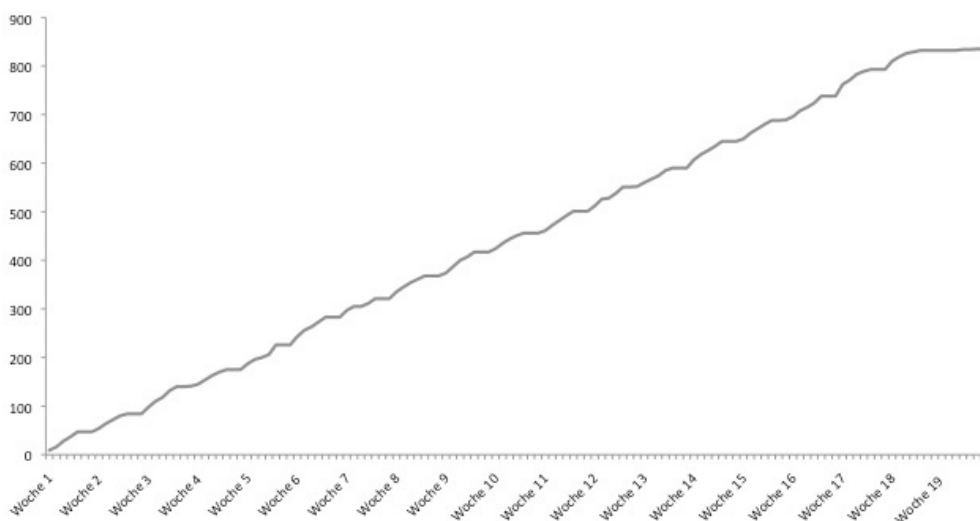


Abb. 2: Patientenrekrutierung in der MHH seit dem 20.08.2012. Im Median werden in Hannover 9 Patienten am Tag für die Studie aufgeklärt (Montag bis Freitag, ohne Wochenenden und Feiertage).

■ Projektleitung: Meinders, Antje (Dr. med.), Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hoeft, Andreas (Prof. Dr.), Menzenbach, Jan (Dr.), Bonn; Noeldge-Schomburg, Gabriele (Prof. Dr.), Roesner, Jan Philip (PD. Dr.), Rostock; Nau, Carla (Prof. Dr.), Rüth, Tobias (Dr.), Erlangen; Reinhart, Konrad (Prof.), Stehr, Sebastian (PD Dr.), Jena; Burgard, Gerald (Dr.); Karukin, Alexander (Dr.), Erfurt; Koch, Armin (Prof. Dr.), Müller-Heine (Dr.), Trial Statistician: Biometrie MHH; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - Nachwuchsakademieförderung, Stipendium von Ernst-August Schrader, MHH-Hochschulinterne Leistungsförderung

Weitere Forschungsprojekte

Intraoperative Wärmetherapie bei Neugeborenen und Säuglingen

■ Projektleitung: Sümpelmann, Robert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Eich, Christoph (PD Dr.), Kinderklinik auf der Bult; Mader, Thomas (Dr.), St. Elisabeth-Krankenhaus, Halle; Fischer, Thomas (Dr.), Kinderklinik Park Schönfeld, Kassel; Bräuer, Anselm (Prof. Dr.), Universitätsklinik Göttingen; Förderung: Wirtschaft

Gewebespeicherung und Beeinflussung der Nierenfunktion durch Hydroxyäthylstärke

■ Projektleitung: Sümpelmann, Robert (Prof. Dr.); Witt, Lars (Dr.); Kooperationspartner: Tiermedizinische Hochschule Hannover; Förderung: Wirtschaft

Targeting TRP-channels other than TRPV1 for topical analgesia by induction of neurotoxicity

■ Projektleitung: Leffler, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: IASP

Modulation spannungsabhängiger Natriumkanäle und der Erregbarkeit peripherer Nerven durch LPS als möglicher Pathomechanismus der Critical-Illness Myopathy (CIM) und Critical Illness Polyneuropathy (CIP)

■ Projektleitung: Foadi, Nilufar (Dr.); Förderung: MHH-HiLF

TRPA1 als molekularer Mechanismus für die Aktivierung nozizeptiver Neurone durch Ischämie

■ Projektleitung: de la Roche, Jeanne (Dr.); Förderung: MHH-HiLF

The use of rheumascan in CRPS

■ Projektleitung: Bernateck, Michael (PD Dr.); Förderung: Mivenion, Berlin; MHH-plus-Stiftung; Herr Eckhard Schenke

Epilepsietypische EEG-Aktivität bei Inhalationsanästhesie

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr.); Schultz, Arthur (PD Dr. Dr.); Förderung: Rudolf-Frey-Gesellschaft

Substanz- und geschlechtsspezifische EEG-Veränderungen während der Narkoseeinteilung

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr.); Schultz, Arthur (PD Dr. Dr.); Kooperationspartner: Lorenz, Jürgen - freiberuflicher Anästhesist; Förderung: Rudolf-Frey-Gesellschaft

Gerinnungsmanagement bei Polytrauma-Patienten

■ Projektleitung: Hanke, Alexander (Dr.); Kooperationspartner: Wilhelmi, Michaela (Dr.), Klinik für Unfallchirurgie; Förderung: CSL Behring

Prospektive Beobachtungsstudie zur Anwendung von Beriplex P/N bei chirurgischen Patienten mit Leberinsuffizienz

■ Projektleitung: Johanning, Kai (Dr.); Förderung: CSL Behring

Akkreditierung von Kliniken für die Behandlung von ARDS ohne ECMO - ein Projekt im Rahmen des ARDS Netzwerkes Deutschland

■ Projektleitung: Raymondos, Konstantinos (PD Dr.); Kooperationspartner: Henkel, J. (Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität München

Methylglyoxal activates nociceptors through transient receptor potential channel A1 (TRPA1): a possible mechanism of metabolic neuropathies.

■ Projektleitung: Leffler, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Reeh, Peter (Prof. Dr.), Universität Erlangen

Untersuchungen der Kombination zweier sensibilisierter Stimuli auf periphere sensorische Neurone

■ Projektleitung: Karst, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hucho, T. (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Köln

Bubble formation in decompression diving study (BUDDY-Projekt)

■ Projektleitung: Jüttner, Björen (PD Dr.); Schlorhauser Celia; Kooperationspartner: DAN Europe Foundation; Bundeslehr- und Forschungsstätte (BLFS) der Deutschen Lebens-Rettungs-Gesellschaft e.V.

Analgetika-Gebrauch bei Marathonläufern - Eine weltweite Umfrage

■ Projektleitung: Hanke, Alexander (Dr.)

Feldstudie zur Evaluation neuer biochemischer und neuer Infektions-Marker für die Vorhersage klinisch relevanter Infektionen bei Intensivtherapie-Patienten

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.), Suchodolski, Klaudiusz (Dr.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Mikrobiologie/MHH; Lichtiginghagen, Ralf (Prof. Dr.), Klinische Chemie/MHH, Tiemann, Carsten (Dr.), Labcon OWL GmbH.; Förderung: Abbott

CSL-111 (reconstituted high-density lipoprotein, rHDL) for perioperative plaque stabilization

■ Projektleitung: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.), Larmann, Jan (Dr., PhD); Förderung: CSL Behring

Originalpublikationen

- Arnold B, Häuser W, Arnold M, Bernatek M, Bernardy K, Brückle W, Friedel E, Hesselschwerdt HJ, Jäckel W, Köllner V, Kühn E, Petzke F, Settan M, Weigl M, Winter E, Offenbacher M. Multimodale Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Systematische Übersicht, Metaanalyse und Leitlinie. *Schmerz*; 2012;26(3):287-290
- Bierhaus A, Fleming T, Stoyanov S, Leffler A, Babes A, Neacsu C, Sauer SK, Eberhardt M, Schnolzer M, Lasitschka F, Neuhuber WL, Kichko TI, Konrade I, Elvert R, Mier W, Pirags V, Lukic IK, Morcos M, Dehmer T, Rabbani N, Thornalley PJ, Edelstein D, Nau C, Forbes J, Humpert PM, Schwaninger M, Ziegler D, Stern DM, Cooper ME, Haberkorn U, Brownlee M, Reeh PW, Nawroth PP. Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Nat Med*; 2012;18(6):926-933
- Boehne M, Schmidt F, Witt L, Köditz H, Sasse M, Sümpelmann R, Bertram H, Wessel A, Osthaus WA. Comparison of transpulmonary thermodilution and ultrasound dilution technique: novel insights into volumetric parameters from an animal model. *Pediatr Cardiol*; 2012;33(4):625-632
- Buckendahl J, Heukelbach J, Witt L, Schwalfenberg S, Calheiros CM, Feldmeier H. Topographic distribution of the sand flea *Tunga penetrans* in Wistar rats and humans in two endemic areas in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*; 2012;87(1):125-127
- de la Roche J, Leuwer M, Krampfl K, Haeseler G, Dengler R, Buchholz V, Ahrens J. 4-Chloropropofol enhances chloride currents in human hyperplexic and artificial mutated glycine receptors. *BMC Neurol*; 2012;12(1):104-2377-12-104
- Dingemann C, Zoeller C, Bataineh Z, Osthaus A, Sümpelmann R, Ure B. Single- and Double-Lung Ventilation in Infants and Children Undergoing Thoracoscopic Lung Resection. *Eur J Pediatr Surg*; 2013;23(1):48-52
- Eberhardt MJ, Filipovic MR, Leffler A, de la Roche J, Kistner K, Fischer MJ, Fleming T, Zimmermann K, Ivanovic-Burmazovic I, Nawroth PP, Bierhaus A, Reeh PW, Sauer SK. Methylglyoxal activates nociceptors through transient receptor potential channel A1 (TRPA1): a possible mechanism of metabolic neuropathies. *J Biol Chem*; 2012;287(34):28291-28306
- Engelmann C, Schneider M, Grote G, Kirschbaum C, Dingemann J, Osthaus A, Ure B. Work Breaks during Minimally Invasive Surgery in Children: Patient Benefits and Surgeon's Perceptions. *Eur J Pediatr Surg*; 2012;22(6):439-444
- Flemming A, Meyne S, Hildebrand F, Koppert W, Krettek C, Adams HA. Das Programm ComPaS© - Erfassung und Zuweisung von Behandlungskapazitäten im Großschadens- und Katastrophenfall. *Anästhesiol Intensivmed*; 2012;53(3):130-142
- Foadi N, Pilawski I, Buchholz V, de la Roche J, Wegner F, Leffler A, Ahrens J, Kästner S. Interaction of alfaxalone with the neuronal and the skeletal muscle sodium channel. *Pharmacology*; 2012;89(5-6):295-302
- Görlinger K, Dirkmann D, Solomon C, Hanke AA. Fast interpretation of thromboelastometry in non-cardiac surgery: reliability in patients with hypo-, normo-, and hypercoagulability. *Br J Anaesth*; 2013;110(2):222-230
- Görlinger K, Fries D, Dirkmann D, Weber CF, Hanke AA, Schöhl H. Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy. *Transfus Med Hemother*; 2012;39(2):104-113
- Guddat C, Grouven U, Bender R, Skipka G. A note on the graphical presentation of prediction intervals in random-effects meta-analyses. *Syst Rev*; 2012;1(1):34-4053-1-34
- Hanke AA, Herold U, Dirkmann D, Tsagakis K, Jakob H, Görlinger K. Thromboelastometry Based Early Goal-Directed Coagulation Management Reduces Blood Transfusion Requirements, Adverse Events, and Costs in Acute Type A Aortic Dissection: A Pilot Study. *Transfus Med Hemother*; 2012;39(2):121-128
- Hucho T, Suckow V, Joseph EK, Kuhn J, Schmoranzler J, Dina OA, Chen X, Karst M, Bernatek M, Levine JD, Ropers HH. Ca⁺⁺/CaMKII switches nociceptor-sensitizing stimuli into desensitizing stimuli. *J Neurochem*; 2012;123(4):589-601
- Jarzimski C, Karst M, Zoerner AA, Rakers C, May M, Suchy MT, Tsikas D, Krauss JK, Scheinichen D, Jordan J, Engeli S. Changes of Blood Endocannabinoids during Anaesthesia: a Special Case for Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibition by Propofol? *Br J Clin Pharmacol*; 2012;74(1):54-59
- Jüttner B, Stenger K, Heller G, Krause A, Gunster C, Scheinichen D. Anästhesiologische Ergebnisqualität aus Routinedaten. Beispiele der Appendektomie und der Dickdarmresektion. *Anaesthesist*; 2012;61(5):444-451
- Khaladj N, Pichlmaier U, Stachmann A, Peters S, Reichelt A, Hagl C, Haverich A, Pichlmaier M. Cryopreserved human allografts (homografts) for the management of graft infections in the ascending aortic position extending to the arch. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2012;DOI: 10.1093/ejcts/ezs572
- Klinger AB, Eberhardt M, Link AS, Namer B, Kutsche LK, Schuy ET, Sittl R, Hoffmann T, Alzheimer C, Huth T, Carr RW, Lampert A. Sea-anemone toxin ATX-II elicits A-fiber-dependent pain and enhances resurgent and persistent sodium currents in large sensory neurons. *Mol Pain*; 2012;8;DOI: 10.1186/1744-8069-8-69
- Knüppel M, Kubicka S, Vogel A, Malek NP, Schneider M, Papendorf F, Greten T, Wedemeyer J, Schneider A. Combination of conservative and interventional therapy strategies for intra- and extrahepatic cholangiocellular carcinoma: a retrospective survival analysis. *Gastroenterol Res Pract*; 2012;2012:190708
- Kontorinis G, Giesemann AM, Iliodromiti Z, Weidemann J, Aljerai T, Schwab B. Treating hearing loss in patients with infantile bartter syndrome. *Laryngoscope*; 2012;122(11):2524-2528
- Korb-Pap A, Stratis A, Mühlenberg K, Niederreiter B, Hayer S,

- Echtermeyer F, Stange R, Zwerina J, Pap T, Pavenstädt H, Schett G, Smolen JS, Redlich K. Early structural changes in cartilage and bone are required for the attachment and invasion of inflamed synovial tissue during destructive inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*; 2012;71(6):1004-1011
- Leffler A, Frank G, Kistner K, Niedermirtl F, Koppert W, Reeh PW, Nau C. Local anesthetic-like inhibition of voltage-gated Na(+) channels by the partial mu-opioid receptor agonist buprenorphine. *Anesthesiology*; 2012;116(6):1335-1346
- Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm. *Hamostaseologie*; 2013;33(1):51-61
- Messlinger K, Lennerz JK, Eberhardt M, Fischer MJ. CGRP and NO in the trigeminal system: mechanisms and role in headache generation. *Headache*; 2012;52(9):1411-1427
- Oetzmann von Sochaczewski C, Petersen C, Ure BM, Osthaus A, Schubert KP, Becker T, Lehner F, Kuebler JF. Laparoscopic versus conventional Kasai portoenterostomy does not facilitate subsequent liver transplantation in infants with biliary atresia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*; 2012;22(4):408-411
- Osthaus WA, Harendza T, Witt LH, Jüttner B, Dieck T, Grigull L, Raymondos K, Sümpelmann R. Paediatric airway management in mucopolysaccharidosis 1: a retrospective case review. *Eur J Anaesthesiol*; 2012;29(4):204-207
- Pahl L, Bernateck M, Jakobi J, Tran AT, Volkmann L, Buers D, Lehmann U, Karst M, Stuhmann M. Interaction of the Dopaminergic and Serotonergic Systems Significantly Influences the Risk for Multisomatoform Disorder: A Controlled Pilot Study. *Genet Test Mol Biomarkers*; 2012;16(8):892-896
- Petri M, Friedrich L, Hildebrand F, Mommsen P, Brand S, Hubrich V, Middeke S, Krettek C, Zeckey C. Simulator training: reducing risk in helicopter rescue. *Air Med J*; 2012;31(3):117-123
- Rahe-Meyer N, Solomon C, Hanke A, Schmidt DS, Knoerzer D, Hochleitner G, Sorensen B, Hagl C, Pichlmaier M. Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Anesthesiology*; 2013;118(1):40-50
- Raymondos K, Molitoris U, Capewell M, Sander B, Dieck T, Ahrens J, Weilbach C, Knitsch W, Corrado A. Negative- versus positive-pressure ventilation in intubated patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*; 2012;16(2):R37
- Reichert B, Becker T, Weismüller TJ, Kleine M, Zachau L, Johanning K, Lehner F, Klempnauer J, Schrem H. Value of the preoperative SOFT-score, P-SOFT-score, SALT-score and labMELD-score for the prediction of short-term patient and graft survival of high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD-score ≥ 30 . *Ann Transplant*; 2012;17(2):11-17
- Schultz B, Otto C, Schultz A, Osthaus WA, Krauss T, Dieck T, Sander B, Rahe-Meyer N, Raymondos K. Incidence of epileptiform EEG activity in children during mask induction of anaesthesia with brief administration of 8% sevoflurane. *PLoS One*; 2012;7(7):e40903
- Schultz Barbara, Otto Christian, Schultz Arthur, Osthaus Wilhelm Alexander, Krauß Terence, Dieck Thorben, Sander Björn, Rahe-Meyer Niels, Raymondos Konstantinos. Incidence of Epileptiform EEG Activity in Children during Mask Induction of Anaesthesia with Brief Administration of 8% Sevoflurane. *PLoS ONE*; 2012;7(7):e40903
- Solomon C, Schöch H, Hanke A, Calatzis A, Hagl C, Tanaka K, Rahe-Meyer N. Haemostatic therapy in coronary artery bypass graft patients with decreased platelet function: comparison of fibrinogen concentrate with allogeneic blood products. *Scand J Clin Lab Invest*; 2012;72(2):121-128
- Tröster A, Ihmsen H, Singler B, Filitz J, Koppert W. Interaction of fentanyl and buprenorphine in an experimental model of pain and central sensitization in human volunteers. *Clin J Pain*; 2012;28(8):705-711
- Vetter I, Touska F, Hess A, Hinsbey R, Sattler S, Lampert A, Sergejeva M, Sharov A, Collins LS, Eberhardt M, Engel M, Cabot PJ, Wood JN, Vlachova V, Reeh PW, Lewis RJ, Zimmermann K. Ciguatoxins activate specific cold pain pathways to elicit burning pain from cooling. *EMBO J*; 2012;31(19):3795-3808
- Wegner F, Kraft R, Busse K, Härtig W, Ahrens J, Leffler A, Dengler R, Schwarz J. Differentiated human midbrain-derived neural progenitor cells express excitatory strychnine-sensitive glycine receptors containing alpha2beta subunits. *PLoS One*; 2012;7(5):e36946
- Witt L, Osthaus WA, Jahn W, Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt F, Boehne M, Sümpelmann R. Isovolaemic hemodilution with gelatin and hydroxyethylstarch 130/0.42: effects on hemostasis in piglets. *Paediatr Anaesth*; 2012;22(4):379-385

Übersichtsarbeiten

Adams HA, Flemming A, Hildebrand F, Tecklenburg A, Koppert W, Krettek C, Bornscheuer A, Gebel U, Göllner O, Hobbie E, Hoepfer M, Köhnlein T, Lamprecht T, Palmaers Th, Reiffen HP, Richter U, Stichternath J, Stoll M, Toussaint M, Weiß R, Ziemke F. Der Notfallplan des Krankenhauses. *Anästhesiol Intensivmed*; 2012;53(2):62-81

Karst M, Jasper S, Bernateck M, Stephan M. Diagnostik und Therapie chronischer Schmerzsyndrome. *Psychother Psychosom Med Psychol*; 2012;62(8):320-330

Osthaus WA. Perioperative Flüssigkeitstherapie bei Kindern. 2012;

Passie T, Emrich HM, Karst M, Brandt SD, Halpern JH. Mitigation of post-traumatic stress symptoms by Cannabis resin: a review of the clinical and neurobiological evidence. *Drug Test Anal*; 2012;4(7-8):649-659

Buchbeiträge, Monografien

Adams HA, Flemming A, Lange C, Hildebrand F, Krettek C, Koppert W. Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall - das EVK-Konzept. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung [Hrsg.]: Refresher Course - Aktuelles Wissen für Anästhesisten: Nr. 38, 5. - 7. Mai 2012, Leipzig. Elbsbach: Aktiv Verl, 2012. S. 115-132 (Refresher Course; 38)

Abstracts

2012 wurden 48 Abstracts publiziert.

Promotionen

Barnscheidt, Markus (Dr. med.): Der Einsatz des Univent-Tubus in der minimalinvasiven Herzchirurgie.

Bäumker, Christoph (Dr. med.): Einfluss von liberaler vs. restriktiver Volumentherapie auf Hämodynamik und Metabolismus während eines prolongierten Pneumoperitoneum bei juvenilen Schweinen.

Dieck, Thorben (Dr. med.): Propofol, remifentanyl and mivacurium: fast track surgery with poor intubating conditions.

Eberhardt, Anna Edyta (Dr. med.): Einfluss defekter Polysialylierung und Sialylierung auf das Gating-Verhalten des humanklett Muskulären spannungskontrollierten Natriumkanals Nav1.4.

Ferkau, Annika (Dr. med. vet.): Thrombozytenfunktionsdiagnostik beim Hund in der Durchflussskammer.

Garrel, Anke von (Dr. med.): Perioperative Vorhersage des Risikos für behandlungsbedürftige Blutung mit dem Plättchenfunktionstest Multiplate.

Meyer, Julia Lucia (Dr. med.): Einfluss der parenteralen Lipidemulsionen Lipofundin und ClinOleic auf den Respiratory Burst von zirkulierenden neutrophilen Granulozyten und Monozyten bei chirurgischen Patienten nach Eingriffen am Gastrointestinaltrakt.

Profis, Efim (Dr. med.): Untersuchung zur Aussagekraft von somatosensorisch evozierten Potenzialen und motorisch evozierten Potenzialen während der operativen Versorgung von thorakoabdominellen Aortenaneurysmen.

Tran, Anh Thu (Dr. med.): Quantitative Sensorische Testung (QST) bei Patienten mit Multisomatofomer Störung (MSD): eine kontrollierte Querschnittserhebung.

Wünning, Michael (Dr. med.): Fachkompetenz und Aufgabenbereich des Anästhesisten aus der Sicht der Patienten.

Stipendien

Meinders, Antje (Dr.): Ernst August Schrader-Jahresstipendium: Durchführung einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie zur Evaluation des Effekts des perioperativen Managements von RAAS-Modulatoren vor elektiven operativen Eingriffen.

Wissenschaftspreise

Gillmann, Hans-Jörg: 1. Preis Vortragswettbewerb „Klinische Studien“, Deutscher Anästhesie Congress, DGAI.

Larmann, Jan (Dr., PhD): 1. Preis Vortragswettbewerb "Grundlagenforschung", Deutscher Anästhesie Congress, DGAI.

Larmann, Jan (Dr., PhD): Abstraktpreis, Best of Meeting Award (Basic Science), 2012 Annual Meeting, International Anesthesia Research Society.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ahrens, Jörg (PD Dr.): Editor: Pharmacology; Gutachtertätigkeit: European Journal of Anaesthesiology, Toxicology, Anesthesia & Analgesia, European Journal of Pharmacology, British Journal of Anaesthesia und International Journal of Molecular Sciences.

Bernateck, Michael (PD Dr.): Peer Review-Gutachter für Fachzeitschriften.

Filitz, Jörg (Dr.): Peer Review-Gutachter für Fachzeitschriften.

Hanke, Alexander (Dr.): Reviewer: Pediatric Anesthesia, Anaesthesia, Scandinavian Journal Clinical and Laboratory Investigation, Annals of Occupational Hygiene; Mitglied der Sektion Klinische Hämotherapie und Hämostasemanagement der DIVI-Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin.

Karst, Matthias (Prof. Dr.): Gutachter für verschiedene Fachzeitschriften; Wissenschaftlicher Beirat für Deutsche Zeitschrift für Akupunktur.

Koppert, Wolfgang (Prof. Dr.): Präsident der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS); 1. Landesvorsitzender der DGAI Niedersachsen; Schriftführer des AK Schmerz der DGAI; Gutachtertätigkeit: Pain, Europ J. Pain, Anesthesiology, Europ J. Anesthesiology; Mitglied Programmkomitee DAC Subkomitee Schmerz; Mitherausgeber: AINS; Gutachter: DGAI.

Larmann, Jan (Dr., PhD): Reviewer für Anesthesia and Analgesia; Mitglied der MHH Forschungskommission; Associated Faculty Member, Faculty of 1000 Medicine.

Schultz, Arthur (PD Dr. Dr.): Gutachtertätigkeit (peer review): Biomedical Signal Processing and Control.

Schultz, Barbara (PD Dr.): Gutachtertätigkeit (peer review): Medical Devices: Evidence and Research, Computational and Mathematical Methods in Medicine.

Sümpelmann, Robert (Prof. Dr.): Reviewer: Pediatric Anesthesia, European Journal of Anesthesiology, European Journal of Pediatric Surgery, Der Anästhesist, Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie; Mitglied Programmkomitee DAC Kinderanästhesie; Expertenpanel AINS.

Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.): Editorial Board: Cardiovascular Research, Faculty1000, Anästhesiologie und Intensivmedizin Gutachtertätigkeit: Anesthesia & Analgesia; Anesthesiology, European Journal of Anesthesiology, Critical Care Medicine, Cardiovascular Research, Thrombosis & Haemostasis, Journal of Biological Optics, DGAI, IARS, ASA; 1. Sprecher des wissenschaftlichen Arbeitskreises Wissenschaftlicher Nachwuchs der DGAI, Mitglied des Programmkomitees des DAC, Subkomitee Grundlagenforschung; Mitglied der Programmkommission des NAT.

Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin

■ Leiter: Prof. Dr. med. Hans-Anton Adams

Tel.: 0511/532-3495 • E-Mail: adams.ha@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/inkm.html

Forschungsprofil

Versorgungsforschung im Bereich der präklinischen und klinischen Notfallmedizin, einschließlich Großschadensereignissen und Katastrophen.

Patientennahe intensivmedizinische Forschung, insbesondere bei Schwerbrandverletzten.

Forschungsprojekte

Schockassoziierte Störungen der Hämostase - Eine Empfehlung der Sektion Schock der DIVI.

■ Projektleitung: Adams, H. A. Adams, (Prof. Dr. med.), für die Sektion Schock der DIVI

Weitere Forschungsprojekte

ComPaS® - Computergestütztes Patientenverteilungs-System für den Großschadens- und Katastrophenfall.

■ Projektleitung: Adams, H. A., (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyne, Sabine, (Dr. PH), Flemming, Andreas, (Dr. med.) in Zusammenarbeit mit dem Niedersächsischen Ministerium für Inneres und Sport.

Behandlungsergebnisse bei Schwerbrandverletzten

■ Projektleitung: Adams, H. A. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Radtke, C., (PD Dr. med.), Seifert, S., Tuchscherer, C, Vogt, P. M., (Prof. Dr. med.)

Originalpublikationen

Flemming A, Meyne S, Hildebrand F, Koppert W, Krettek C, Adams HA. Das Programm ComPaS© - Erfassung und Zuweisung von Behandlungskapazitäten im Großschadens- und Katastrophenfall. *Anästhesiol Intensivmed*; 2012;53(3):130-142

Worthmann H, Schwartz A, Heidenreich F, Sindern E, Lorenz R, Adams HA, Flemming A, Luettje K, Walter U, Haertle B, Dengler R. Educational campaign on stroke in an urban population in Northern Germany: influence on public stroke awareness and knowledge. *Int J Stroke*; 2012;DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00809.x

Übersichtsarbeiten

Adams HA, Baumann G, Cascorbi I, Emmel M, Fischer D, Fries D, Gänsslen A, Heller AR, Hildebrand F, Klar E, Klippe HJ, Knoefel WT, Krettek C, Lampl L, Maul H, Prange H, Rolle U, Sarrafzadeh A, Sasse M, Standl T, Teske W, Zerkowski HR. Stellungnahme der Sektion „Schock“ der DIVI zur Schocklage. *Notarzt*; 2012;28(1):12-16

Adams HA, Brandt L, Koch T. Ein Gruß und Dank zum 50. Repetitorium Anaesthesiologicum in Mayrhofen. *Anästhesiol Intensivmed*; 2012;53(5):284-285

Adams HA, Flemming A, Hildebrand F, Tecklenburg A, Koppert W, Krettek C, Bornscheuer A, Gebel U, Göllner O, Hobbie E, Hoepfer M, Köhlein T, Lamprecht T, Palmaers Th, Reiffen HP, Richter U, Stichternath J, Stoll M, Toussaint M, Weiß R, Ziemke F. Der Notfallplan des Krankenhauses. *Anästhesiol Intensivmed*; 2012;53(2):62-81

Adams HA, Flemming A, Lange C, Hildebrand F, Krettek C, Koppert W. Das EVK-Konzept - ein Beitrag zur Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall. *Anästhesiol Intensivmed*; 2012;53(1):4-18

Buchbeiträge, Monografien

Adams HA. Ethische Aspekte der Notfall- und Intensivmedizin. In: Adams HA, Flemming A, Hildebrand F[Hrsg.]: *Kursbuch Leitender Notarzt*. 9. Aufl. Berlin: Lehmanns Media, 2012. S. 211-216 ()

Adams HA. Der Leitende Notarzt - eine Einführung. In: Adams HA, Flemming A, Hildebrand F[Hrsg.]: *Kursbuch Leitender Notarzt*. 9. Aufl. Berlin: Lehmanns Media, 2012. S. 9-15 ()

Adams HA. MANV-Konzepte: Medizinische Versorgung. In: Adams HA, Flemming A, Hildebrand F[Hrsg.]: *Kursbuch Leitender Notarzt*. 9. Aufl. Berlin: Lehmanns Media, 2012. S. 185-195 ()

Adams HA. Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall - das EVK-Konzept. In: Hoffmann R, Schweigkofler U, Thomann KD[Hrsg.]: Katastrophen und Großereignisse bewältigen. Frankfurt: Referenz-Verl., 2012. S. 113-134 ()

Adams HA, Flemming A, Lange C, Hildebrand F, Krettek C, Koppert W. Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall - das EVK-Konzept. In: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung[Hrsg.]: Refresher Course - Aktuelles Wissen für Anästhesisten: Nr. 38, 5. - 7. Mai 2012, Leipzig. Ebelsbach: Aktiv Verl, 2012. S. 115-132 (Refresher Course; 38)

Adams HA, Lange C. ABC/CBRN-Gefahrenlagen. In: Adams HA, Flemming A, Hildebrand F[Hrsg.]: Kursbuch Leitender Notarzt. 9. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2012. S. 157-165 ()

Hildebrand F, Adams HA, Gänsslen A. Sichtung, Dokumentation und Transportkoordination. In: Adams HA, Flemming A, Hildebrand F[Hrsg.]: Kursbuch Leitender Notarzt. 9. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2012. S. 96-108 ()

Herausgeberschaften

Adams HA, Hildebrand F[Hrsg.]: Kursbuch Leitender Notarzt. 9. Aufl.Berlin: Lehmanns Media, 2012. S. 220 S. ()

Abstracts

2012 wurden 23 Abstracts publiziert.

Promotionen

Brausch Michael (Dr. med.): Vergleichende Untersuchung der Analgosedierung operativer Intensivpatienten mittels EsketaminPropofol versus EsketaminMidazolam: eine kontrollierte Anwendungsbeobachtung von Steuerbarkeit, Stressreaktion und Hämodynamik.

Janke Lutz (Dr. med.): Reduktion der bakteriellen Kolonisierung zentralvenöser Katheter durch eine Beschichtung der Katheteroberflächen mit Polyhexamethylbiguanid.

Meyne Sabine (Dr. PH): Computergestütztes Patientenverteilungssystem für den Großschadens- und Katastrophenfall in Niedersachsen.

Schmidt Inga (Dr. med.): Prospektive Untersuchung zu Prävalenz und Intensität von Schmerzen im Rettungsdienst.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Adams, Hans Anton, Prof. Dr. med.: War im Jahr 2012 Sprecher der "Sektion Schock" der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) und Vizepräsident der Deutschen Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (DAAF). Er war im Jahr 2012 CME-verantwortlicher Schriftleiter der Zeitschrift "Anästhesiologie & Intensivmedizin", Mitherausgeber der Zeitschrift "DIVI", Mitglied des Advisory Board "European Journal of Trauma and Emergency Surgery" sowie des Beirats der Zeitschriften "Der Anaesthetist" und "Medizinische Klinik" - Intensivmedizin und Notfallmedizin". Weiterhin fungiert er als Sachverständiger beim Inst. für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) und ist Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats für die Ressortforschungsinstitute des Medizinischen ABC-Schutzes der Bundeswehr,

des Beirats des Präsidiums der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin sowie im Arbeitskreis "Atemschutz" des Ausschusses Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

Patente

Klinik für Rehabilitationsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Christoph Gutenbrunner

Tel.: 0511-5324100 • E-Mail: gutenbrunner.christoph@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/rehabilitation.html

Forschungsprofil

Die Forschungsaktivitäten der Abt. konnten in den letzten Jahren deutlich angehoben werden. Gleichzeitig wurde das Forschungsprofil geschärft und neu ausgerichtet. Als Grundlage der Neuausrichtung wurde das von Stucki & Grimby (1) entwickelte Modell der Forschung in der Physikalischen und Rehabilitationsmedizin (PRM) verwendet, das sechs Forschungsbereiche identifiziert und definiert hat (2, 3), und auf einer konsequenten Ausrichtung der Forschung auf die Funktionsfähigkeit im Sinne des ICF-Modells beruht. Es enthält die Bereiche „Clinical PRM Sciences“, „Biosciences in PRM“, „Biomedical Rehabilitation Sciences and Engineering“, „Integrative Rehabilitation Sciences“ und „Human Functioning Sciences“. Bei diesem Spektrum des Gebietes ist es notwendig Schwerpunkte in der Forschung zu setzen. Daher wurden basierend auf den Forschungsaktivitäten der letzten Jahre die folgenden Forschungsbereiche etabliert:

- A.) Human functioning research: „Bereich Rehabilitationswissenschaften (Rehabilitation Research Unit)“ mit den Schwerpunkten Grundlagen der Funktionsfähigkeit, Assessments und Berufsorientierung in der Rehabilitation
- B.) Integrative and applied rehabilitation research: „Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung (Coordination Centre for Applied Rehabilitation Research)“ mit den Schwerpunkten Entwicklung neuer Rehabilitationsstrategien und -programme, Evaluation der Rehabilitation der Rentenversicherung
- C.) Clinical research and related basic sciences: „Bereich klinische und Grundlagenforschung (Basic and Clinical research Unit)“ mit den Schwerpunkten Rehabilitation bei chronischen Schmerzen sowie Biomediatoren der Schmerzchronifizierung

Der Bereich biomedical rehabilitation research wird derzeit als Forschungsbereich ohne spezifische Schwerpunktsetzung weitergeführt, wobei einzelne Projekte aus den Bereichen rehabilitative Technologien, Ergonomie und Therapiemittelwirkungen bearbeitet werden. In diesem Bereich findet auch weiterhin Forschung auf dem Gebiet der Balneologie und Medizinischen Klimatologie statt.

Die Drittmittel im Bereich der Rehabilitationsforschung konnten 2012 weiter gesteigert werden. Darüber hinaus wurden die Mittel aus der Leistungsorientierten Mittelvergabe (Forschungs-LOM) konsequent in solche Projekte investiert, für die noch keine Drittmittel eingeworben werden konnten.

Inhaltlich wurden in 2012 schwerpunktmäßig die folgenden Themen bearbeitet:

- Berufsorientierung der medizinischen Rehabilitation einschließlich Erfassung besonderer Problemlagen, Entwicklung prognostischer Kriterien und Entwicklung neuer arbeitsplatzorientierter Modelle
- Evaluationsmethoden zu Erfassung von Schulungseffekten in der Rehabilitation
- Funktionsfähigkeit und Rehabilitationsbedarf in verschiedenen Patientengruppen
- Evaluation der Wirksamkeit ambulanter rehabilitativer Interventionen bei chronischen Schmerzen
- Bedeutung von Schmerzmediatoren für die Symptomausprägung bei Patienten mit chronischen Schmerzen und als Wirkungsmechanismus rehabilitativer Interventionen.

(1) Stucki G, Grimby G. Organizing human functioning and rehabilitation research into distinct scientific fields. Part I: Developing a comprehensive structure from the cell to society. *J Rehabil Med* 2007; 39: 293-298.

- (2) Gutenbrunner C, Reinhardt JD, Stucki G, Giustini A. From Bruges to Venice 2: Towards a comprehensive abstract topic list for international PRM congresses. *J Rehabil Med* 2009; 41: 299-302
- (3) Gutenbrunner C, Lemoine F, Yelnik A, Joseph PA, de Korvin G, Neumann V, Delarque A. The field of competence of the specialist in physical and rehabilitation medicine (PRM) - Champ de compétence du spécialiste en médecine physique et de réadaptation. *Ann Phys Rehabil Med* 2011; 54: 298-318
- (4) Gutenbrunner C, Meyer T, Melvin J, Stucki G. Towards a conceptual description of Physical and Rehabilitation Medicine. *J Rehabil Med* 2011; 43: 760-764

Forschungsprojekte

Ergebnisse der MBOR-Management-Studie

Um eine Verbesserung oder Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit zu erreichen, werden in vielen Ländern Leistungen zur medizinischen Rehabilitation angeboten. Diese Leistungen richten sich an Personen, die zeitweise oder dauerhafte Einschränkungen bei der Bewältigung ihrer Arbeitsanforderungen erleben. Mit ihnen ist die Erwartung verbunden, dass die betroffenen Personen nach Abschluss der Rehabilitation wieder an ihren Arbeitsplatz zurückkehren (Bethge et al. 2011a; Bethge et al. 2012; Gutenbrunner et al. 2011; Meyer et al. 2011; Raspe 2007). Fallkohortenstudien zeigen allerdings, dass Personen mit langer Arbeitsunfähigkeit vor der Rehabilitation und negativer subjektiver Erwerbsprognose ein erhöhtes Risiko haben, ihre berufliche Tätigkeit nach der Rehabilitation nicht wieder aufzunehmen (Bürger et al. 2001; Löffler et al. 2007; Mau et al. 2002).

Vor diesem Hintergrund bietet sich ein gestuftes, am Grad der Aktivitäts- und Teilhabebeeinträchtigung orientiertes Versorgungsangebot an. Müller-Fahrnow und Radoschewski (2009) haben in diesem Zusammenhang die Differenzierung allgemeiner und besonderer beruflicher Problemlagen (BBPL) vorgeschlagen. Allgemeine berufliche Problemlagen beschreiben gesundheitsbedingte Einschränkungen der beruflichen Leistungsfähigkeit, die durch das Angebot einer herkömmlichen medizinischen Rehabilitation (MR) zu bewältigen sind (Müller-Fahrnow und Radoschewski 2009). Personen mit BBPL hingegen bedürfen einer Fokussierung auf die konkreten Arbeitsanforderungen und dafür erforderliche Funktionen und Fähigkeiten. Für diese Personen wurde in Deutschland in den vergangenen 20 Jahren die medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitation (MBOR) entwickelt (Bethge 2011; Lukasczik et al. 2011), ein Ansatz der auf internationale Entwicklungslinien wie die Functional Restoration (Gatchel und Mayer 2008) und Work-Hardening-Programme (Schaafsma et al. 2010) rekurriert.

Idealer Weise prägt die besondere Berücksichtigung von Arbeitsanforderungen und beruflicher Leistungsfähigkeit den gesamten Rehabilitationsprozess in der MBOR.

Erstens gilt es, Personen mit besonderen Beeinträchtigungen der Funktionsfähigkeit im Beruf möglichst früh zu identifizieren, um ihnen den Zugang in die MBOR zu ermöglichen. Zweitens bedarf die konkrete Ausgestaltung der Rehabilitation dann einer intensivierten anforderungsorientierten Diagnostik beruflicher Leistungsfähigkeit und einer Erfassung relevanter, die Arbeitsbewältigung betreffender Risiko- bzw. Schutzfaktoren. Ziel einer solchen anforderungsorientierten Diagnostik ist es, die Leistungsfähigkeit vor dem Hintergrund der Anforderungen zu bewerten. Im Vordergrund steht also nicht die Frage, was die betroffene Person kann oder nicht kann, sondern ob sie das kann, was am Arbeitsplatz erforderlich ist, und was notwendig ist, um eine Passung von Fähigkeiten und Anforderungen zu erreichen. Hier empfiehlt sich, vor allem bei Muskel-Skelett-Erkrankungen, die arbeitsplatzspezifisch angepasste Anwendung standardisierter Systeme zur Functional Capacity Evaluation (Genovese und Galper 2009).

Drittens schließlich können auf der Grundlage einer solchen anforderungsorientierten Diagnostik die Rehabilitationsziele für die verschiedenen therapeutischen Angebote präzisiert werden, die die betroffenen Rehabilitandinnen und Rehabilitanden dazu befähigen sollen, ihre beruflichen Anforderungen besser zu bewältigen.

Viertens gilt es letztlich, die erlernten Verhaltensweisen und angestoßenen Einstellungsänderungen in einer strukturierten Nachsorge zu festigen, um so die Bewältigung beruflicher Anforderungen dauerhaft zu sichern.

Die höhere Wirksamkeit der MBOR im Vergleich zur herkömmlichen MR hinsichtlich verbesserter erwerbsbezogener Teilhabechancen ist durch randomisierte kontrollierte Studien gut belegt (Bethge et al. 2011b; Streibelt et al. 2009). Um derartige Ergebnisse in der Regelversorgung zu etablieren, hat eine trägerübergreifende Projektgruppe der Deutschen Rentenversicherung im Jahr 2010 ein Anforderungsprofil (AP) zur Durchführung der MBOR vorgelegt (Deutsche Rentenversicherung Bund 2010). Das AP definiert die Zielgruppe der MBOR über die Indikatoren lange Arbeitsunfähigkeit und/oder negative subjektive Erwerbsprognose und/oder sozialmedizinisch erforderliche berufliche Veränderungen. Darüber hinaus beschreibt das AP den Rahmen einer anforderungsorientierten Diagnostik und benennt Inhalte und Ziele medizinisch-beruflich orientierter Kernmaßnahmen. Letztere beziehen sich vor allem auf a) eine intensiviertere Berufs- und Sozialberatung, b) berufsbezogene Gruppen, die auf die Bewältigung psychosozialer Stressoren zielen, und c) das Arbeitsplatztraining, um die Bewältigung der am Arbeitsplatz geforderten Bewegungshandlungen zu unterstützen.

Mehrere Rentenversicherungsträger und Rehabilitationszentren haben die Umsetzung des AP seit 2010 modellhaft erprobt. Im Auftrag der Deutschen Rentenversicherung Bund wurde diese Erprobungsphase von einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der Julius-Maximilians-Universität Würzburg und der Medizinischen Hochschule Hannover wissenschaftlich begleitet. Im Rahmen dieser Studie wurden mittels eines Mehrmethodenansatzes die Qualität und Zielgenauigkeit des Zugangs, die Prozess- und Ergebnisqualität sowie der Aufwand, der mit der Durchführung der MBOR assoziiert, ist untersucht.

Qualität- und Zielgenauigkeit des Zugangs

Die Zugangssteuerung in die MBOR wurde von den an der Studie beteiligten Trägern und Kliniken zum Erhebungszeitpunkt unterschiedlich realisiert. Hauptunterscheidungsmerkmale waren dabei erstens, ob Auswahl und Zuweisung von Personen mit BBPL auf Träger- oder Klinikebene erfolgte und zweitens, ob dabei ein validiertes Screening-Instrument zum Einsatz kam. Träger und Kliniken benannten für jede der möglichen Strategien Vor- und Nachteile, waren aber unabhängig von der eigenen Steuerungspraxis zufrieden mit derselbigem.

Die Analysen zur Qualität der Zugangssteuerung bestätigten, dass ein überwiegend bedarfsorientierter Zugang zu den Behandlungsgruppen (MR vs. MBOR) realisiert wurde. In der Zugangssteuerung kommt dem Einsatz eines Screenings in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu: In screeninggestützten Zugangsverfahren hatten Personen mit BBPL eine höhere Chance auf eine Zuweisung in die MBOR als in screeningunabhängigen Verfahren. Zudem berichteten die in der MBOR behandelten Personen nur bei einem screeninggestützten Zugang stärkere erwerbsbezogene Einschränkungen als Personen, die in der herkömmlichen MR behandelt wurden (Abb. 1). Ob die

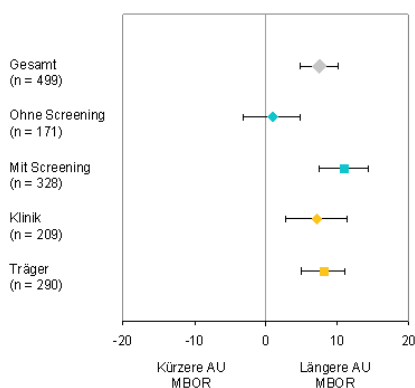


Abb. 1: Mittelwertdifferenz MBOR vs. MR für laufende Arbeitsfähigkeitsdauer. AU = laufende Arbeitsfähigkeitsdauer in Wochen; MBOR = medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitation; MR = medizinische Rehabilitation mit vs. ohne Screening; $p < 0,001$; Träger vs. Klinik: $p < 0,707$.

primäre Steuerungsverantwortlichkeit auf Träger- oder Klinikebene lag, hatte darauf keinen Einfluss.

Prozess- und Ergebnisqualität

Der Umsetzungsgrad der Anforderungsprofilempfehlungen zum Leistungsumfang der MBOR-Kernmaßnahmen war hoch. Die Kliniken erbrachten im Rahmen von Sozialberatung, berufsbezogenen Gruppen und Arbeitsplatztraining im Mittel 11,2 Stunden bzw. bei erweiterter Berücksichtigung von zusätzlichen Arbeitsplatztrainingskodierungen 13,9 Stunden berufsorientierte Therapien. Lediglich die empfohlene Mindestmenge des Arbeitsplatztrainings wurde noch nicht in allen Einrichtungen erreicht. Im Mittel ging der im Vergleich zur herkömmlichen MR höhere Gesamtleistungsumfang in der MBOR mit einer geringfügig verlängerten Rehabilitationsdauer einher.

Drei Monate nach der Rehabilitation wurden im Klinikmittel für die überwiegende Zahl der betrachteten Zielkriterien signifikante Verbesserungen der Symptomatik bzw. der Beeinträchtigungen erreicht. Diese Verbesserungen waren für die am Arbeitsplatz erlebten Einschränkungen, die körperliche Summenskala des SF-36 und die Arbeitsunfähigkeitsdauer am größten und erreichten moderates bis hohes Niveau.

Prognostische Bedeutung für die erreichten Rehabilitationsergebnisse hatten dabei der Umfang der aus Sicht der Rehabilitandinnen und Rehabilitanden umgesetzten berufsorientierten Inhalte, die aus Sicht der Rehabilitandinnen und Rehabilitanden realisierten berufsorientierten Rehabilitationsziele und der in den Entlassungsberichten für die berufsbezogenen Gruppen und das Arbeitsplatztraining dokumentierte therapeutische Leistungsumfang. Fünf zusätzliche Stunden berufsbezogener Gruppen oder des Arbeitsplatztrainings waren dabei mit einer um 1,2 Wochen verringerten Arbeitsunfähigkeitsdauer drei Monate nach der Rehabilitation assoziiert.

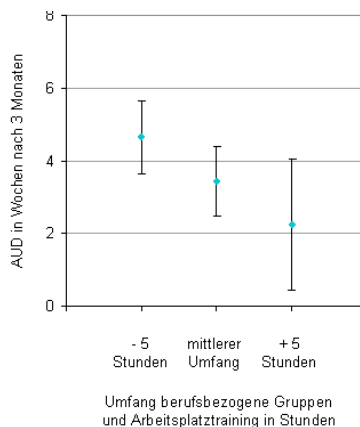


Abb. 2: Prognostizierte Arbeitsunfähigkeitsdauer in Wochen drei Monate nach der Rehabilitation bei Verringerung bzw. Erhöhung des berufsorientierten Leistungsumfangs. $n = 213$; 5-fach imputierter Datensatz; AUD = Arbeitsunfähigkeitsdauer; Adjustiert für Arbeitsunfähigkeitsdauer vor der Rehabilitation, Klinikfaktor, Alter, Geschlecht, Bildung, körperliche und psychische Summenskala des SF-36 und Gesamtleistungsumfang in Stunden.

Aufwand für die MBOR

Die durchgeführten Kostensimulationen zeigten, dass die Durchführung der MBOR zusätzliche Ressourcen erfordert. Im an das AP angelehnten Standardmodell waren mit der Durchführung der MBOR zusätzlicher personeller Aufwand pro zu rehabilitierender Person von knapp 8 Stunden pro Rehabilitation verbunden. Dies entsprach zusätzlichen Personalkosten von 215,88 € pro Person und Rehabilitation bzw. 9,39 € pro Person und Tag. Diese zusätzlichen Kosten entstanden zu rund dreiviertel aus den zusätzlichen diagnostischen (95,72 €) und therapeutischen Leistungen (67,71 €). Ein weiteres Viertel der Kosten resultierte durch zusätzlichen Aufwand bei der Bewertung und Sichtung des Screenings, Besprechungen des Rehabilitationsteams und der Therapieplanung.

Eine wichtige, moderierende Größe für die mit den therapeutischen Leistungen assoziierten Kosten war die Gruppengröße. So betrug die kalkulierte Aufwandsdifferenz zwischen minimaler und maximaler Auslastung der Gruppenangebote mit 6 bzw. 12 Personen rund 60 € pro Person und Rehabilitation (Abb. 3).

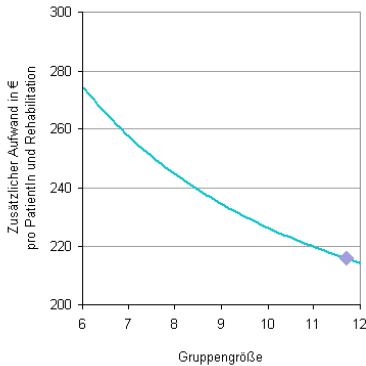


Abb. 3: Kostenkalkulation für das verallgemeinerte Standardmodell

Empfehlungen

Ausgehend von den empirischen Untersuchungen und Analysen im Rahmen des Forschungsvorhabens, dem Austausch mit dem begleitenden wissenschaftlichen Beirat sowie den weiterführenden Erkenntnissen aus dem Projektabschlussworkshop wurden Empfehlungen zur Weiterentwicklung der MBOR und des Anforderungsprofils formuliert. Diese Empfehlungen bezogen sich u. a. auf

- den Ausbau eines flächendeckendes Angebots medizinisch-beruflich orientierter Rehabilitation,
- die Integration eines Screenings in die Unterlagen zur Beantragung von Rehabilitationsleistungen,
- eine Erhöhung des im Anforderungsprofil für die berufsbezogenen Gruppen vorgesehenen 25-Prozent-Mindestanteils,
- die Weiterentwicklung multiprofessioneller Zusammenarbeit im Rehabilitationsteam hin zu stärker inter- und transdisziplinär organisierter Teamarbeit,
- die Vorgabe eines spezifischen Verweildauerkorridors für die MBOR aufgrund der überwiegend additiven Leistungserbringung,
- die separate Vergütung, beispielsweise in Form von erhöhten Tagessätzen oder einem MBOR-Budget, in Verbindung mit Trägersteuerung und Qualitätssicherung.

Literatur

Bethge M (2011). Erfolgsfaktoren medizinisch-beruflich orientierter orthopädischer Rehabilitation. *Rehabilitation* 50 (3): 145-151

Bethge M, Egner U, Streibelt M, Radoschewski FM, Spyra K (2011a). Risikoindex Erwerbsminderungsrente (RI-EMR): Eine prozessdatenbasierte Fall-Kontroll-Studie mit 8500 Männern und 8405 Frauen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 54 (11): 1221-1228

Bethge M, Herbold D, Trowitzsch L, Jacobi C (2011b). Work Status and Health-related Quality of Life Following Multimodal Work Hardening: A Cluster Randomised Trial. *J Back Musculoskelet Rehabil* 24 (3): 161-172

Bethge M, Radoschewski FM, Gutenbrunner C. The Work Ability Index as a screening tool to identify the need for rehabilitation: longitudinal findings from the Second German Sociomedical Panel of Employees. *J Rehabil Med* 2012; 44 (11): 980-987

Bürger W, Dietsche S, Morfeld M, Koch U (2001). Multiperspektivische Einschätzungen zur Wahrscheinlichkeit der Wiedereingliederung von Patienten ins Erwerbsleben nach orthopädischer Rehabilitation - Ergebnisse und prognostische Relevanz. *Rehabilitation* 40 (4): 217-225

Deutsche Rentenversicherung Bund (2010). Anforderungsprofil zur Durchführung der Medizinisch-beruflich orientierten Rehabilitation (MBOR) im Auftrag der Deutschen Rentenversicherung - Somatische Indikationen.

Gatchel RJ, Mayer TG (2008). Evidence-informed management of chronic low back pain with functional restoration. *Spine J* 8 (1): 65-69

Genovese E, Galper JS (Hrsg.) (2009). Guide to the evaluation of functional ability: how to request, interpret, and apply functional capacity evaluation. Chicago, American Medical Association Press

Gutenbrunner C, Meyer T, Melvin J, Stucki G (2011). Towards a conceptual description of Physical and Rehabilitation Medicine. *J Rehabil Med* 43 (9): 760-764

Löffler S, Wolf HD, Gerlich C, Vogel H (2007). Entwicklung und Validierung eines generischen Screening-Instruments zur Identifikation von beruflichen Problemlagen und des Bedarfs an berufsorientierten und beruflichen Leistungen. Abschlussbericht. Inst. für Psychotherapie und Medizinische Psychologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Lukaszczk M, Wolf HD, Gerlich C, Löffler S, Vogel H, Faller H, Neudert S (2011). Current state of vocationally oriented medical rehabilitation-a German perspective. *Disabil Rehabil* 33 (25-26): 2646-2655

Mau M, Merkesdal S, Busche T, Bauer J (2002). Prognose der sozialmedizinischen Entwicklung ein Jahr nach teilstationärer oder

stationärer Rehabilitation wegen Dorsopathie. *Rehabilitation* 41 (2/3): 160-166

Meyer T, Gutenbrunner C, Bickenbach J, Cieza A, Melvin J, Stucki G (2011). Towards a conceptual description of rehabilitation as a health strategy. *J Rehabil Med* 43 (9): 765-769

Müller-Fahrnow W, Radoschewski FM (2009). Grundlagen. In: Hillert A, Müller-Fahrnow W, Radoschewski FM (Hrsg.), Medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitation. Grundlagen und klinische Praxis. Köln, Deutscher Ärzte-Verlag: 1-14

Raspe H (2007). Bedarf an rehabilitativen Leistungen: Zur Theorie von Bedarfsermittlungen. *Rehabilitation* 46 (1): 3-8

Schaafsma F, Schonstein E, Whelan KM, Ulvestad E, Kenny DT, Verbeek JH (2010). Physical conditioning programs for improving work outcomes in workers with back pain. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD001822

Streibelt M, Thren K, Müller-Fahrnow W (2009). Effektivität FCE-basierter medizinischer Rehabilitation bei Patienten mit chronischen Muskel-Skelett-Erkrankungen - Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie. *Phys Med Rehab Kuror* 19 (1): 34-41

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Bethge, Matthias (Dr. phil.), Klinik für Rehabilitationsmedizin; Neudert, Silke (Dr. phil.), Vogel, Heiner (Dr. phil.), Universität Würzburg; Kooperationspartner: Brandes, Iris (Dr. PH), Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (MHH), Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.), Rehazentrum Bad Eilsen, Bad Eilsen, Greitemann, Bernhard (Prof. Dr. med.), Klinik Münsterland, Bad Rothenfelde, Presl, Rudolf, Klinik Bavaria, Kreischa, Reuss-Borst, Monika (Prof. Dr. med.), Reha-Klinik am Kurpark, Bad Kissingen; Herbold, Desiree (Dr. med.), Paracelsus-Klinik an der Gande, Bad Gandersheim, Keck, Michael (Dr. med.), Drei-Burgen-Klinik, Bad Munster am Stein, Holme, Martin (Dr. med), Reha-Zentrum Bad Pyrmont, Deutsche Rentenversicherung Baden-Württemberg, Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover, Deutsche Rentenversicherung Mitteldeutschland, Deutsche Rentenversicherung Rheinland-Pfalz, Deutsche Rentenversicherung Westfalen; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

Weitere Forschungsprojekte

Psychometrische Validierung der deutschen Version des „Health Education Impact Questionnaire“ („heiQ“) und des „Fragebogens zum Hautschutzseminar bei berufsbedingten Hauterkrankungen“ („DGUV-Bogen“) zur Erfassung der Effekte von ambulanten Schulungen für beruflich hautoerkrankte Versicherte der BGW

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Schuler, Michael (Dipl.-Psych.), Universität Würzburg; Kooperationspartner: Osborne, Richard H. (Prof. Ph.D.), Deakin University, Melbourne, Australien, Schulungs- und Beratungszentren der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege; Förderung: Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege

Einsatz des heiQ Fragebogens als Instrument zur Sicherung der Ergebnisqualität im Rahmen des Konzepts BETSI (Beschäftigungsfähigkeit teilhaberorientiert sichern)

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Schuler, Michael (Dipl.-Psych.), Universität Würzburg; Kooperationspartner:

Osborne, Richard H. (Prof. Ph.D.), Deakin University, Melbourne, Australien, Greitemann, Bernhard (Prof. Dr. med.), Fröhlich, Stephanie (Dipl.-Psych.), Inst. für Rehabilitationsforschung an der Klinik Münsterland; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

Veränderung von Selbstmanagementfähigkeiten, stadienspezifischer Motivation und Teilhabe durch ein ambulantes Rehabilitationsprogramm bei Brustkrebspatientinnen

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

Bewegen und Entspannen - Impulse für mehr Lebensqualität nach Brustkrebserkrankung

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Kooperationspartner: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr. med.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (MHH), Holthausen-Markou, Sophia (Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH), de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH); Förderung: Susan G. KOMEN e.V.

Manualisierung der Patientenschulung „Berufliche Zukunft“- ein Behandlungsprogramm für Patienten mit beruflicher Problemlage in der medizinischen Rehabilitation

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.), Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.), Rehasentrum Bad Eilsen; Kooperationspartner: Bönisch, Angelika (Dipl.-Psych.), Dorn, Monika (Dipl.-Psych), Rehasentrum Bad Eilsen; Förderung: Verein zur Förderung der Rehabilitation in Niedersachsen und Bremen e.V.

Intensivierte medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitationsnachsorge (IMBORENA)

■ Projektleitung: Bethge, Matthias (Dr. phil.); Kooperationspartner: Gesundheitszentrum Hannover, ARC Braunschweig GmbH, ARC Wolfsburg, Sport- und Rehasentrum Magdeburg GmbH, ARZ Zwickau GmbH, ARC Dresden GmbH, Rehasentrum Wöhrderwiese, Reha Tagesklinik im Forum Pankow GmbH & Co. KG in Berlin, Rehasentrum Straubing, Medaktiv Reha GmbH/Therapiezentrum Süd in Augsburg, Medica-Klinik für ambulante Rehabilitation und Sportmedizin Leipzig, ProVita Augsburg; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

Multimodale Therapie und aerobes Training bei Mammakarzinom Patientinnen mit einem chronischen Cancer-Related-Fatigue Syndrom (CRF)

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Kröz, Matthias (Dr. med.), ForschungsInst. Havelhöhe (FIH) gGmbH, Girke, Matthias (Dr. med.), Medizinisches Versorgungszentrum Havelhöhe; Förderung: ForschungsInst. Havelhöhe (FIH) gGmbH, Herdecke und Gerhard Kienle Lehrstuhl der Universität Witten/Herdecke, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (GKH)

Entwicklung und Evaluation eines Patientenfragebogens zur Evaluation der Mobilität bei Patienten mit Amputationen der unteren Extremität

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Kohler, Friedbert (Prof. Dr.), The University of New South Wales, Sydney, Australien; Kooperationspartner: Schiappacasse, Carola (Dr. med.), Médica del centro de rehabilitación y Equipamento, Argentinien, Fialka-Moser, Veronika (Prof. Dr. med.), Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Wien, Österreich, Li, Jianan, The First Affiliated Hospital of Nan Jing Medical University, China; Förderung: Otto Bock HealthCare GmbH

NRMsub - Subjektive Wahrnehmung und Bewertung relevanter Punkte des Neuen Reha-Modells aus Sicht der Teilnehmerinnen

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Kooperationspartner: vier Berufsförderungswerke; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

Effects of Exercise and Cognitive Behavioural Therapy on Pain Perception and Related Biomediators in Fibromyalgia Patients - A Pilot Study

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (MSc), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Burkard, Jäger (PD. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH), Framke, Theodor, Inst. für Biometrie (MHH), Engeli, Stefan (PD. Dr. med.), Inst. für Klinische Pharmakologie (MHH), Nave, Heike (Prof. Dr. med), Inst. für Funktionelle und Angewandte Anatomie und Inst. für Anatomie und Zellbiologie, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr.), Inst. für Klinische Chemie (MHH); Förderung: LOM

Role of Pain Mediators in Fibromyalgia Syndrome

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (MSc), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Engeli, Stefan (PD. Dr. med.), Inst. für Klinische Pharmakologie (MHH), Nave, Heike (Prof. Dr. med), Inst. für Funktionelle und Angewandte Anatomie und Inst. für Anatomie und Zellbiologie, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr.), Inst. für Klinische Chemie (MHH), Scheibe, Renate (Dr.), Inst. für Physiologische Chemie (MHH); Förderung: LOM

Einfluss serieller CO₂-Bäder auf die Wundheilung bei Patienten mit venösen Ulcera

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: ForschungsInst. für Balneologie, Prävention und Rehabilitation e.V., Staatsbad Pyrmont

Development of an International Classification of health service Organisation in Rehabilitation (ICSO-R)

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.), Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (MHH), Stucki, Gerold (Prof. Dr.), Universität Luzern, Kiekens, Carlott (Dr.), UZ Leuven

Development of ICF-based Conceptual Descriptions of Rehabilitation as a health strategy and of Physical and Rehabilitation Medicine

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Thorsten (Prof. Dr.), Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (MHH), Bickenbach, Jerome (Prof. Dr.), Queen's University Kingston, Kanada, Cieza, Alarcos (PD Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität München, Melvin, John (Prof. Dr.), Thomas Jefferson University, USA, Stucki, Gerold (Prof. Dr.), Universität Luzern

Interdisziplinäre Adipositas-Therapie - Erste Ergebnisse aus dem ambulanten Trainingsprogramm bei adipösen Erwachsenen

■ Projektleitung: Schiller, Jörg (Dr. med.), Schneider, Andrea (Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (MHH), Jäger, Burkard (PD Dr.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH); Kooperationspartner: Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (MHH), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH)

Mobile Früh-Rehabilitation in einer Akutklinik der Maximalversorgung: Langzeituntersuchung zum klinischen Bedarf unter Berücksichtigung organisatorischer und ökonomischer Rahmenbedingungen

■ Projektleitung: Küther, Gerald (PD Dr. med.)

Entwicklung und klinische Prüfung eines berührungslos arbeitenden Handthermometers zur Oberflächentemperaturmessung in der klinischen Diagnostik

■ Projektleitung: Küther, Gerald (PD Dr. med.), Meggle, Martin (Fa. Vorwerk)

Isiemed - Integration, sprachlicher und kultureller Einstieg in das Medizinstudium in Hannover

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutschen Akademischen Austauschdienst e.V.

Evaluation des Fallmanagements der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover (DRV Bs-H)

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Kooperationspartner: Rehasentrum Bad Eilsen, Rehasentrum Bad Pyrmont, Teutoburger-Wald-Klinik, Rehasentrum Oberharz; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Evaluation des Erwerbsbezug in der medizinischen Rehabilitation der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover (DRV Bs-H)

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H.); Kooperationspartner: Rehasentrum Bad Eilsen, Rehasentrum Bad Pyrmont, Teutoburger-Wald-Klinik, Rehasentrum Oberharz; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

Originalpublikationen

Bethge M., Radoschewski F. M., Gutenbrunner C. Effort-reward imbalance and work ability: cross-sectional and longitudinal findings from the Second German Sociomedical Panel of Employees. *BMC Public Health*; 2012;12:875

Bethge M., Radoschewski F. M., Gutenbrunner C. The Work Ability Index as a screening tool to identify the need for rehabilitation: Longitudinal findings from the Second German Sociomedical Panel of Employees. *J.Rehabil.Med.*; 2012;44(11):980-987

Bönisch A., Dorn M., Ehlebracht-König I. Berufliche Zukunft - Kurzeffekte eines Behandlungsprogramms bei sozialmedizinisch relevanter Problemlage im Verlauf einer medizinischen Rehabilitation. *Rehabilitation*; 2012;51(1):39-51

Deblitz B., Gutenbrunner C., Niehus C., Brandes G. Analyse von Einflussfaktoren auf die Rehabilitation von Endometriose-Patientinnen. *Phys Rehab Kur Med*; 2012;22(4):207-213

Fink M., Stiesch M., Schwab B., Shapev M., Cay E., Buhck H., Demling A. Einflüsse okklusaler Interventionen auf den Gleichgewichtssinn. *DZZ*; 2012;67(6):364-371

Grotkamp S., Cibis W., Nüchtern E., Baldus A., Behrens J., Bucher P. O., Dommen Nyffeler I., Gmünder H. P., Gutenbrunner C., Hagen T., Keller K., Pöthig D., Queri S., Rentsch H. P., Rink M., Schian H., Schian M., Schwarze M., Von Mittelstaedt G., Seger W. Personbezogene Faktoren der ICF: Beispiele zum Entwurf der AG ;iCF des Fachbereichs II der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM). *Gesundheitswesen*; 2012;74(7):449-458

Gutenbrunner C., Kirchhof R., Mattussek S., Ristel N., Egen C., Schwarze M. Patientenfragebogen zum Formular 61 nach den Rehabilitationsrichtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (PF61R) - Entwicklung und Praktikabilitätstestung. *Phy Med Rehab Kuror*; 2012;22(3):142-146

Gutenbrunner C., Ward A. B., Li L. S. W., Li J., Guzman M., Fialka-Moser V., Vanderstraeten G., Imamura M., Stucki G. Spectrum of topics for World congresses and other activities of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM): A first proposal. *J Rehabil Med*; 2012;DOI: 10.2340/16501977-1094

Kröz M., Fink M., Reif M., Grobbecke S., Zerm R., Quetz M., Fruhwirth M., Brinkhaus B., Bartsch C., Girke M., Gutenbrunner C. Multimodal Therapy Concept and Aerobic Training in Breast Cancer Patients With Chronic Cancer-Related Fatigue. *Integr.Cancer.Ther.*; 2012;DOI: 10.1177/1534735412464552

Meyer T., Gutenbrunner C. Die Bedeutung des World Report on Disability von Weltgesundheitsorganisation und Weltbank für die Teilhabeforschung. *Rehabilitation (Stuttg)*; 2012;51(Suppl. 1):S21-S27

Schuler M., Musekamp G., Faller H., Ehlebracht-König I., Gutenbrunner C., Kirchhof R., Bengel J., Nolte S., Osborne R. H., Schwarze M. Assessment of proximal outcomes of self-management programs: translation and psychometric evaluation of a German version of the Health Education Impact Questionnaire (heiQ). *Qual.Life Res.*; 2012;DOI: 10.1007/s11136-012-0268-6

Schwarze M., Spallek M., Korallus C., Manecke I. A., Teumer F., Wrbitzky R., Gutenbrunner C., Rebe T. Advantages of the JobReha discharge letter: an instrument for improving the communication interface in occupational rehabilitation. *Int.Arch.Occup.Environ. Health*; 2012;DOI: 10.1007/s00420-012-0805-1

Sorg H., Limbourg A., Roushan A. H., Küther G., Braunschweig G., Gutenbrunner C., Vogt P. M., Rennekampff H. O. Verbesserung der Wundheilung durch CO2-Behandlung: Organisation und Management der Therapie. *Z Wundheilung*; 2012;17(1):23-27

Steinmann D., Eilers V., Beynenson D., Buhck H., Fink M. Effect of Traumeel S on pain and discomfort in radiation-induced oral mucositis: a preliminary observational study. *Altern.Ther.Health Med.*; 2012;18(4):12-18

Ward A., Gutenbrunner C., Giustini A., Delarque A., Fialka-Moser V., Kiekens C., Berteau M., Christodoulou N. A position paper on Physical; Rehabilitation Medicine programmes in post-acute settingsUnion of European Medical Specialists Section of Physical & Rehabilitation Medicine (in conjunction with the European Society of Physical; Rehabilitation Medicine). *J.Rehabil.Med.*; 2012;44(4):289-298

Wiegand N. M., Beltjng J., Fekete C., Gutenbrunner C., Reinhardt J. D. All talk, no action?: the global diffusion and clinical implementa-

tion of the international classification of functioning, disability, and health. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.*; 2012;91(7):550-560

Buchbeiträge, Monografien

Gutenbrunner C., Lugo L. H., Nugraha B., Ward A. B. La Especialidad de Medicina Física y Rehabilitación en el Sistema de Atención de Salud - Nuevos enfoques. In: Gutenbrunner C., Abuchaibe S., Lugo L. H., Escobar L. M. Libro Blanco de Medicina Física y Rehabilitación en América Latina. Medellín: Idenografic SAS, 2012. S. 121-156

Gutenbrunner C., Ward A. B., Lugo L. H. La Rehabilitación como una Estrategia de Salud Mundial - Nuevas avances. In: Gutenbrunner C., Abuchaibe S., Lugo L. H., Escobar L. M. Libro Blanco de Medicina Física y Rehabilitación en América Latina. Medellín: Idenografic SAS, 2012. S. 93-119

Küther G. Methoden, Teilgebiete und Therapiemittel in der Physikalischen Medizin. In: Lange U [Hrsg.]: Lehrbuch Physikalische Medizin in der Rheumatologie. 2. Aufl. Bad Nauheim, 2012. (Rheuma Wissen 2012). S. 25-35

Herausgeberschaften

Gutenbrunner C., Abuchaibe S., Lugo L. H., Escobar L. M. Libro Blanco de Medicina Física y Rehabilitación en América Latina. Medellín: Idenografic SAS, 2012.

Abstracts

2012 wurden 28 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bothmann, Oliver (Dr. med.): Untersuchung zur Wirkung thermoin-differenter Solebäder auf Muskeltonus, Handkraft, Druckempfindlichkeit sowie subjektives Schmerz- und Verspannungsgefühl bei Patienten mit chronischem Lumbalsyndrom.

Matis, Stephanie (Dr. med.): Prospektive Evaluation schmerz-, funktions- und lebensqualitätsbezogener Effekte der Thämer Osteo-med bei Frauen mit klinisch gesicherter Osteoporose.

Spyropoulos, Alexios, Tapkiran Orhan (Dr. med.): Auswirkungen thermoneutraler Ganzkörper-Immersion auf die Befindlichkeit von Patienten mit Depressionen und oder Angststörungen.

Wissenschaftspreise

Bethge, Matthias (Dr. phil.): Erster Posterpreis beim 117. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation

Bethge, Matthias (Dr. phil.): Dritter Posterpreis beim 21. Rehabilitationswissenschaftlichen Kolloquium

Briest, Juliane (Dipl.-Psych.): Zweiter Posterpreis beim 117. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation

Auszeichnung

Nugraha, Boya (M.Sc.): Clinical Research Scholar 2012 Award (top 5% students Principles and Practice of Clinical Research (PPCR) 2012), Dept. Continuing Education, Harvard Medical School.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.): Fachgutachtertätigkeit: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. Gesundheitsforschung, Aufbaukommission des Landes Niedersachsen für den Fachbereich Gesundheitswissenschaften der Universität Osnabrück, European Board for Physical and Rehabilitation Medicine; Inst.sleitungen außerhalb der MHH: Inst. für Rehabilitation und Balneologie Bad Pyrmont; Vorstandspositionen und Arbeitsgruppenleitungen: President of the Baltic and North Sea Forum, Member of the Executive Committee and Chairman of the WHO-Liaison-Committee of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine and President of the 8th World Congress of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine (2015), Chairman of Rehabilitation Methodology Committee (ESPRM), Member of the Rehabilitation Guideline Development Group of the World Health Organisation, Mitglied der European Academy of Rehabilitation Medicine (Académie Européenne de la Médecine de Réadaptation), Beisitzer im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Mitglied der Studienkommission der MHH, 2. Beisitzer und Sprecher der Projektgruppe Rehabilitation im Regionalen Kooperativen Rheumazentrum Hannover, Mitglied der Arbeitsgruppe Prävention und Rehabilitation der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Vorsitzender der Vereinigung für Bäder- und Klimakunde, Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des AOK-Inst.s Niedersachsen, Mitglied des ständigen Ausschusses beim Land Niedersachsen zur Anerkennung von Heilbädern und Kurorten; Mitherausgeber oder Mitglied des wissenschaftlichen Beirats: Journal of Rehabilitation Medicine, Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin, Aktuelle Rheumatologie, Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Física e de Reabilitacao (Portugal), Balneologia Polska (Polen), Physical Medicine, Rehabilitation, Health (Bulgarien); Peer-reviews: Phys Med Rehab Kuror, J Rehabil Med, Am J Phys Med Rehabil, J. Biometeorol u.a.

Küther, Gerald (PD Dr. med.): Wissenschaftlicher Beirat: Zeitschrift Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin. Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation e.V., Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Schwarze, Monika (Dr. P.H.): Mitgliedschaften: Vorstandsmitglied im Zentrum Patientenschulung e.V., Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.

Bethge, Matthias (Dr. phil.): Mitgliedschaft: Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.; Peer-reviews: International Journal of Behavioral Medicine, International Archives of Occupational and Environmental Health, Disability and Rehabilitation, Journal of Occupational and Environmental Medicine.

Nugraha, Boya (M.Sc.): Secretary of ISPRM-WHO Liaison Committee; member of ISPRM; member of International Association for the Study of Pain (IASP); member of Baltic and North Sea Forum on Physical and Rehabilitation Medicine (BNFPRM); Secretary of President of BNFPRM; Scientific committee, secretary of abstract book and Organizing committee of 3rd BNCPRM/118th DGPMR/Annual Congress ÖGPMR 2013; Assistant of President of 9th World Congress of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine (2015).

Institut für Sportmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Uwe Tegtbur

Tel.: 0511/532-5499 • E-Mail: sportmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sportmedizin.html

Forschungsprofil

Das Inst. 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 den Krankheitsverlauf und die Belastbarkeit bei chronisch Kranken. Schwerpunkte sind hier Trainingseffekte bei Patienten nach Organtransplantation, bei Patienten nach Kunstherzimplantation, bei Patienten mit Krebserkrankungen, bei psychiatrischen Patienten und bei Kindern mit Mukoviszidose. Die Studienfragestellungen umfassen muskuläre, regenerative, kardiozirkulatorische und pulmonale Anpassungen. Außerdem werden Effekte von betrieblichen Präventionsprogrammen auf die Mitarbeitergesundheit und Arbeitsfähigkeit untersucht.

Im Olympiastützpunkt Niedersachsen betreut das Inst. für Sportmedizin die niedersächsischen Spitzenathleten aller Sportarten. Im Spitzensport werden aktuell sportartspezifische Studien bei behinderten Athleten durchgeführt. Studienziele sind, Langzeitschäden durch Spitzensport bei Rollstuhllathleten frühzeitig zu erkennen und Präventionsstrategien zu entwickeln.

Der sportphysiologische Schwerpunkt umfasst grundlagenorientierte Forschung im Bereich muskuläre Ermüdung, muskuläre Erregbarkeit, Gewebepufferung, Atmungsregulation sowie Hypoxie.

Forschungsprojekte

Improvement of endogenous regeneration in normal healthy volunteers through physical exercise "REBIRTH aktiv"

Die körperliche Leistungsfähigkeit und die individuelle Arbeitsfähigkeit nehmen ab dem 40. Lebensjahr stetig ab. Parallel dazu steigen die AU-Zeiten an, vor allem bedingt durch Rückenleiden, Herz-Kreislaufkrankungen und psychische Beschwerden. Studien zum körperlichen Training konnten zeigen, dass sich die körperliche Leistungsfähigkeit auch noch im höheren Alter wieder erheblich regenerieren kann. Einflüsse auf die psychosoziale Gesundheit und Arbeitsfähigkeit vor allem bei innerbetrieblichen Präventionsmaßnahmen konnten dagegen nicht erreicht werden.

Mit 222 Mitarbeitern/innen der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und der Deutschen Rentenversicherung Hannover-Braunschweig (DRV) wurden 3 bis 6 Monate lange, individuell gesteuerte Trainingsprogramme durchgeführt.

In zwei Studien in der DRV wurde der Einsatz von Vibrationstraining in der Betriebsfitness untersucht. In der Rebirth-active Studie in der MHH wurden die Effekte eines intensiven Ausdauertrainings untersucht.

Die erste randomisierte Studie mit Warte-Kontrollgruppe evaluierte die Effekte von Vibrationstraining mit 118 gesunden Männern und Frauen, im Mittel 42 Jahre alt. Die 59 Probanden der Interventionsgruppe sollten 2,5mal in der Woche ein Vibrationstraining durchführen. Das jeweils 15 minütige Training wurde während der Arbeitszeit nach Einweisung von den Probanden selbstständig absolviert. 3 Vibrationstrainingsgeräte standen den Mitarbeitern ganztägig zur Verfügung. Die Daten zu Lebensqualität, zu Parametern des kardiovaskulären Risikoprofils und zu Sprungkraft und Gleichgewicht wurden zu Beginn und nach Abschluss der Interventionsphase nach 6 Monaten erhoben. Es wurde 73% der geplanten Trainingseinheiten absolviert. Insgesamt betrug die realisierte mittlere Trainingsdauer 35min pro Woche.

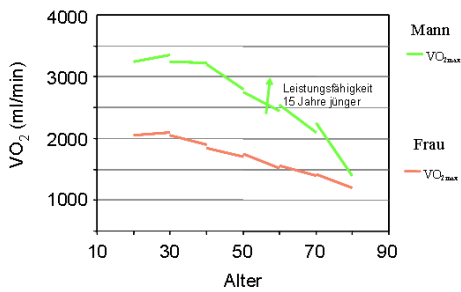
Es ergaben sich keine Effekte auf Lebensqualität, Blutdruck, Herzfrequenz oder Parameter des Fettstoffwechsels. In der Gleichgewichtsmessung (Posturographie) und bei der Sprungmechanographie ergaben sich Verbesserungen in einzelnen Scores. Hieraus lässt sich ableiten, dass ein Vibrationstraining mit guter Compliance und mit moderatem Trainingsumfang zur Verbesserung der Stabilität und zur Prävention von Stürzen eingesetzt werden kann. Der Umfang und die Trainingsart sind jedoch allein nicht geeignet, umfassende Gesundheitsziele der innerbetrieblichen Prävention zu erreichen.

Mit den Erfahrungen dieser Pilotstudie und den positiven Effekten auf den Bewegungsapparat wurde eine weitere Studie initiiert. Ziel war es, die Effekte des Vibrationstrainings in der innerbetrieblichen Prävention bei Probanden mit chronischen Rückenbeschwerden zu untersuchen. Mit den Trainingsinhalten und -möglichkeiten wie im ersten Projekt nahmen 38 Mitarbeiter der DRV mit chronischen Rückenbeschwerden teil. Die Datenerhebungen zu Beginn und nach Abschluss der 3 Monate langen Interventionsphase umfassten krankheitsspezifische Fragebögen (Roland-Morris low-back-pain Fragebogen), Erfassung der Lebensqualität (Oswestry-Fragebogen und SF-36) sowie aufwendige isokinetische Messungen der Rumpfkraft im Olympiastützpunkt. Die Probanden der Interventionsgruppe sollten 2,5 mal in der Woche das Vibrationstraining durchführen. Das Training wurde nach Einweisung von den Probanden selbstständig absolviert. Die Teilnehmer erreichten 96% der geplanten Einheiten. In der Befragung zeigten sich Verbesserungen der rüchenspezifischen Erhebungen sowohl im Roland-Morris Fragebogen. Außerdem zeigten die isokinetischen Rumpfkraftmessungen signifikante und klinisch relevante Verbesserungen sowohl in der Extension wie auch in der Flexion.

Das Vibrationstraining zeigte in der innerbetrieblichen Prävention subjektive wie objektive krankheitsbezogene Verbesserungen bei den Teilnehmern mit chronischen Rückenschmerzen. Da die chronischen Rückenleiden zu den Erkrankungen mit den höchsten AU-Zeiten zählen, könnten individuelle, aber kostengünstige Maßnahmen wie das hier angewandte Vibrationstraining zu einer Verbesserung der Mitarbeitergesundheit führen. Die Teilnehmer mit einem „Leidensdruck“ haben zudem eine perfekte Compliance gezeigt. Lokales Muskeltraining 30-45 min pro Woche ohne wesentliche kardiopulmonale Belastung hat zu keinen bedeutenden Anpassungen des Herz-Kreislaufsystems oder der psycho-sozialen Gesundheit geführt, zumindest nach den hier erhobenen Messwerten und Fragebögen.

In der MHH wurde das Projekt Rebirth-active mit einer deutlich intensiveren Intervention gestartet. 65 männliche MHH-Mitarbeiter zwischen 45 und 65 Jahren führten ein individuell dosiertes Ausdauertrainingsprogramm 210min pro Woche über 6 Monate lang durch. Unter Leitung des Rebirth-Sprechers Prof. Haverich wurden zahlreiche Trainingseffekte in Zusammenarbeit mit Prof. Melk, Klinik für Pädiatrische Nephrologie (Telomere), Prof. Stiesch, Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde (chronische Inflammation, Parodontitis), Prof. Bauersachs, Klinik für Kardiologie (kardiovaskuläre Anpassung) und Herrn Born, Personalmanagement (Arbeitsfähigkeit) untersucht. Durch die persönliche Trainingssteuerung wurde gewährleistet, dass alle Teilnehmer im persönlichen optimalen Trainingsbereich ohne Überlastung trainierten. Die Compliance zum Training war mit 93% ausgesprochen hoch.

Die maximale Sauerstoffaufnahme als wichtigster Parameter der körperlichen Leistungsfähigkeit stieg um 24% an; entsprechend einer Leistungsfähigkeit 15Jahre jüngerer Mitarbeiter. Abb. 1 zeigt den Abfall der Sauerstoffaufnahme über die Decaden und den Anstieg der Leistungsfähigkeit der MHH-Mitarbeiter nach 6 Monaten Training (grüner Pfeil).



Fleg JL et al. Circulation 2005.

Abb. 1: Körperliche Leistungsfähigkeit

Der Arbeitsfähigkeitsindex stieg signifikant an, was einer „Verjüngung“ um 6 Jahre entspricht. Entgegen der Befunde aus den Vibrationstrainingsstudien zeigt sich nach 6 Monaten mit 210min Ausdauertraining pro Woche sowohl eine Steigerung der körperlichen wie auch psychischen Lebensqualität (s. Abbildung 2).

| | Baseline | Ende | t-Test |
|--------------------------------|------------|------------|---------|
| SF36 - körperliche Summenskala | 52,4 ± 5,5 | 54,5 ± 5,6 | p=0,018 |
| SF36 - psychische Summenskala | 50,7 ± 8,0 | 53,2 ± 5,5 | p=0,008 |

Die Studien zur betrieblichen Prävention zeigen den möglichen Nutzen für die Gesundheit der Mitarbeiter. Ein auf Beschwerden ausgerichtetes Vibrationstraining verbessert bei relativ geringem Trainingsumfang von 30-45min wöchentlich die Gesundheitssituation bei Teilnehmern mit chronischen Rückenleiden. Um sowohl objektiv messbare präventive Effekte wie auch subjektive Verbesserungen der Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit zu erzielen, sind deutlich höhere Trainingsumfänge wie in Rebirth-active notwendig. Dann führt eine allein auf körperlichem Training basierende Intervention zu signifikanten Verbesserungen auch der psychischen Gesundheit und verbunden damit auch der Arbeitsfähigkeit.

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Melk, Anette (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Klinik für HTTG-Chirurgie, Klinik für Kardiologie, Klinik für Pädiatrische Nephrologie, Hepatologie und Metabolische Erkrankungen, Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: MHH, Rebirth

Weitere Forschungsprojekte

Längsschnittstudie zur belastungsinduzierten Anpassung, Schädigung oder Degeneration der Schulter bei Rollstuhllathleten/-innen

■ Projektleitung: Horstmann, Hauke; Kooperationspartner: Kasperczyk, Andreas (Dr.), Radiologie Laatzen, Bruckert, Jürgen, Olympia Stützpunkt Niedersachsen; Förderung: Bundesinstitut für Sportwissenschaften

Die Auswirkung von Veränderungen von gebundenem Wasser und im Lipidgehalt auf die Kinetik der Veränderung des Muskelvolumens während und nach Bettruhe und die Folgen für die Muskelfunktion untersucht mit nicht invasiven Methoden.

■ Projektleitung: Shushakov, Vladimir (Dr.); Kooperationspartner: keine; Förderung: DLR -Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt

Die Wirkung von β -Alanin auf die Leistungsfähigkeit bei hoch intensiven, wiederholten Belastungen.

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Maassen, Mirja (Dr.) Inst. für Sportwissenschaft

der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Institut für Sport Medizin und Ernährung ISME (Auftragsforschung)

Stochastische Resonanztherapie versus sinusoidale mechanische Reize: akute Effekte bei älteren Menschen mit erhöhtem Sturzrisiko.

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: keine; Förderung: keine

Einsatz von Vibrationstraining in der Betriebsfitness bei Probanden mit chronischen Rückenbeschwerden.

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Orthopädische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover, Annastift; Förderung: keine

Die Wirkung einer Kohlenhydratgabe während eines hochintensiven, intervallartigen Trainings auf Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt und die Erregbarkeit der Muskulatur.

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: keine; Förderung: keine

Verteilung von Nitrat und Nitrit zwischen Plasma und Erythrozyten bei hochintensiver Belastung im Blut aus der arbeitenden Muskulatur.

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr.), Klin. Pharmakologie/MHH; Förderung: keine

Die Wirkung von unterschiedlichen, hochintensiven Intervalltrainingsprofilen mit gleicher mittlerer Intensität auf Stoffwechsel, Wasser- und Elektrolythaushalt und die Erregbarkeit der Muskulatur.

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: keine; Förderung: keine

Originalpublikationen

Böning D, Maassen N, Pries AR. The optimal hematocrit increases during exercise. *J Appl Physiol*; 2012;113(7):1168; author reply 1169

Kugler C, Malehsa D, Schrader E, Tegtbur U, Guetzlaff E, Haverich A, Strüber M. A multi-modal intervention in management of left ventricular assist device outpatients: dietary counselling, controlled exercise and psychosocial support. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2012;42(6):1026-1032

Tank J, Heusser K, Malehsa D, Hegemann K, Haufe S, Brinkmann J, Tegtbur U, Diedrich A, Bara C, Jordan J, Strüber M. Patients with continuous-flow left ventricular assist devices provide insight in human baroreflex physiology. *Hypertension*; 2012;60(3):849-855

Sievers Christian (Dr. med.): Körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten nach Lungentransplantation: Überprüfung anhand von spiroergometrischen Stufen- und Dauertests.

Wissenschaftspreis

Grams, Lena: Intensität von Alltagsaktivitäten – Vergleich von tragbarer Spiroergometrie, MET und Aktivitätsmonitor

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Maassen, Norbert (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit: *European Journal of Applied Physiology International Journal of Sports Medicine Frontiers of Physiology Clinical Autonomic Research*

Buchbeiträge, Monografien

Helmer A, Kretschmer F, Deparade R, Bianying Song, Meis M, Hein A, Marscholke M, Tegtbur U. A system for the model based emergency detection and communication for the telerehabilitation training of cardiopulmonary patients. In: *IEEE[Hrsg.]: Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE. San Diego, CA: IEEE, 2012. S. 702-706 ()*

Abstracts

2012 wurden 6 Abstracts publiziert.

Promotionen

Rieß Ulrich (Dr. med.): Effekte von Ernährung und Alkoholkonsum auf die Abatmung von Formaldehyd und NOx während Ausdauerbelastung.

Institut für Humangenetik

■ Direktor: Prof. Dr. Jörg Schmidtke

Tel.: 0511/532-6537 • E-Mail: schmidtke.joerg@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/humangenetik.html

Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkt des Instituts ist die molekulare Analyse genetischer Variabilität im Zusammenhang mit erblichen Erkrankungen, der Feststellung von Identität und Abstammung, der Evolution, der Entwicklung und dem Verhalten. Ein zentrales Forschungsthema ist die Analyse des Y-chromosomalen Genlocus TSPY, dem eine Rolle im Zusammenhang mit männlicher Fertilität und der Entstehung gonadaler Tumoren zugeschrieben wird. Im Vordergrund der molekular-genetischen Analyse von erblichen Erkrankungen stehen das Marfan-Syndrom und verwandte Krankheiten, andere kardiogenetische Erkrankungen wie die familiären hypertrophen Kardiomyopathie-Syndrome und das familiäre Long-QT-Syndrom, die familiäre Hämochromatose, die Mukoviszidose, der Morbus Osler und hereditäre Schwerhörigkeit. Mehrere international koordinierte Projekte betreffen die Strukturierung und Qualitätssicherung der humangenetischen Krankenversorgung und der ärztlichen Fortbildung in Humangenetik. Ein 2012 neu hinzu getretener Forschungsschwerpunkt ist die Neuroonkogenetik.

Forschungsprojekte

Identifizierung und Charakterisierung neuer tumor-relevanter Gene in malignen Gliomen

Gliome sind Tumoren des zentralen Nervensystems, die sich mutmaßlich von glialen Zellen ableiten. Je nach ihrer Histologie werden sie in Astrozytome, Oligodendrogliome, Ependymome und verschiedene Mischgliome unterteilt und machen etwa 80% aller malignen Hirntumoren aus. Der Anteil von Krebserkrankungen, die das zentrale Nervensystem betreffen, liegt in Deutschland zwar nur bei 1-2% der jährlichen Krebsneuerkrankungen (Robert-Koch-Institut, 2008), aber das geringe Wissen über ihre Entstehung und die schlechte Prognose besonders bei den hochaggressiven Formen, wie den Glioblastomen, erfordert Handlungsbedarf. Dabei gliedert sich unsere Forschung eng in das Deutsche Gliomnetzwerk (GGN) ein, das ein Verbundprojekt der Deutschen Krebshilfe e.V. ist. Durch den Zusammenschluss von Neurochirurgen an mehreren Universitätskliniken mit neuropathologischen Referenzzentren und Grundlagenforschern soll das Verständnis zu den einzelnen Gliomsubtypen verbessert werden, um zukünftig eine genauere Diagnostik sowie eine effektivere Behandlung der einzelnen Subtypen zu ermöglichen. Darüberhinaus wurden unsere wissenschaftlichen Arbeiten vom Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung sowie von der Wilhelm Sander-Stiftung unterstützt.

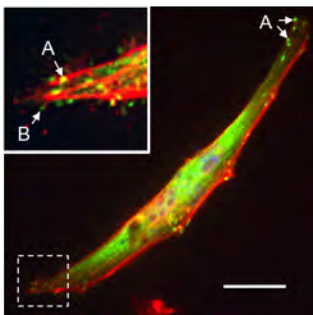


Abb. 1: In der Glioblastom-Zelllinie U87MG führt die Überexpression von KIAA1797 / Focadhesin (grün) zu einer Anreicherung des Proteins in Aktinfilament(reich)en Zellregionen unterhalb der Zellmembran, wie fokalen Kontaktstellen (A) und Filopodien (B). Dies weist auf eine mögliche Funktion von Focadhesin bei der Fortbewegung der Zelle hin (Maßstabsbalken: 25µm).

Der schlechte klinische Verlauf bei Glioblastomen geht mit einer hohen Anzahl an chromosomalen Imbalancen in den Tumorzellen einher, die zu einer Aktivierung von Onkogenen oder einer Inaktivierung von Tumor-Suppressor-Genen führen können. Unter anderem finden sich auch rearrangierte Tumorchromosomen, an deren Bruchpunkten tumorrelevante Gene lokalisiert sein können. Eine molekulare Charakterisierung dieser Bruchpunkte kann die Identifizierung neuer Onkogene oder Tumor-Suppressor-Gene ermöglichen. Im Rahmen einer breit angelegten Studie zur Charakterisierung von Tumor-chromosomen in Glioblastomzelllinien mittels 24-Farben Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) konnte unsere Arbeitsgruppe unter Anderem eine Translokation zwischen den Chromosomen 7 und 9 identifizieren. Mit Hilfe gezielter FISH-Analysen untersuchten wir die betroffene Stelle im Genom genauer und konnten zeigen, dass diese chromosomale Translokation zu einer Unterbrechung des KIAA1797 Gens führt, das für ein Protein mit damals unbekannter Funktion kodierte. Insgesamt wiesen etwa 50% aller untersuchten Glioblastom-Zelllinien und Glioblastome einen partiellen oder kompletten Verlust des Gens auf, wie aus unseren Analysen mit array-basierter komparativer genomischer Hybridisierung (array-CGH) hervorging. Während die mRNA- und Proteinexpression von KIAA1797 im menschlichen Gehirn im Vergleich zu den anderen Organen am höchsten war, war diese in allen getesteten Glioblastom-Zelllinien und in den meisten Primärtumoren signifikant reduziert. Um eine Tumorrelevanz von KIAA1797 auch funktionell zu untersuchen, wurde ein Expressions-konstrukt des KIAA1797 Gens mittels viraler Transduktion in die Glioblastomzelllinie U87MG, die eine homozygote KIAA1797 Deletion zeigt (also keine Genkopie hat), eingebracht. Somit konnten U87MG Zellen, die KIAA1797 nicht exprimieren, und transduzierte U87MG Zellen, die das Gen exprimieren, auf ihre zellulären Eigenschaften hin untersucht werden. Dieser Vergleich zeigte, dass KIAA1797 einen Einfluss auf Proliferation, Migrationskapazität und Invasivität von Glioblastomzellen hat. Weiterhin konnte im orthotopen Xenotransplantationsmodell gezeigt werden, dass die durch KIAA1797 exprimierende U87MG Zellen induzierten Tumoren im Gehirn der Maus signifikant kleiner waren, als Tumoren aus KIAA1797 nicht-exprimierenden Zellen. Damit konnten wir auch in vivo eine tumorsuppressive Funktion des Gens zeigen. Untersuchungen an humanen Astrozyten mit Hilfe von spezifischen Antikörpern, die im Rahmen unseres Projekts generiert wurden, zeigten, dass KIAA1797 an den Enden von Aktinfilamenten unterhalb der Zellmembran lokalisiert ist (Abb. 1A) und mit Vinculin kolokalisiert. Durch Interaktionsstudien mittels in vitro co-Präzipitation konnte auch eine Bindung an Vinculin gezeigt werden. Vinculin ist eine Schlüsselkomponente von fokalen Adhäsionsstellen. Fokale Adhäsionen liegen an der Zellmembran, spielen bei der Beweglichkeit von Zellen eine Rolle, in dem sie das Aktinzytoskelett verankern, und dienen als Kommunikationszentrum zwischen der Zelle und dem Extrazellulärraum, in dem sie Signale weiterleiten. Daher nannten wir das Protein, für das KIAA1797 kodiert, gemeinsam mit dem Nomenklaturkomitee des Humanen Genomprojekts (HGNC) Focadhesin und das Gensymbol FOCAD. Diese Daten wurden gemeinsam mit Kooperationspartnern u.A. an der Universität Bonn und am Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg generiert und in der Fachzeitschrift *Brain* (Brockschmidt et al., *Brain* 135:1027-41, 2012) publiziert.

In unserer Arbeitsgruppe gehen wir nun der Fragestellung nach, mit welchen anderen Proteinen Focadhesin interagiert bzw. welche Proteine von der Focadhesin-Expression abhängig sind. Daher führen wir einen yeast-two-hybrid Screen durch. Darüber hinaus haben wir durch eine Mikroarray-basierte genomweite Analyse an mRNA aus Glioblastomzellen mit und ohne FOCAD-Expression untersucht, ob durch Focadhesin die Transkription von Genen reguliert wird. Dabei konnten wir in U87MG Zellen eine signifikante Steigerung der Connexin26 mRNA-Menge in Anwesenheit von Focadhesin detektieren. So identifizierte Proteine werden weiter auf Kolokalisation, physische Interaktion und funktionelle Zusammenhänge mit Focadhesin untersucht werden.

Untersuchungen zur Interaktion von Focadhesin mit Vinculin in fokalen Adhäsionen und zu deren Einfluss auf die Migration glialer Zellen sollen gemeinsam mit unserem Kooperationspartner, Dr. Wolfgang Ziegler, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen der MHH, durchgeführt werden. Ein entsprechendes Teilprojekt wurde in die SFB1125 Initiative (Koordinator: Prof. Dietmar Manstein, Biophysikalische Chemie, MHH) aufgenommen.

Darüber hinaus soll an humanen Hirnschnitten mittels Immunhistochemie genau analysiert werden, in welchen Zelltypen Focadhesin exprimiert wird. Dafür müssen die generierten Antikörper für die Verwendung an formalin-fixierten Schnitten etabliert werden. Diese und weitere Projekte werden in Zusammenarbeit mit Prof. Christian Hartmann, Neuropathologie, MHH, durchgeführt.

Neben der Inaktivierung des FOCAD-Gens mittels Translokation oder Deletion gibt es weitere genomische Veränderungen, die in humanen Gliomen detektiert werden können. Um humane Gliome systematisch auf Kopienzahlveränderungen, wie Deletionen oder Duplikationen/Amplifikationen ganzer Chromosomen oder kleiner chromosomaler Regionen zu untersuchen, haben wir im Rahmen des Deutschen Gliomnetzwerks über 300 niedrig- oder hochgradige Gliome mittels Array-CGH analysiert. Bei dieser Methode vergleicht man die Hybridisierung von Fluoreszenz-markierter Tumor- und mit einem anderen Fluorochrom markierter Referenz-DNA an immobilisierte längere DNA-Fragmente oder Oligonukleotide, die das gesamte Genom mit einer Auflösung von besser als 0,5 Mb abdecken. Mittels der gemessenen Verhältnisse der Fluoreszenzsignale lassen sich chromosomale Zugewinne oder aber Verluste von genomischer DNA in der Tumorprobe bestimmen. Ein typisches Profil einer Array-CGH-Analyse eines primären Glioblastoms ist in Abb. 2 dargestellt. Chromosomale Veränderungen, die sich hier zeigen, sind Zugewinne von Chromosom 7, 19p und 20 sowie eine umschriebene Amplifikation in 7p und Verluste im Bereich der Chromosomen 1 und 10 sowie ein umschriebener Verlust in 9p.

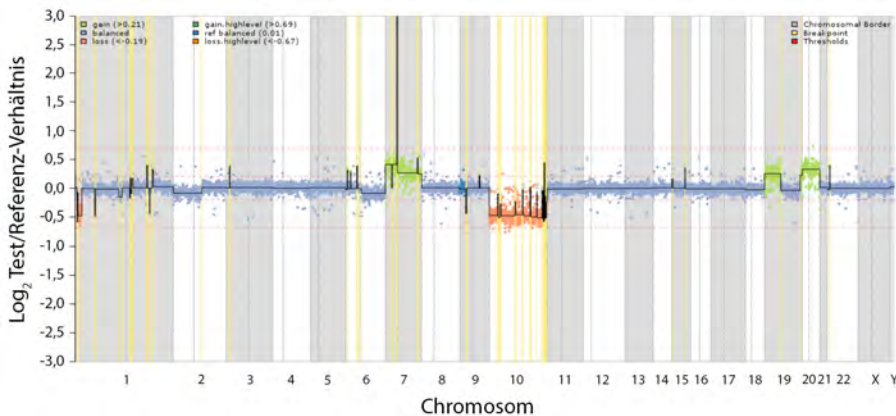


Abb. 2: Typisches Array-CGH-Profil eines Glioblastom-Primärtumors. Dargestellt sind Kopienzahlveränderungen in genomischer Reihenfolge von Chromosomarm 1p bis Yq (X-Achse). Verluste sind orange markiert (\log_2 -Ratio Tumor/Referenz < -0.19) und Gewinne in grün dargestellt (\log_2 -Ratio Tumor/Referenz > 0.21). Balancierte chromosomale Regionen sind blau dargestellt. Die segmentierten Werte sind als schwarze Linie dargestellt.

Um die mittels Array-CGH gefundenen größeren genomischen Veränderungen in Gliomen genauer zu untersuchen und auch kleinste Veränderungen wie Punktmutationen in möglichen Tumor-Suppressor-Genen oder Onkogenen zu detektieren, wenden wir jetzt neue Techniken der DNA-Sequenzierung, das "Next Generation Sequencing" an. Diese Methode ermöglicht die schnelle und umfassende Sequenzierung des gesamten Exoms oder die gezielte Re-Sequenzierung ausgewählter Gene, die potentiell mit der Pathogenese der Gehirntumoren verknüpft sind, auch von großen Patientenkohorten. Zur Vorbereitung der Panel-Sequenzierung arbeiten wir mit verschiedenen Internet-basierten Tumordatenbanken. Das TCGA-Netzwerk ("The Cancer Genome Atlas Research Network") beinhaltet unter anderem die Ergebnisse der Analysen von etwa 600 Glioblastomen hinsichtlich deren Genexpression und Kopienzahlveränderungen im Bereich bestimmter Gene. Eine weitere Datenbank, die wir für unsere Studien verwendet haben, ist REMBRANDT ("Repository for Molecular Brain Neoplasia Data"). Hiermit können wir die von uns gefundenen aberranten Gene

mit klinischen Verläufen von Gliomsubtypen assoziieren, um einen Eindruck über die klinische Relevanz dieser Genveränderungen in Gliomen zu bekommen. Dabei ist unser Ziel translational zu arbeiten, und zu untersuchen, welche der identifizierten neuen gliom-relevanten Gene als molekulare Marker für die Diagnostik oder eine personalisierte Therapie verwandt werden können.

Des Weiteren haben wir eine intensive Literaturrecherche über schon beschriebene Mutationen/Aberrationen betrieben und Listen relevanter Gene für einzelne Subtypen von Hirntumoren erstellt. Die durch Datenbankanalyse und Literaturrecherche gefundenen charakteristischen Genkandidaten wollen wir in Panelsequenzierungen von großen Patientenpools analysieren. Die bereits etablierte Kollaboration an der MHH mit dem Neuropathologen Professor Christian Hartmann soll innerhalb des Projekts noch weiter ausgebaut werden, wobei ergänzende histopathologische und molekulargenetische Untersuchungen geplant sind. Um die angestrebten großen Patientenkohorten untersuchen zu können, planen wir darüber hinaus eine Zusammenarbeit mit dem Gliomnetzwerk der Deutschen Krebshilfe e.V., das von über 2000 Gliompatienten Tumormaterial und zugehörige Informationen über die Therapie und den klinischen Verlauf zusammengetragen hat.

Die bisher beschriebenen Projektteile beziehen sich auf die Identifizierung somatischer Aberrationen in Gliomen. Ein weiteres Ziel unserer Arbeiten ist die Sequenzierung der DNA aus Patientenblut zur Identifizierung von Keimbahnmutationen mittels Exomsequenzierung. Bislang wurden nur wenige Syndrome beschrieben, die zu einem erhöhten Risiko für Hirntumoren führen. Mit Hilfe der verbesserten Sequenziertechnik können jetzt mehr Patienten genom- oder exom-weit untersucht werden, um zu überprüfen, ob es nicht doch weitere Hirntumordispositionsgene gibt. Unter anderem soll hierbei auch untersucht werden, ob es Keimbahnmutationen im FOCAD-Gen gibt, die zu einer Krebsdisposition führen. Um diesen Fragen nachzugehen, untersuchen wir vor allem Patienten mit familiären Hirntumoren, mehreren Hirntumoren oder syndromalen Hirntumoren, die mit weiteren Auffälligkeiten oder Erkrankungen verbunden sind. Möglicherweise eröffnen sich in diesen Fällen auch neue therapeutische Optionen.

■ Projektleitung: Weber, Ruthild (Prof. Dr. med.), Beyer, Ulrike (Dr. rer. nat.), Brand, Frank (Dr. rer. nat.), Kosfeld, Anne (Dr. rer. nat.), Rieher, Vera (M.Sc.); Kooperationspartner: Gliomnetzwerk (GGN) der Deutschen Krebshilfe e.V., Hartmann, Christian (Prof. Dr. med.), SFB1125 Initiative (Koordinator: Manstein, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.); Ziegler, Wolfgang (Dr. rer. nat.);); Förderung: Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V., BMBF, Wilhelm Sander-Stiftung

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchung der funktionellen Bedeutung von neu identifizierten Aberrationen in vier Kandidatengenen für kongenitale Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT)

■ Projektleitung: Projektleitung: Weber, Ruthild (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperationspartner: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.); Förderung: Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Joint Action Orphanet

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ayme, Segolene (Prof. Dr.) INSERM Paris; Förderung: EU, BMG

Eurogentest Clinical Utility Gene Cards

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Förderung: EU, ESHG

Translational research in genomic medicine: Institutional and social aspects (TRi-Gen)

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer-ISI, Karlsruhe; Förderung: BMBF

Entwicklung eines diagnostischen Chips für das Marfan-Syndrom und TAAD

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Waldmüller, Stephan (Dr. rer. nat.), Univ. Witten-Herdecke; Bonin, Michael (Dr.), Univ. Tübingen; Förderung: BMWF

Die Regulation der zellulären Eisenhomöostase durch IRP2

■ Projektleitung: Schubert, Stephanie (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Meyron-Holtz, Esther (Ph.D.), Laboratory for Molecular Nutrition, Faculty of Biotechnology and Food Engineering, Haifa, Israel; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur zur Förderung gemeinsamer niedersächsisch-israelischer Forschungsvorhaben

Untersuchungen zur Funktion von TSPY mittels transgener Mausmodelle und die Identifizierung von TSPY-Bindungs- und Interaktionspartnern

■ Projektleitung: Schubert Stephanie (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Engel, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Universität Göttingen

Mutationsanalyse am TSPYL1-Gen bei plötzlichem Kindstod und Patienten mit nicht obstruktiver Azoospermie bzw. Kryptozoospermie

■ Projektleitung: Schubert, Stephanie (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Haas, Cordula (Dr. sc. nat.), Universität Zürich-Irchel

Untersuchungen zur genetischen Disposition somatoformer Schmerzstörungen

■ Projektleitung: Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Karst, Matthias (Prof. Dr. med), Bernateck, Michael (PD Dr. med), Anästhesiologie und Intensivmedizin

Originalpublikationen

Becker AA, Graeser MK, Landwehr C, Hilger T, Baus W, Wappenschmidt B, Meindl A, Weber RG, Schmutzler RK. A 24-color metaphase-based radiation assay discriminates heterozygous BRCA2 mutation carriers from controls by chromosomal radiosensitivity. *Breast Cancer Res Treat*; 2012;135(1):167-175

Berner AL, Bagci S, Wohlleber E, Engels E, Müller A, Bartmann P, Weber RG, Reutter H. Familial translocation t(6;20)(p21;p13) resulting in partial trisomy 6p and partial monosomy 20p: report of a new case and review of the literature. *Cytogenet Genome Res*; 2012;136(4):308-313

Berwouts S, Girodon E, Schwarz M, Stuhmann M, Morris MA, Dequeker E. Improvement of interpretation in cystic fibrosis clinical laboratory reports: longitudinal analysis of external quality assessment data. *Eur J Hum Genet*; 2012;20(12):1209-1215

Brockschmidt A, Chung B, Weber S, Fischer DC, Kolatsi-Joannou M, Christ L, Heimbach A, Shtiza D, Klaus G, Simonetti GD, Konrad M, Winyard P, Haffner D, Schaefer F, Weber RG. CHD1L: a new candidate gene for congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant*; 2012;27(6):2355-2364

Brockschmidt A, Trost D, Peterziel H, Zimmermann K, Ehrler M, Grassmann H, Pfennig PN, Waha A, Wohlleber D, Brockschmidt FF, Jugold M, Hoischen A, Kalla C, Waha A, Seifert G, Knolle PA, Latz E, Hans VH, Wick W, Pfeifer A, Angel P, Weber RG. KIAA1797/FOCAD encodes a novel focal adhesion protein with tumour suppressor function in gliomas. *Brain*; 2012;135(Pt 4):1027-1041

Ehmer U, Kalthoff S, Fakundiny B, Pabst B, Freiberg N, Naumann R, Manns MP, Strassburg CP. Gilbert syndrome redefined: a complex genetic haplotype influences the regulation of glucuronidation. *Hepatology*; 2012;55(6):1912-1921

Engels H, Schüler HM, Zink AM, Wohlleber E, Brockschmidt A, Hoischen A, Drechsler M, Lee JA, Ludwig KU, Kubisch C, Schwanitz G, Weber RG, Leube B, Hennekam RC, Rudnik-Schöneborn S, Kreiss-Nachtsheim M, Reutter H. A phenotype map for 14q32.3 terminal deletions. *Am J Med Genet A*; 2012;158A(4):695-706

Harms KC, Kapitzka KP, Pahl L, Tran AT, Volkmann L, Buers D, Karst M, Stuhmann M, Bernateck M. Association of TNF-alpha polymorphism rs1800629 with multisomatoform disorder in a group of German patients and healthy controls: An explorative study. *Cytokine*; 2013;61(2):389-393

Hastings R, de Wert G, Fowler B, Krawczak M, Vermeulen E, Bakker E, Borry P, Dondorp W, Nijssingh N, Barton D, Schmidtke J, van El CG, Vermeesch J, Stol Y, Carmen Howard H, Cornel MC. The changing landscape of genetic testing and its impact on clinical and laboratory services and research in Europe. *Eur J Hum Genet*; 2012;20(9):911-916

Hentschel J, Riesener G, Nelle H, Stuhmann M, Schoner A, Sommerburg O, Fritzsching E, Mall MA, von Eggeling F, Mainz JG. Homozygous CFTR mutation M348K in a boy with respiratory symptoms and failure to thrive. Disease-causing mutation or benign alteration? *Eur J Pediatr*; 2012;171(7):1039-1046

Hofer MJ, Riehmer V, Kuhnt D, Braun V, Nimsky C, Weber RG, Sommer C, Pagenstecher A. Genomic profiling to assess the clonal relationship between histologically distinct intracranial tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol*; 2012;38(5):500-504

Kathiravel U, Keyser B, Hoffjan S, Kötting J, Müller M, Sivalingam S, Bonin M, Arslan-Kirchner M, von Kodolitsch Y, Binner P, Scheffold T, Stuhmann M, Waldmüller S. High-density oligonucleotide-based resequencing assay for mutations causing syndromic and non-syndromic forms of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Mol Cell Probes*; 2013;27(2):103-108

Leichtmann-Bardoogo Y, Cohen LA, Weiss A, Marohn B, Schubert S, Meinhardt A, Meyron-Holtz EG. Compartmentalization and regulation of iron metabolism proteins protect male germ cells from iron overload. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 2012;302(12):E1519-30

Meier F, Schöffski O, Schmidtke J. Public-private partnership as a solution for integrating genetic services into health care of countries with low and middle incomes. *J Community Genet*; 2012;DOI: 10.1007/s12687-012-0099-8

Nippert RP, Schmidtke J. Versorgungsqualität bei genetisch bedingten Erkrankungen - Sekundäranalyse humangenetischer Gutachten. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*; 2012;106(3):217-223

Nippert RP, Schmidtke J. Was wollen Versicherungen wissen? Auskunftersuchen privater Krankenversicherungen zu humangenetischen Leistungen. *Versicherungsmedizin*; 2012;64(1):12-16

Pahl L, Bernateck M, Jakobi J, Tran AT, Volkman L, Buers D, Lehmann U, Karst M, Stuhmann M. Interaction of the Dopaminergic and Serotonergic Systems Significantly Influences the Risk for Multisomatoform Disorder: A Controlled Pilot Study. *Genet Test Mol Biomarkers*; 2012;16(8):892-896

Pahl L, Spangenberg A, Schubert S, Schönmann U, Schmidtke J, Stuhmann M. Characterization of the 10q26-orthologue in rhesus monkeys corroborates a functional connection between ARMS2 and HTRA1. *Exp Eye Res*; 2012;98(1):75-78

Schmidtke J. Upcoming special issues in the Journal of Community Genetics. *J Community Genet*; 2012;3(2):55

Schwemmler C, Arslan-Kirchner M, Pabst B, Ptak M. Tetrasomie 18p und Innenohrschwerhörigkeit. *HNO*; 2012;60(10):901-905

Sequeiros J, Paneque M, Guimaraes B, Rantanen E, Javaher P, Nippert I, Schmidtke J, Kääriäinen H, Kristofferson U, Cassiman JJ. The wide variation of definitions of genetic testing in international recommendations, guidelines and reports. *J Community Genet*; 2012;3(2):113-124

Sheikhzadeh S, Kusch ML, Rybczynski M, Kade C, Keyser B, Bernhardt AM, Hillebrand M, Mir TS, Fuisting B, Robinson PN, Berger J, Lorenzen V, Schmidtke J, Blankenberg S, von Kodolitsch Y. A simple clinical model to estimate the probability of Marfan syndrome. *QJM*; 2012;105(6):527-535

Singh KK, Schmidtke J, Keyser B, Arslan-Kirchner M. TGFBR3 variation is not a common cause of Marfan-like syndrome and

Loeys-Dietz-like syndrome. *J Negat Results Biomed*; 2012;11:9

Thakur BK, Dittrich T, Chandra P, Becker A, Kuehnau W, Klusmann JH, Reinhardt D, Welte K. Involvement of p53 in the cytotoxic activity of the nampt inhibitor FK866 in myeloid leukemic cells. *Int J Cancer*; 2013;132(4):766-774

Triess C, von Figura G, Stuhmann M, Butzeck B, Krayenbuehl PA, Strnad P, Kulaksiz H. Diagnosis of Hereditary Hemochromatosis in the Era of Genetic Testing. *Dig Dis Sci*; 2012;57(11):2988-2994

Varga O, Soini S, Kääriäinen H, Cassiman JJ, Nippert I, Rogowski W, Nys H, Kristofferson U, Schmidtke J, Sequeiros J. Definitions of genetic testing in European legal documents. *J Community Genet*; 2012;3(2):125-141

Vetro A, Bouman K, Hastings R, McMullan DJ, Vermeesch JR, Miller K, Sikkema-Raddatz B, Ledbetter DH, Zuffardi O, van Ravenswaaij-Arts CM. The introduction of arrays in prenatal diagnosis: A special challenge. *Hum Mutat*; 2012;33(6):923-929

Buchbeiträge, Monografien

Schmidtke J. Humangenetik: Sind Gesundheit und Krankheit angeboren? In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T[Hrsg.]: *Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen*; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 72-91

Starker G, Staboulidou I, Beck C, Miller K, von Kaisenberg C. Genetics of Congenital Diaphragmatic Hernia. In: Molloy E[Hrsg.]: *Congenital Diaphragmatic Hernia - Prenatal to Childhood Management and Outcomes*. Rijeka [u.a.]: InTech, 2012. S. 59-92

Abstracts

2012 wurden 15 Abstracts publiziert.

Promotionen

Wessels Kathrin (Dr. med.): Novel CHD7 mutations contributing to the mutation spectrum in patients with CHARGE syndrome.

Zimmermann Katrin (Dr. med.): Genetische Modifikationsfaktoren bei zystischer Fibrose.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Miller, Konstantin (Prof. Dr. rer. nat.): Herausgeber des European Cytogenetics Association (E.C.A.) Newsletter; Mitglied des International Scientific Advisory Committee (ISAC) of the Cyprus Inst.e of Neurology and Genetics; Mitglied des Editorial Board des Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology; Gutachter für Eur J Med Genet, Cytogenetics and Genome Research

Schmidtke, Jörg (Prof. Dr. med.): Journal of Community Genetics (editor-in-chief). European Journal of Human Genetics (section editor). Präsident der European Society of Human Genetics.

Schubert, Stephanie (Dr. rer. nat.): Gutachter für "Medizinische Genetik".

Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr. med.): Gutachter für

Clinical Genetics, European Journal of Medical Genetics, Journal of
Negative Results in Biomedicine

Pabst, Brigitte (Dr. rer. nat.): Gutachter für Cytogenetic and Genome
Research.

Institut für Pathologie

■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe

Tel.: 0511/532-4500 • E-Mail: kreipe.hans@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/pathologie.html

Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts für Pathologie der MHH liegen in vier Bereichen:

Hämatopathologie mit dem Schwerpunkt Pathologie des Knochenmarks

Im Institut für Pathologie befindet sich das deutschlandweit größte Knochenmarksregister mit Biopsienmaterial aus zahlreichen Therapiestudien (CML, MPN, MDS) und aus der Funktion als Referenzinstitution im Kompetenznetzwerk Akute und Chronische Leukämien sowie dem European Leukemia Net. An diesem Material erfolgen translationelle Forschungsprojekte zur klonalen Evolution von Leukämierkrankungen und Pathogenese fibrosierender Knochenmarkserkrankungen.

Mammopathologie

Das Institut ist Referenzinstitut im Konsortium erblicher Brustkrebs der Deutschen Krebshilfe, im Deutschen Mammografie-Screening für die Region Nord und die Westdeutsche Studiengruppe. Darüberhinaus fungiert es als Konsiliarzentrum für ungewöhnliche und seltene Mammatumore. Ferner führt es im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pathologie Ringversuche zur Bestimmung prädiktiver Marker beim Mammakarzinom durch.

Transplantationspathologie

Es werden mehrere erfolgreiche Protokollbiopsieprogramme betreut und insbesondere zur Nephro- und Pneumopathologie translationelle Projekte zur Identifikation neuer Biomarker der Abstoßung und chronischen Transplantatorganopathie durchgeführt.

Molekularpathologie

Das Institut verfügt deutschlandweit über eine der größten Untersuchungszahlen in der Molekularpathologie und ist als Referenzinstitution in mehrere Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie eingebunden. Für eigene und Kooperationsprojekte an der MHH werden Gewebe basierte molekulare Untersuchungsverfahren entwickelt und angeboten, wie die Kombination von Lasermikrodissektion komplexer Gewebe mit quantitativer PCR, Low-density-Expressionsarrays, mi-RNA-Array, Methylierungsanalysen, Massenspektrometrie von Peptiden und Matrix-CGH; ferner die In-situ Hybridisierung und die Erzeugung von "Tissue-Arrays".

Forschungsprojekte

Endothelzellfunktion in Nierentransplantaten und Eigennieren

Die Niere ist ein stark perfundiertes und entsprechend vaskularisiertes Organ. Doch gerade bei glomerulären Erkrankungen ist den Endothelzellen im Vergleich zu den Mesangialzellen und den Podozyten bisher wenig Beachtung geschenkt worden. Dabei ist die Transformation von regulären Endothel in Schaumzellen im Frühstadium aller glomerulären Vernarbungsprozesse ein regelmäßiger Befund in Eigen- und Transplantatnieren, unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. In Transplantatnieren kommt dem Endothel insbesondere der peritubulären Kapillaren und der Glomeruli

als primäres Ziel der humoralen Abstoßung sogar eine Sonderrolle am Anfang der pathogenetischen Kette zu. Die Arbeitsgruppe Experimentelle Nierenpathologie am Inst. für Pathologie beschäftigt sich seit mehreren Jahren mit dem Endothel, insbesondere auch im Glomerulus. Erster Ansatzpunkt dafür war die Aufdeckung des bislang unbekanntes Cytokin-Signals von glomerulären Endothelzellen an Podozyten durch HGF (Abbildung 1).

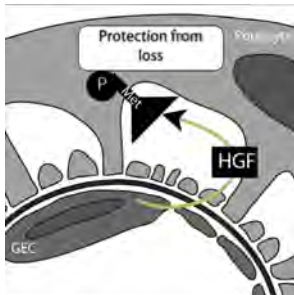


Abb. 1: Unter physiologischen Bedingungen sezerniert Glomerulusendothel (GEC) den Hepatocyte Growth Factor (HGF), der über eine Phosphorylierung seines Rezeptors Met antiapoptotische Wirkung auf den Podozyten ausübt und deren Verlust verhindert.

Als Modellerkrankung diente hierbei die sich entwickelnde Transplantatglomerulopathie. Wir konnten dabei zeigen, wie ein primärer Glomerulusendothelschaden über eine gestörte Sekretion des antiapoptotischen Hepatocyte Growth Factor (HGF) zu einem Podozytenverlust als notwendige Voraussetzung zur fokalen und segmentalen Glomerulosklerose führt (siehe Abbildung 2).

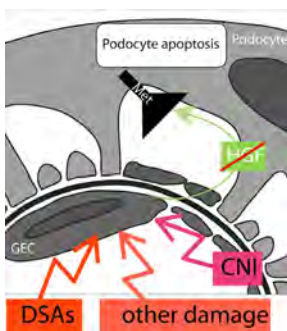


Abb. 2: Während der Ausbildung einer Transplantatglomerulopathie kommt es zu durch donorspezifische Antikörper (DSAs), Calcineurininhibitoren (CNIs) oder durch andere Noxen zu einem primären Schaden am Glomerulusendothel. Das geschädigte Glomerulusendothel sezerniert nur noch eingeschränkt Hepatocyte Growth Factor (HGF), durch die verminderte Met-Phosphorylierung verlieren die Podozyten den Schutz vor Apoptose.

Wir konnten die verminderte Sekretion von HGF somit als neue, bislang unbekanntes Form der Endotheldysfunktion aufdecken, die vermutlich durch verschiedene Noxen (beispielsweise donorspezifische Antikörper (DSAs), aber auch Hypertonus oder Medikamententoxizität) hervorgerufen werden kann (Agustian et al., Am J Pathol 2011).

Zu den klassischen Funktionen des Endothels gehört die Antikoagulation. Um uns den verschiedenen Formen der Endotheldysfunktion wissenschaftlich zu nähern, haben wir uns zunächst der menschlichen thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) zugewandt, sicherlich eine der schwersten Formen einer endothelialen Dysfunktion (Abbildung 3).

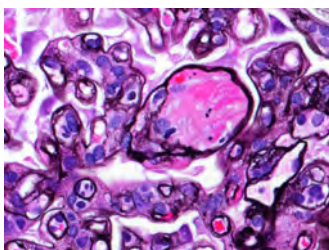


Abb. 3: Fibrinreicher Mikrothrombus in einer Glomeruluskapillare. Jones-Versilberung, Originalvergrößerung x600.

Renale thrombotische Mikroangiopathien, die auch als hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) bezeichnet werden, entstehen in Eigennieren entweder durch Bakterientoxine ausgelöst als Diarrhö-positives D+HUS oder durch angeborene oder erworbene Defekte in der Regulation des Komplementsystems. Das Komplementsystem stellt eine prothrombotische und proinflammatorische Kaskade von Serumproteinen dar. TMAs in Transplantatnieren werden entweder durch rekurrentes aHUS im Transplantat, durch eine akute humorale Abstoßung oder durch eine unerwünschte Nebenwirkung von Calcineurininhibitoren (CNIs) ausgelöst. Wir wollten an Nierentransplantatbiopsaten die endothelialen Gerinnungsregulatoren ermitteln, die für die TMA in Nierentransplantaten relevant sind. Dazu isolierten wir aus den Nierentransplantaten die Glomeruluskapillaren und maßen die Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA) einer großen Zahl von Gerinnungsregulatoren. Es zeigte sich, dass eine Verminderung der endothelprotektiven Transkriptionsfaktoren Krüppel-like Faktor 2 und 4 (KLF2 und KLF4) zu einer gesteigerten Expression von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) und einer verminderten Expression von Geweb plasminogenaktivator (t-PA) führt (Abbildung 4).

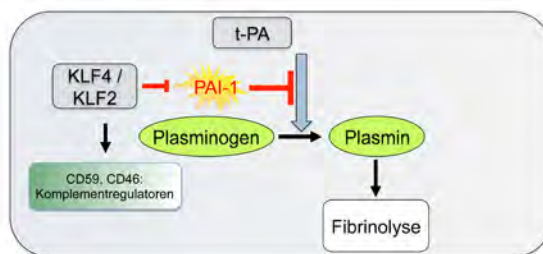


Abb. 4: Mechanismus der Kontrolle der Fibrinolyse durch die endothelialen Transkriptionsfaktoren KLF2 und KLF4. Unabhängig vom Auslöser ist dieses System bei thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) in Nierentransplantaten gestört. Eine Verminderung der endothelprotektiven Transkriptionsfaktoren KLF2 und -4 führt zu einer Aufhebung der Suppression des Plasminogenaktivator-Inhibitors 1 (PAI-1). Die daraus resultierende Hemmung der Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin wird noch einmal durch die gleichzeitige Verminderung des Geweb plasminogenaktivators (t-PA) gesteigert. Die dadurch gestörte lokale Fibrinolyse trägt zur Mikrothrombose bei allen Formen der TMA in Nierentransplantaten bei.

Unabhängig von der auslösenden Noxe unkontrollierte Komplementaktivierung, donorspezifischer Antikörper (DSA) oder CNI kommt es somit zu einer gestörten Fibrinolyse, die wesentliche lokale Ursache der TMA in Nierentransplantaten sein dürfte. Einzig bei humoraler Abstoßung könnte eine verminderte lokale Transkription der von Willebrand-Faktor-spaltenden Protease ADAMTS13 einen spezifischen zusätzlichen Beitrag zur Mikrothrombose leisten (Manuskript in Revision).

Derzeit ermitteln wir im Hochdurchsatzverfahren die micro-Ribonukleinsäuren (miRNAs), die über eine negative Regulation die beobachteten Veränderungen der mRNA-Expression erklären könnten. Parallel dazu untersuchen wir mit derselben Methodik drei weitere Modelle einer Endotheldysfunktion: ein Schweinenieren-Xenotransplantat-Perfusionsmodell (Kooperation mit der AG Prof. Winkler, Viszeral- und Transplantationschirurgie als Start-Up 09 im Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation), ein in vitro-Modell einer akuten humoralen Abstoßung mit und ohne Komplementaktivierung (Kooperation mit P. Jindra, Albany Medical College, Albany, USA) und ein Rattenmodell einer Transplantatglomerulopathie (Kooperation mit Frau Prof. V. Grau, Experimentelle Chirurgie, Universitätsklinik Gießen) und. Zudem werden in enger Kooperation mit der Kinderklinik I (Prof. B. Tönshoff) der Transplantationsimmunologie (Prof. C. Süsal) des Universitätsklinikums Heidelberg Veränderungen in der glomerulären miRNA- und mRNA-Expression von Nierentransplantaten bei akuter komplementvermittelter und -unabhängiger humoraler Abstoßung untersucht.

Durch Vergleiche dieser drei Modelle mit den Ergebnissen aus den menschlichen Biopsaten sowie durch die Bildung von Schnitt- und Vereinigungsmengen der differentiell regulierten miRNAs und mRNAs erhoffen wir uns neue

Erkenntnisse über die Pathophysiologie von akuten humoralen Rejektionen. Diese akuten humoralen Rejektionen können auch zu einer vergleichsweise subtilen Endotheldysfunktion führen, die sich trotzdem aber oft schon mittelfristig in einer schweren irreversiblen Transplantatfunktionseinschränkung äußert. Sie sind oft nur schwierig histologisch und serologisch zu diagnostizieren. Sollten wir bei unseren Untersuchungen ein kleines Set von differentiell regulierten Ribonukleinsäuren finden, das eine sinnvolle molekularpathologische Ergänzung der lichtmikroskopischen Gewebediagnostik darstellte, würde dies einen großen Fortschritt für die Behandlung der transplantierten Patienten an der MHH bedeuten und könnte auch eine Grundlage für neue Therapiekonzepte werden.

■ Projektleitung: Becker, J. (Dr. med.), Bockmeyer, C. (Dr. med.); Kooperationspartner: Winkler, M. (Prof. Dr. med.), Viszeral- und Transplantationschirurgie, MHH; Grau, V. (Prof. Dr. rer. nat.), Experimentelle Chirurgie, Universitätsklinik Gießen; Jindra, P. (Prof. Dr. med.), Transplant Immunology Laboratory, Albany Medical College, United States of America; Tönshoff, B. (Prof. Dr. med.), Klinik Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Heidelberg; Süsal, C. (Prof. Dr. med.), Transplantationsimmunologie, Universitätsklinikum Heidelberg; Förderung: Start-Up 09, Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx)

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchung der Anagrelid-Wirkung auf die Molekularpathologie der Megakaryopoese bei Essentieller Thrombozythämie

■ Projektleitung: Hussein, K. (Dr. med.); Förderung: DFG (HU 1818/1-1)

Referenzpathologie im Konsortium erblicher Brustkrebs

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Referenzinstitution für die Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie zur prädiktiven Testung beim Mammakarzinom, Magenkarzinom, Bronchialkarzinom, malignen Melanom

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebsgesellschaft

Referenzpathologie im Kompetenznetzwerk Akute und Chronische Leukämien und im European Leukemia Net (ELNet)

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

Experimentelle Pathologie von Tiermodellen humaner Erkrankungen

■ Projektleitung: Büsche, G. (PD Dr. med.); Förderung: DFG (REBIRTH)

Zentrale Gewebekbank im Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx)

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.), Becker, J. (Dr. med.); Förderung: BMBF

Epigenetic Profiling of human Hepatocellular Carcinoma

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Teilprojekt B1 des Transregio-SFG (TRR77)

p120-Catenin Signaling im lobulären Mammakarzinom

■ Projektleitung: Christgen, M. (Dr. med., PhD), Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Krebshilfe (109435)

Fibrotic remodeling in chronic allograft dysfunction

■ Projektleitung: Jonigk, D. (Dr. med.); Förderung: IFB-Tx (Projekt 09)

Predictive molecular profiling of obliterative airway remodeling in human pulmonary allografts

■ Projektleitung: Jonigk, D. (Dr. med.), Länger, F. (Dr. med.); Förderung: DFG (JO 743/2-1)

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

■ Projektleitung: Krech, T. (Dr. med.), Wedemeyer, H. (Prof. Dr. med.), Fytili P. (Dr. med., PhD); Förderung: IFB-Tx

Co-Expression Profiling

■ Projektleitung: Feuerhake, F. (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Ludwig-Maximilians-Universität München, Definiens; Förderung: Bayerische Forschungstiftung

Regulation der Thymidylatsynthase beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)

■ Projektleitung: Länger, F. (Dr. med.), Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Fa. Lilly

Rolle der microRNAs bei der Pathogenese von Kapselproliferaten

■ Projektleitung: Bockmeyer, C. (Dr. med.); Förderung: Jackstädt-Stiftung

Originalpublikationen

Abdollahpour H, Appaswamy G, Kotlarz D, Diestelhorst J, Beier R, Schäffer AA, Gertz EM, Schambach A, Kreipe HH, Pfeifer D, Engelhardt KR, Rezaei N, Grimbacher B, Lohrmann S, Sherkat R, Klein C. The phenotype of human STK4 deficiency. *Blood*; 2012;119(15):3450-3457

Adeberg S, Hartmann C, Welzel T, Rieken S, Habermehl D, von Deimling A, Debus J, Combs SE. Long-term outcome after radiotherapy in patients with atypical and malignant meningiomas-clinical results in 85 patients treated in a single Institution leading to optimized guidelines for early radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2012;83(3):859-864

Ahmadi R, Stockhammer F, Becker N, Hohlen K, Misch M, Christians A, Dictus C, Herold-Mende C, Capper D, Unterberg A, von Deimling A, Wick W, Hartmann C. No prognostic value of IDH1 mutations in a series of 100 WHO grade II astrocytomas. *J Neurooncol*; 2012;109(1):15-22

Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, Kobbe G, Holler E, Bornhauser M, Schwerdtfeger R, Bethge W, Kvasnicka HM, Büsche G, Ayuk F, Bacher U, Zander AR, Kröger N. Risk models predicting survival after reduced-intensity transplantation for myelofibrosis. *Br J Haematol*; 2012;157(1):75-85

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

Atschekzei F, Hennenlotter J, Jänisch S, Grosshennig A, Tränkensschuh W, Waalkes S, Peters I, Dörk T, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. SFRP1 CpG island methylation locus is associated with renal cell cancer susceptibility and disease recurrence. *Epigenetics*; 2012;7(5):447-457

Augustin I, Goidts V, Bongers A, Kerr G, Vollert G, Radlwimmer B, Hartmann C, Herold-Mende C, Reifenberger G, von Deimling A, Boutros M. The Wnt secretion protein Evi/Gpr177 promotes glioma tumorigenesis. *EMBO Mol Med*; 2012;4(1):38-51

Beermann S, Glage S, Jonigk D, Seifert R, Neumann D. Opposite effects of mepyramine on JNJ 7777120-induced amelioration of experimentally induced asthma in mice in sensitization and provocation. *PLoS One*; 2012;7(1):e30285

Bockmeyer CL, Kern DS, Forstmeier V, Lovric S, Modde F, Agustian PA, Steffens S, Birschmann I, Traeder J, Dämmrich ME, Schwarz A, Kreipe HH, Bröcker V, Becker JU. Arteriolar vascular smooth muscle cell differentiation in benign nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*; 2012;27(9):3493-3501

Bockmeyer CL, Maegel L, Janciauskiene S, Rische J, Lehmann U, Maus UA, Nickel N, Haverich A, Hoepfer MM, Golpon HA, Kreipe H, Länger F, Jonigk D. Plexiform vasculopathy of severe pulmonary arterial hypertension and microRNA expression. *J Heart Lung Transplant*; 2012;31(7):764-772

Bradtmöller M, Hartmann C, Zietsch J, Jäschke S, Mautner VF, Kurtz A, Park SJ, Baier M, Harder A, Reuss D, von Deimling A, Heppner FL, Holtkamp N. Impaired Pten expression in human malignant peripheral nerve sheath tumours. *PLoS One*; 2012;7(11):e47595

Bröcker V, Schubert V, Scheffner I, Schwarz A, Hiss M, Becker JU, Scherer R, Haller H, Kreipe HH, Mengel M, Gwinner W. Arteriolar lesions in renal transplant biopsies: prevalence, progression, and clinical significance. *Am J Pathol*; 2012;180(5):1852-1862

Buhr T, Hebeda K, Kaloutsi V, Porwit A, Van der Walt J, Kreipe H. European Bone Marrow Working Group trial on reproducibility of World Health Organization criteria to discriminate essential thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis. *Haematologica*; 2012;97(3):360-365

Buurman R, Gürlevik E, Schäffer V, Eilers M, Sandbothe M, Kreipe H, Wilkens L, Schlegelberger B, Kühnel F, Skavran B. Histone Deacetylases Activate Hepatocyte Growth Factor Signaling by Repressing MicroRNA-449 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Gastroenterology*; 2012;143(3):811-820.e15

Campos B, Warta R, Chaisaingmongkol J, Geiselhart L, Popanda O, Hartmann C, von Deimling A, Unterberg A, Plass C, Schmezer P, Herold-Mende C. Epigenetically mediated downregulation of the

- differentiation-promoting chaperon protein CRABP2 in astrocytic gliomas. *Int J Cancer*; 2012;131(8):1963-1968
- Capper D, Simon M, Langhans CD, Okun JG, Tonn JC, Weller M, von Deimling A, Hartmann C, German Glioma Network. 2-Hydroxyglutarate concentration in serum from patients with gliomas does not correlate with IDH1/2 mutation status or tumor size. *Int J Cancer*; 2012;131(3):766-768
- Christgen M, Harbeck N, Gluz O, Nitz U, Kreipe HH. Recognition and Handling of Discordant Negative Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Classification by Oncotype DX in Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol*; 2012;30(26):3313-3314
- Christgen M, Noskowitz M, Heil C, Schipper E, Christgen H, Geffers R, Kreipe H, Lehmann U. IPH-926 lobular breast cancer cells harbor a p53 mutant with temperature-sensitive functional activity and allow for profiling of p53-responsive genes. *Lab Invest*; 2012;92(11):1635-1647
- Christgen M, Noskowitz M, Schipper E, Christgen H, Heil C, Krech T, Länger F, Kreipe H, Lehmann U. Oncogenic PK3CA mutations in lobular breast cancer progression. *Genes Chromosomes Cancer*; 2013;52(1):69-80
- Christians A, Hartmann C, Benner A, Meyer J, von Deimling A, Weller M, Wick W, Weiler M. Prognostic value of three different methods of MGMT promoter methylation analysis in a prospective trial on newly diagnosed glioblastoma. *PLoS One*; 2012;7(3):e33449
- Clajus C, Hanke N, Gottlieb J, Stadler M, Weismüller TJ, Strassburg CP, Bröcker V, Bara C, Lehner F, Drube J, Kielstein JT, Schwarz A, Guler F, Haller H, Schiffer M. Renal Comorbidity After Solid Organ and Stem Cell Transplantation. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1691-1699
- Denkert C, Kronenwett R, Schlake W, Bohmann K, Penzel R, Weber KE, Höfler H, Lehmann U, Schirmacher P, Specht K, Rudas M, Kreipe HH, Schraml P, Schlake G, Bago-Horvath Z, Tiecke F, Varga Z, Moch H, Schmidt M, Prinzler J, Kerjaschki D, Sinn BV, Müller BM, Filipits M, Petry C, Dietel M. Decentral gene expression analysis for ER+/Her2- breast cancer: results of a proficiency testing program for the EndoPredict assay. *Virchows Arch*; 2012;460(3):251-259
- Dokic I, Hartmann C, Herold-Mende C, Regnier-Vigouroux A. Glutathione peroxidase 1 activity dictates the sensitivity of glioblastoma cells to oxidative stress. *Glia*; 2012;60(11):1785-1800
- Eggers H, Steffens S, Grosshennig A, Becker JU, Hennenlotter J, Stenzl A, Merseburger AS, Kuczyk MA, Serth J. Prognostic and diagnostic relevance of hypermethylated in cancer 1 (HIC1) CpG island methylation in renal cell carcinoma. *Int J Oncol*; 2012;40(5):1650-1658
- Eminaga O, Abbas M, Hinkelammert R, Titze U, Bettendorf O, Eltze E, Ozgur E, Semjonow A. CMDX(c)-based single source information system for simplified quality management and clinical research in prostate cancer. *BMC Med Inform Decis Mak*; 2012;12:141-6947-12-141
- Giagounidis AA, Kulasekararaj A, Germing U, Radkowski R, Haase S, Petersen P, Gohring G, Büsche G, Aul C, Mufti GJ, Platzbecker U. Long-term transfusion independence in del(5q) MDS patients who discontinued lenalidomide. *Leukemia*; 2012;26(4):855-858
- Hadem J, Bockmeyer CL, Lukasz A, Pischke S, Schneider AS, Wedemeyer H, Jonigk D, Manns MP, Kumpers P. Angiopoietin-2 in acute liver failure. *Crit Care Med*; 2012;40(5):1499-1505
- Hauck G, Jonigk D, Kreipe H, Hussein K. Simultaneous and Sequential Concurrent Myeloproliferative and Lymphoproliferative Neoplasms. *Acta Haematol*; 2012;129(3):187-196
- Hegi ME, Janzer RC, Lambiv WL, Gorlia T, Kouwenhoven MC, Hartmann C, von Deimling A, Martinet D, Besuchet Schmutz N, Diserens AC, Hamou MF, Bady P, Weller M, van den Bent MJ, Mason WP, Mirimanoff RO, Stupp R, Mokhtari K, Wesseling P, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Presence of an oligodendroglioma-like component in newly diagnosed glioblastoma identifies a pathogenetically heterogeneous subgroup and lacks prognostic value: central pathology review of the EORTC_26981/NCIC_CE.3 trial. *Acta Neuropathol*; 2012;123(6):841-852
- Hueper K, Elalfy M, Länger F, Halter R, Rodt T, Galanski M, Borlak J. PET/CT imaging of c-Myc transgenic mice identifies the genotoxic N-nitroso-diethylamine as carcinogen in a short-term cancer bioassay. *PLoS One*; 2012;7(2):e30432
- Hunecke D, Spanel R, Länger F, Nam SW, Borlak J. MYC-regulated genes involved in liver cell dysplasia identified in a transgenic model of liver cancer. *J Pathol*; 2012;228(4):520-533
- Hussein K, Percy M, McMullin MF. Clinical utility gene card for: familial erythrocytosis. *Eur J Hum Genet*; 2012;20(5):10.1038/ejhg.2011.252. Epub 2012 Jan 25
- Jonigk D, Länger F, Maegel L, Izykowski N, Rische J, Tiede C, Klein C, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H, Hussein K. Molecular and Clinicopathological Analysis of Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Smooth Muscle Tumors. *Am J Transplant*; 2012;12(7):1908-1917
- Kirsch T, Krech S, Krech T, Becker JU, Beese M, Gwinner W, Haller H, Meier M. PRKC-isoform mRNA expression in human kidney transplant protocol biopsies: is there a high-glucose-induced regulation in the diabetic state? *Acta Diabetol*; 2012;DOI: 10.1007/s00592-012-0408-z
- Knoener M, Krech T, Puls F, Lehmann U, Kreipe H, Christgen M. Limited value of KAI1/CD82 protein expression as a prognostic marker in human gastric cancer. *Dis Markers*; 2012;32(6):337-342
- Koczulla R, Jonigk D, Wolf T, Herr C, Noeske S, Klepetko W, Vogelmeier C, von Neuhoff N, Rische J, Wrenger S, Golpon H, Voswinckel R, Luisetti M, Ferrarotti I, Welte T, Janciauskiene S. Krüppel-like zinc finger proteins in end-stage COPD lungs with and without severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Orphanet J Rare Dis*; 2012;7(1):29

- Kollecker I, von Wasielewski R, Langner C, Müller JA, Spitzweg C, Kreipe H, Brabant G. Subcellular distribution of the sodium iodide symporter in benign and malignant thyroid tissues. *Thyroid*; 2012;22(5):529-535
- Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho KL, Sauerbrey A, Buderus S, Güngör T, Enninger A, Koda YK, Guariso G, Weiss B, Corbacioglu S, Socha P, Uslu N, Metin A, Wahbeh GT, Husain K, Ramadan D, Al-Herz W, Grimbacher B, Sauer M, Sykora KW, Koletzko S, Klein C. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology*; 2012;143(2):347-355
- Krech T, Scheuerer E, Geffers R, Kreipe H, Lehmann U, Christgen M. ABCB1/MDR1 contributes to the anticancer drug-resistant phenotype of IPH-926 human lobular breast cancer cells. *Cancer Lett*; 2012;315(2):153-160
- Lorenzen JM, Martino F, Scheffner I, Bröcker V, Leitolf H, Haller H, Gwinner W. Fetuin, matrix-gla protein and osteopontin in calcification of renal allografts. *PLoS One*; 2012;7(12):e52039
- Meyer-Schwesinger C, Dehde S, Sachs M, Mathey S, Arefi K, Gatzmeier S, Balabanov S, Becker JU, Thaiss F, Meyer TN. Rho-kinase inhibition prevents proteinuria in immune-complex-mediated antipodocyte nephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*; 2012;303(7):F1015-25
- Ott M, Litztenburger UM, Sahn F, Rauschenbach KJ, Tudoran R, Hartmann C, Marquez VE, von Deimling A, Wick W, Platten M. Promotion of glioblastoma cell motility by enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) is mediated by AXL receptor kinase. *PLoS One*; 2012;7(10):e47663
- Otte A, Göhring G, Steinemann D, Schlegelberger B, Groos S, Länger F, Kreipe HH, Schambach A, Neumann T, Hillemanns P, Park-Simon TW, Hass R. A tumor-derived population (SCCOHT-1) as cellular model for a small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type. *Int J Oncol*; 2012;41(2):765-775
- Pahl L, Bernatek M, Jakobi J, Tran AT, Volkman L, Buers D, Lehmann U, Karst M, Stuhmann M. Interaction of the Dopaminergic and Serotonergic Systems Significantly Influences the Risk for Multisystemic Disorder: A Controlled Pilot Study. *Genet Test Mol Biomarkers*; 2012;16(8):892-896
- Palagani V, El Khatib M, Krech T, Manns MP, Malek NP, Plentz RR. Decrease of CD44-positive cells correlates with tumor response to chemotherapy in patients with gastrointestinal cancer. *Anticancer Res*; 2012;32(5):1747-1755
- Patschan D, Hildebrandt A, Rinneburger J, Wessels JT, Patschan S, Becker JU, Henze E, Krüger A, Müller GA. The hormone melatonin stimulates renoprotective effects of „early outgrowth“ endothelial progenitor cells in acute ischemic kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*; 2012;302(10):F1305-12
- Pern F, Bogdanova N, Schürmann P, Lin M, Ay A, Länger F, Hillemanns P, Christiansen H, Park-Simon TW, Dörk T. Mutation Analysis of BRCA1, BRCA2, PALB2 and BRD7 in a Hospital-Based Series of German Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *PLoS One*; 2012;7(10):e47993
- Peters I, Eggers H, Atscheckzei F, Hennenlotter J, Waalkes S, Tränkensschuh W, Grosshennig A, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. GATA5 CpG island methylation in renal cell cancer: a potential biomarker for metastasis and disease progression. *BJU Int*; 2012;110(2 Pt B):E144-52
- Pischke S, Gösling J, Engelmann I, Schlue J, Wölk B, Jäckel E, Meyer-Heithuis C, Lehmann U, Strassburg CP, Barg-Hock H, Becker T, Manns MP, Schulz T, Wedemeyer H, Heim A. High intrahepatic HHV-6 virus loads but neither CMV nor EBV are associated with decreased graft survival after diagnosis of graft hepatitis. *J Hepatol*; 2012;56(5):1063-1069
- Pischke S, Stiefel P, Franz B, Bremer B, Suneetha PV, Heim A, Ganzenmueller T, Schlue J, Horn-Wichmann R, Raupach R, Darnedde M, Scheibner Y, Taubert R, Haverich A, Manns MP, Wedemeyer H, Bara CL. Chronic hepatitis e in heart transplant recipients. *Am J Transplant*; 2012;12(11):3128-3133
- Roessler J, Ammerpohl O, Gutwein J, Hasemeier B, Anwar SL, Kreipe HH, Lehmann U. Quantitative cross-validation and content analysis of the 450k DNA methylation array from Illumina, Inc. *BMC Res Notes*; 2012;5(1):210
- Sahn F, Koelsche C, Meyer J, Pusch S, Lindenberg K, Müller W, Herold-Mende C, von Deimling A, Hartmann C. CIC and FUBP1 mutations in oligodendrogliomas, oligoastrocytomas and astrocytomas. *Acta Neuropathol*; 2012;123(6):853-860
- Schiffer L, Henke Gendo C, Wilsdorf N, Hussein K, Pape L, Schmitt C, Haller H, Schiffer M, Klein C, Kreipe H, Maecker Kolhoff B. CXCL13 as a Novel Marker for Diagnosis and Disease Monitoring in Pediatric PTLD. *Am J Transplant*; 2012;12(6):1610-1617
- Schiffer L, Schiffer M, Merkel S, Schwarz A, Mengel M, Jürgens C, Schroeder C, Zoerner AA, Püllmann K, Bröcker V, Becker JU, Dämmrich ME, Träder J, Grosshennig A, Biertz F, Haller H, Koch A, Gwinner W. Rationale and design of the RIACT-study: a multi-center placebo controlled double blind study to test the efficacy of Rituximab in Acute Cellular tubulointerstitial rejection with B-cell infiltrates in renal Transplant patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*; 2012;13(1):199
- Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Grohennig A, Hussein K, Baumann U, Pape L, Schubert S, Wingen AM, Jack T, Koch A, Klein C, Maecker-Kolhoff B. Characteristics of Early and Late PTLD Development in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*; 2013;95(1):240-246
- Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Bröcker V, Rieck D, Framke T, Raggub L, Haller H. Factors influencing viral clearing and renal function during polyomavirus BK-associated nephropathy after renal transplantation. *Transplantation*; 2012;94(4):396-402
- Skokowa J, Klimiankou M, Klimenkova O, Lan D, Gupta K, Hussein K, Carrizosa E, Kusnetsova I, Li Z, Sustmann C, Ganser A, Zedler C,

- Kreipe HH, Burkhardt J, Grosschedl R, Welte K. Interactions among HCLS1, HAX1 and LEF-1 proteins are essential for G-CSF-triggered granulopoiesis. *Nat Med*; 2012;18(10):1550-1559
- Steffens S, Schrader AJ, Vetter G, Eggers H, Blasig H, Becker J, Kuczyk MA, Serth J. Fibronectin 1 protein expression in clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Lett*; 2012;3(4):787-790
- Steinwede K, Maus R, Bohling J, Voedisch S, Braun A, Ochs M, Schmiendl A, Länger F, Gauthier F, Roes J, Welte T, Bange FC, Niederweis M, Bühling F, Maus UA. Cathepsin G and Neutrophil Elastase Contribute to Lung-Protective Immunity against Mycobacterial Infections in Mice. *J Immunol*; 2012;188(9):4476-4487
- Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, Lengler U, Prall F, von Deimling A, Hartmann C. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure*; 2012;21(3):194-197
- Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang DA, Jones DT, Konermann C, Pfaff E, Tönjes M, Sill M, Bender S, Kool M, Zapatka M, Becker N, Zucknick M, Hielscher T, Liu XY, Fontebasso AM, Ryzhova M, Albrecht S, Jacob K, Wolter M, Ebinger M, Schuhmann MU, van Meter T, Frühwald MC, Hauch H, Pekrun A, Radlwimmer B, Niehues T, von Komerowski G, Dürken M, Kulozik AE, Madden J, Donson A, Foreman NK, Drissi R, Fouladi M, Scheurlen W, von Deimling A, Monoranu C, Roggendorf W, Herold-Mende C, Unterberg A, Kramm CM, Felsberg J, Hartmann C, Wiestler B, Wick W, Milde T, Witt O, Lindroth AM, Schwartzentruber J, Faury D, Fleming A, Zakrzewska M, Liberski PP, Zakrzewski K, Hauser P, Garami M, Klekner A, Bogner L, Morrissy S, Cavalli F, Taylor MD, van Sluis P, Koster J, Versteeg R, Volckmann R, Mikkelsen T, Aldape K, Reifenberger G, Collins VP, Majewski J, Korshunov A, Lichter P, Plass C, Jabado N, Pfister SM. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell*; 2012;22(4):425-437
- Taubert R, Pischke S, Schlue J, Wedemeyer H, Noyan F, Heim A, Lehner F, Barg-Hock H, Klempnauer J, Olek S, Manns MP, Hardtke-Wolenski M, Jäckel E. Enrichment of Regulatory T Cells in Acutely Rejected Human Liver Allografts. *Am J Transplant*; 2012;12(12):3425-3436
- van Barneveld A, Zander I, Hyde R, Länger F, Simon A, Krüger M, Ballmann M, Derichs N, Tümmler B. Immunochemical Analysis of Mutant CFTR in Lung Explants. *Cell Physiol Biochem*; 2012;30(3):587-595
- Vermeulen JF, van de Ven RA, Ercan C, van der Groep P, van der Wall E, Bult P, Christgen M, Lehmann U, Daniel J, van Diest PJ, Derksen PW. Nuclear Kaiso expression is associated with high grade and triple-negative invasive breast cancer. *PLoS One*; 2012;7(5):e37864
- Wahl K, Siegemund M, Lehner F, Vondran F, Nüssler A, Länger F, Krech T, Kontermann R, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Pfizenmaier K, Bantel H. Increased apoptosis induction in hepatocellular carcinoma by a novel tumor-targeted TRAIL fusion protein combined with bortezomib. *Hepatology*; 2013;57(2):625-636
- Warth A, Cortis J, Fink L, Fisseler-Eckhoff A, Geddert H, Hager T, Junker K, Kayser G, Kitz J, Länger F, Morresi-Hauf A, Ott G, Petersen I, Stenzinger A, Soltermann A, Ting S, Tischler V, Vollmer E, Schnabel PA, Weichert W, Pulmonary Pathology Working Group of the German Society of Pathology. Training increases concordance in classifying pulmonary adenocarcinomas according to the novel IASLC/ATS/ERS classification. *Virchows Arch*; 2012;461(2):185-193
- Wilsdorf N, Eiz-Vesper B, Henke-Gendo C, Diestelhorst J, Oschlies I, Hussein K, Pape L, Baumann U, Tonshoff B, Pohl M, Höcker B, Wingen AM, Klapper W, Kreipe H, Schulz TF, Klein C, Maecker-Kolhoff B. EBV-Specific T-Cell Immunity in Pediatric Solid Organ Graft Recipients With Posttransplantation Lymphoproliferative Disease. *Transplantation*; 2013;95(1):247-255
- Zhang R, Bures M, Höffler HK, Zinne N, Länger F, Bisdas T, Haverich A, Krüger M. TissuePatch™ as a novel synthetic sealant for repair of superficial lung defect: in vitro tests results. *Ann Surg Innov Res*; 2012;6(1):12

Übersichtsarbeiten

- Bacher U, Haferlach T, Schnittger S, Kreipe H, Kröger N. Recent advances in diagnosis, molecular pathology and therapy of chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol*; 2011;153(2):149-167
- Dämmrich M, Thomssen C, Hillemanns P, Kreipe H. Intraoperative pathologische Sofortuntersuchung in der Mammachirurgie. *Pathologie*; 2012;33(5):424-429
- Dietel M, Enk A, Lehmann A, Bauer J, Garbe C, Kellner U, Kirchner T, Jung A, Kreipe H, Merkelbach-Bruse S, Büttner R, Rüschoff J, Schlake W, Schirmacher P, Penzel R, Stadler R. BRAF-Mutationstestung beim metastasierten malignen Melanom. *Pathologie*; 2012;33(4):352-356
- Hussein K. Pathobiologie des microRNA-Systems. *Pathologie*; 2012;33(1):70-78
- Hussein K, Büsche G, Schlue J, Lehmann U, Kreipe H. Myeloproliferative Neoplasien: Histopathologische und molekularpathologische Diagnostik. *Pathologie*; 2012;33(6):508-517
- Hussein K, Granot G, Shpilberg O, Kreipe H. Clinical utility gene card for: familial polycythaemia vera. *Eur J Hum Genet*; 2012;DOI: 10.1038/ejhg.2012.216
- Ibbeken C, Becker JU, Baumgärtel MW. Nephrologische Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Lithium. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(4):143-148
- Jonigk D, Hoepfer MM, Kreipe H, Länger F. Histopathologische Aspekte der pulmonalen Hypertonie. *Pathologie*; 2012;33(3):183-191
- Kreipe H, Büsche G, Bock O, Hussein K. Myelofibrosis: molecular and cell biological aspects. *Fibrogenesis Tissue Repair*; 2012;5 Suppl 1:S21
- Schwarz A, Becker JU, Haller H. Akute tubulointerstitielle Nephritis als hypererge Reaktion der Niere. *Internist (Berl)*; 2012;53(8):934, 936-7, 939-41

Streichert T, Otto B, Lehmann U. MicroRNA expression profiling in archival tissue specimens: methods and data processing. *Mol Biotechnol*; 2012;50(2):159-169

Thunnissen E, Kerr KM, Herth FJ, Lantuejoul S, Papotti M, Rintoul RC, Rossi G, Skov BG, Weynand B, Bubendorf L, Katrien G, Johansson L, Lopez-Rios F, Ninane V, Olszewski W, Popper H, Jaume S, Schnabel P, Thiberville L, Länger F. The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer*; 2012;76(1):1-18

Tiede C, Maecker-Kolhoff B, Klein C, Kreipe H, Hussein K. Pädiatrische Onkologie: post-transplant lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD). *Päd*; 2012;18(1):23-27

Buchbeiträge, Monografien

Christgen M, Ballmaier M, Lehmann U, Kreipe H. Detection of putative cancer stem cells of the side population phenotype in human tumor cell cultures. In: *United States*; 2012. S. 201-215

Lehmann U, Albat C, Kreipe H. High-Resolution Quantitative Methylation Analysis of MicroRNA Genes Using Pyrosequencing. In: *United States*; 2012. S. 229-240

Abstracts

2012 wurden 38 Abstracts publiziert.

Promotionen

Höftmann, Julia (Dr. med.): Modulation des fibrogenen Potenzials von Fibroblasten in vitro: Bedeutung für die Pathogenese der Primären Myelofibrose?

Knöner, Maximilian Wilhelm Horst (Dr. med.): Untersuchungen zur Expression und zur prognostischen Bedeutung von KA11CD82 im Magenkarzinom.

Struckmeyer, Imke (Dr. med. dent.): Extraösärer minimalinvasiver transkanthaler lateraler Zugang zur mikrochirurgischen Exstirpation von Orbitatumoren.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Becker, J. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Kidney International*, *Journal of Pathology*, *Der Pathologe*.

Büsche, G. (PD Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Leukemia*, *Annals of Hematology*.

Christgen, M. (Dr. med., PhD): Gutachter für Fachzeitschriften: *Journal of Clinical Pathology*, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*.

Feuerhake, F. (PD Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *International Journal of Cancer*, *Annals of Hematology*; Mentor im Roche Postdoc Fellowship Program (PREDECT, EU-FP7).

Hartmann, C. (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied: *Neuro-Oncology*, *Acta Neuropathologica Communications*; Gutachter für Fachzeitschriften: *Acta Neuropathologica*, *Neuro-Oncology*, *Acta Neurochirurgica*, *Neurosurgery Review*, *Virchows Archive*,

Neuropathology and Applied Neurology, *Neurology*; Gutachter für Drittmittelgeber: Croatian Science Foundation, French National Research Agency (ANR).

Hussein, K. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *British Journal of Haematology*, *Haematologica*, *Leukaemia Research*, *Acta Haematologica*, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *European Journal of Human Genetics*, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *Cytokine*, *Bioinformatics and Biology Insights*, *Platelets*, *Transplant International*, *American Journal of Transplantation*; Gutachter für Drittmittelgeber: Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Leukemia Research Fund (UK)*.

Jonigk, D. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *The American Journal of Transplantation*, *Trends in Cardiovascular Medicine*, *Der Pathologe*, *Laboratory Investigation*, *Transplant International*.

Kreipe, H. (Prof. Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Journal of Clinical Pathology*, *Clinical Cancer Research*, *Journal of Pathology*, *Pathology - Research & Practice*, *International Journal of Cancer*, *Annals of Hematology*, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *Virchows Archive*, *Pathobiology*; Gutachter für Drittmittelgeber: Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Deutsche Krebshilfe*, *Wilhelm-Sander-Stiftung*, *National Health Service (NHS/UK)*, *Leukemia Research Fund (UK)*.

Länger, F. (Dr. med.): Gutachter für Fachzeitschriften: *Human Pathology*, *Virchows Archive*, *Annals of Hematology*.

Lehmann, U. (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für Fachzeitschriften: *American Journal of Pathology*, *BBA - Molecular Basis of Disease*, *BMC Genomics*, *Clinical Cancer Research*, *Epigenetics*, *FEBS Letters*, *Haematologica*, *Nature Protocols*, *Methods*, *Neoplasia*, *Oncogene*, *PLoS One*, *Virchows Archive*; Gutachter für Drittmittelgeber: Deutsche Forschungsgemeinschaft, *Irish Health Research Board*, *DKFZ Heidelberg*, *NWO - Netherlands Organisation for Scientific Research*, *Archimedes Foundation-Estonia*.

Institut für Rechtsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Michael Klintschar

Tel.: 0511/532-4570 • E-Mail: rechtsmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/rechtsmed

Forschungsprofil

Der Bereich Forensische Toxikologie befaßt sich unter anderem mit der Etablierung und Entwicklung neuer Analyseverfahren für toxikologisch relevante Substanzen sowie mit der Überprüfung bzw. Erweiterung erprobter Methoden der „general-unknown“-Analytik hinsichtlich ihrer Eignung für die Erfassung von neu auf dem Arzneimittelmarkt kommenden Wirkstoffen bzw. deren Metabolite aber auch von sog. neuen Designerdrogen, wie sie aktuell die Inhaltsstoffe der Spice-Räuchermischungen darstellen. Diese beinhaltet sowohl die Präanalytik als auch die Optimierung der Extraktionsverfahren.

Ein Schwerpunkt ist die Kopplung Flüssigchromatographie-Tandemmassenspektrometrie, die es ermöglicht, hochsensitive Multimethoden („target-compound“-Analysen) auf bestimmte Substanzklassen, zum Teil bei stark vereinfachter Probenvorbereitung, aufzubauen. Darüber hinaus soll durch die systematische kasuistische Aufarbeitung von Vergiftungs- bzw. Missbrauchsfällen, die für die Bewertung ähnlicher Fälle verfügbare Datenbasis, zu der insbesondere auch Organkonzentrationen gehören, verbessert und ausgebaut werden.

Zur Verbesserung des effizienten Kinderschutzes in Niedersachsen bietet das Inst. für Rechtsmedizin mit dem "Projekt Kinderschutz" niedergelassenen und klinischen Ärztinnen und Ärzten ein spezialisiertes Angebot für eine niederschwellige fachlich fundierte Beratung bei vermuteter Kindesmisshandlung und Verdacht auf sexuellen Missbrauch. In diesem Zusammenhang werden zur Erleichterung der Inanspruchnahme rechtsmedizinischen Expertenwissens in Kooperation mit der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen (KVN) rechtsmedizinische Telekonsile "Forensikon" angeboten. Daraus entspringende Leistungen und Fragestellungen werden einer gründlichen Evaluation unterzogen.

Ein Schwerpunkt der histologischen Untersuchungen der Abt. bilden Altersbestimmungen von Verletzungen und Myokardinfarkten. Die diesbezügliche wissenschaftliche Forschung unserer Abt. beschäftigt sich mit ergänzenden Aussagemöglichkeiten durch Einsatz von immunhistochemischen Methoden oder Apoptosemarkern. In Zusammenarbeit mit dem anatomischen Inst. der MHH werden außerdem postmortale Sepsismarker analysiert.

Der Bereich DNA-Analytik hat die stete Verbesserung der methodischen und biostatistischen Sicherheit gängiger und neuer DNA-Polymorphismen in der forensischen spurenkundlichen und abstammungskundlichen Anwendung als übergeordnetes Forschungsziel.

Forschungsprojekte

Postmortale Genexpressionsanalysen

Der Hauptfokus unserer Arbeiten liegt auf der Analyse der Möglichkeiten sowie der Herausforderungen quantitativer Genexpressionsanalysen an postmortalem Gewebematerial. Das Ziel ist die Etablierung einer innovativen, molekularen Methode zur Feststellung der Todesursache sowie der Todesumstände im rechtsmedizinischen Untersuchungsgut.

Die Zusammensetzung des Transkriptoms, also des mRNA-Pools innerhalb von Zellen oder Geweben, ist nicht unabänderlich, sondern unterliegt einem ständigen Wandel, wodurch eine zeitnahe zelluläre Reaktion auf interne und externe Stimuli sichergestellt wird. Folglich kann die Zusammensetzung des RNA-Pools innerhalb des Gewebes Rückschlüsse sowohl auf die konstanten zellulären Aufgaben als auch auf kurzzeitige Reize erlauben. Ein todesursächliches

Ereignis kann als extremer Reiz angesehen werden, der eine prämortale sowie supravitale Änderung der Genexpression in vielen Geweben nach sich zieht. Zudem muss davon ausgegangen werden, dass in der Phase des intermediären Lebens die Genexpression weiterhin reaktiven Änderungen unterliegen kann.

Ob die Quantifizierung spezifischer Gentranskripte ein vielversprechendes neues Werkzeug für die Todesursachenbestimmung ist, hängt nicht zuletzt davon ab, inwieweit das Transkriptom nach dem Tod stabil bleibt und die tatsächlichen relativen Mengenverhältnisse der Transkripte zum Zeitpunkt des Todes widerspiegeln.

In den vergangenen Jahren beschäftigte sich die Arbeitsgruppe vor allem mit der Frage, inwieweit Genexpressionsstudien mit der notwendigen Verlässlichkeit an postmortalem humanem Gewebe durchführbar sind. Das Ziel war dabei die Validierung einer methodischen Basis für die zukünftige Verwendung von postmortalem humanem Gewebematerial für quantitative Expressionsstudien zum Zweck der Etablierung molekularer Marker für die Todesursachenbestimmung.

Dafür wurde in einer ersten Studie festgestellt, dass eine Extraktion von RNA in ausreichender Quantität und Qualität aus Gewebeproben mit einem postmortalen Intervall von mehreren Tagen möglich scheint. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass unter Umständen auch in Formalin und Ethanol fixiertes und anschließend in Paraffin eingebettetes Material noch für Genexpressionsstudien geeignet erscheint. Weiterhin konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem postmortalen Intervall und der RNA-Qualität in postmortalen Geweben festgestellt werden, es zeigen sich dennoch starke Schwankungen in der Gesamtmenge und der Integrität von RNA aus postmortalen Geweben (Abbildung 1).

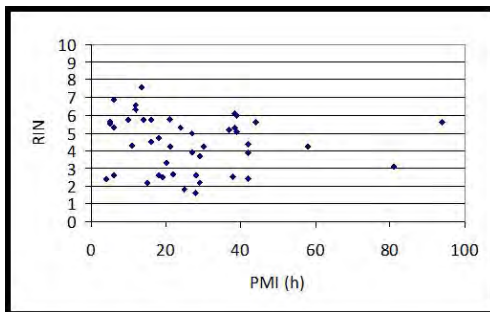


Abb. 1: Es ist keine Korrelation zwischen der RNA-Integrität (RNA integrity number, RIN) und dem postmortalen Intervall (PMI, in Stunden, h) feststellbar.

Der Einfluss verschiedener Faktoren, darunter Alter, Geschlecht und Körperstatur, aber auch Todesursache und Dauer der agonale Phase, untersucht. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang wurde zwischen der Körperstatur und der postmortalen RNA-Integrität in Skelettmuskelgewebe gezeigt (Abbildung 2).

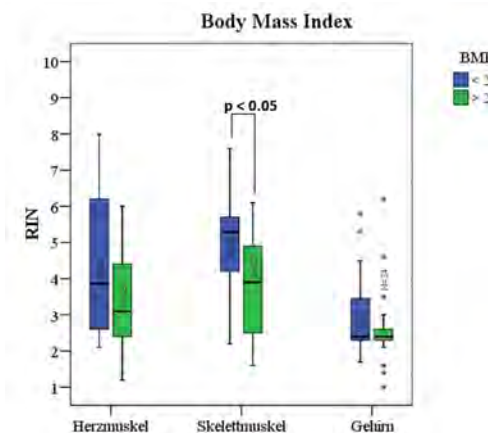


Abb. 2: In Muskelgewebe war ein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung der RIN-Werte in Abhängigkeit zur Körperstatur (angegeben als Body Mass Index, BMI) feststellbar.

Ein weiterer Schwerpunkt der bisherigen Arbeiten war die Validierung geeigneter endogener Kontrollgene für die Arbeit mit postmortalem Gewebe. Es konnten geeignete Referenzgene für Gehirn-, Herz- und Skelettmuskelgewebe identifiziert werden. Im Rahmen dieser Arbeiten zeigte sich, dass für eine verlässliche Datennormalisierung mindestens vier validierte Referenzgene notwendig sind, aus denen ein Normalisierungsfaktor berechnet werden kann. Schließlich konnte in einer Genexpressionsstudie an postmortalem Gewebe eindrücklich gezeigt werden, dass die Verwendung nicht validierter Normalisatoren zu fehlerhafter Interpretation von Rohdaten führen kann.

In zwei Teilstudien wurde untersucht, ob die Todesursache einen Einfluss auf die postmortalen Quantitäten spezifischer Transkripte hat. So wurde zunächst überprüft, ob die Instabilitäten, die sich bei einigen häufig verwendeten Referenzgenen zeigten, durch die verschiedenen Todesursachen zu erklären sind. Dabei zeigte sich, dass B2M, GAPDH, HPRT1 und TBP signifikante Unterschiede ihrer relativen Transkriptquantitäten in Herz- oder Gehirngewebe zwischen den Todesursachengruppen aufwiesen. Vor allem der Unterschied in den Transkriptmengen von B2M zwischen den Todesursachen äußeres Ersticken und plötzlicher Herztod scheinen hier von forensicher Relevanz. So zeigte sich in Herzmuskelgewebe, dass B2M -Transkripte in der Gruppe der an plötzlichem Herztod Verstorbenen in signifikant höheren relativen Konzentrationen vorhanden waren als in der Gruppe der an Ersticken Verstorbenen. Andererseits zeigte sich in Gehirngewebe eine signifikant geringere relative Menge des Transkripts in Proben von an einem Herztod Verstorbenen im Vergleich zu Proben von Individuen, die durch eine durch äußere Gewalteinwirkung hervorgerufene zentrale Dysregulation ums Leben kamen. Auch HPRT1 und TBP zeigten in der Herztod-Gruppe signifikant geringere Mengen ihrer Transkripte im Vergleich zur Gruppe der an zentraler Dysregulation Verstorbenen. Die hier genannten Gene kodieren für Proteine mit sehr unterschiedlichen Aufgaben, darunter Beteiligung an der Immunantwort, Nukleotidaufbau und Transkriptionsregulation. Dies erschwert die Suche nach einem möglichen funktionalen Zusammenhang mit einem plötzlichen Herztod. Dennoch geben die genannten Ergebnisse Anlass, die Expression der hier erwähnten Gene in einer nachfolgenden Suche nach biologischen Markern für den plötzlichen Herztod als mögliche Kandidatengene weiter zu untersuchen.

Die Transkriptmengen von GAPDH erschienen signifikant erhöht in Herzmuskelgewebe von Personen, die an einem Erstickungstod verstorben waren im Vergleich zu Personen, die an einer zentralen Dysregulation verstorben waren. Dies könnte als erster Hinweis darauf dienen, dass GAPDH bei akutem Sauerstoffstress hoch reguliert wird, wie es auch in anderen Arbeiten beschrieben worden war.

In einer weiteren Arbeit konnte der hypoxieassoziierte Anstieg der GAPDH-mRNA detaillierter untersucht und schließlich bestätigt werden. Daraus ergibt sich auch, dass GAPDH als Normalisator für Genexpressionsdaten aus hypoxischem Gewebe gänzlich ungeeignet erscheint.

Zudem konnte gezeigt werden, dass die Gene HIF1A, VEGF, SLC2A1 und GAPDH vielversprechende Kandidatengene für die Feststellung einer ausgeprägten Hypoxie während der agonalen Phase darstellen. Vor allem das Transkript von VEGF zeigte eine spezifische Hochregulation in Herzmuskelgewebe von Personen, welche an einem plötzlichen Herztod verstorben waren. Diese Hochregulierung fand sich jedoch nicht bei Personen, welche durch ein äußeres Ersticken verstorben waren (Abbildung 3).

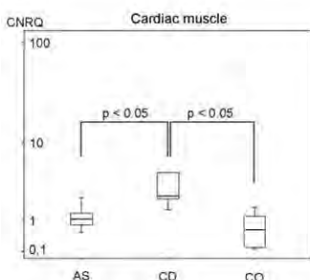


Abb. 3: Beispiel der todesursachen-abhängigen Expression von VEGF in Herzmuskelgewebe. Ein statistisch signifikanter in der relativen Transkriptmenge (CNRQ) erlaubt die Unterscheidung der Todesursachen Asphyxia (AS) und Herztod (CD; CO=Kontrollgruppe).

Damit ist vor allem dieses Gen ein interessanter Marker für zukünftige Genexpressionsstudien, da er ein Kandidatengenen für die Unterscheidung der Todesursachen plötzlicher Herztod und äußeres Ersticken darstellt.

■ Projektleitung: Vennemann, Marielle (Dr. rer.nat); Kooperationspartner: Huth, Antje (Dr. rer. nat) Eurofins Medigenomix, Ebersberg, Deutschland Watson, Nigel (PhD) Centre for Forensic Science, University of Strathclyde, Glasgow, Großbritannien; Förderung: Wissenschaftliche Gesellschaft Freiburg, University of Strathclyde

Weitere Forschungsprojekte

Projekt Kinderschutz

■ Projektleitung: Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration mit Unterstützung der Freundesgesellschaft der MHH e.V.

Netzwerk ProBeweis

■ Projektleitung: Klintschar, Michael (Prof. Dr. med.) Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.) Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH, Malik, E. (Prof. Dr. med.) Frauenklinik des Klinikums Oldenburg; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration mit Unterstützung der Freundesgesellschaft der MHH e.V.

Postmortale Quantifizierung des Hirnödems durch objektive Messung der Gewebsfeuchte von Hirngewebe

■ Projektleitung: Hagemeyer, Lars (Dr.med.); Kooperationspartner: Zimmermann, Stefan (Prof. Dr. Ing.) Inst. f. Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik, Leibniz Universität Hannover; Förderung: MHH

Immunhistochemische Studie zur Verifizierung der Distribution von Phosphodiesterase-Isoenzymen am Genitaltrakt vor dem Hintergrund der forensischen Begutachtung von Sexualdelikten

■ Projektleitung: Albrecht, Knut (PD Dr. med.) Ückert, Stefan (Prof. Dr. med) Urologie

Retrospektive Analysen von Todesfällen im Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der MHH Schwerpunkt: Iatrogene Todesfälle und Lungenembolien

■ Projektleitung: Günther, Detlef (Dr. med), Wolf-Maras, Roman

Korrelation zwischen Sequenzunterschieden in der HV3 der mt-DNA und SIDS

■ Projektleitung: Rothämel, Thomas (Dr. med.)

Nachweisverfahren zur Bestimmung „Neuer Designerdrogen“ (synthetische Cannabinoide, Piperazine, Cathinone und Amphetaminderivate)

■ Projektleitung: Teske, Jörg, (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Weller, Jens- Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Dziadosz, Marek

Retrospektive Analyse häuslicher Gewalt im Untersuchungszeitraum 2000-2009

■ Projektleitung: Todt, Melanie (Dr. med.)

Originalpublikationen

Ampanozi G, Hatch GM, Ruder TD, Flach PM, Germerott T, Thali MJ, Ebert LC. Post-mortem virtual estimation of free abdominal blood volume. Eur J Radiol; 2012;81(9):2133-2136

Atschekzei F, Hennenlotter J, Jänisch S, Grosshennig A, Tränkschuh W, Waalkes S, Peters I, Dörk T, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. SFRP1 CpG island methylation locus is asso-

ciated with renal cell cancer susceptibility and disease recurrence. Epigenetics; 2012;7(5):447-457

Bartschat S, Fieguth A, Könemann J, Schmidt A, Bode-Jänisch S. Indicators for acute hypoxia-An immunohistochemical investigation in cerebellar Purkinje-cells. Forensic Sci Int; 2012;223(1-3):165-170

Ebert LC, Ampanozi G, Ruder TD, Hatch G, Thali MJ, Germerott T. CT based volume measurement and estimation in cases of pericardial effusion. *J Forensic Leg Med*; 2012;19(3):126-131

Ettinger M, Liodakis E, Haasper C, Hurschler C, Breitmeier D, Krettek C, Jagodzinski M. Tibiale Press-fit-Fixierungen von Beugesehnen zur Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes. *Unfallchirurg*; 2012;115(9):811-816

Ettinger M, Petri M, Guenther D, Liu C, Krusche C, Liodakis E, Albrecht UV, Krettek C, Jagodzinski M. Anatomic double-bundle ACL reconstruction restricts knee extension in knees with hyperextension. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 2012;DOI: 10.1007/s00167-012-2190-4

Flach PM, Ross SG, Ampanozi G, Ebert L, Germerott T, Hatch GM, Thali MJ, Patak MA. „Drug mules“ as a radiological challenge: sensitivity and specificity in identifying internal cocaine in body packers, body pushers and body stuffers by computed tomography, plain radiography and Lodox. *Eur J Radiol*; 2012;81(10):2518-2526

Gebhart FT, Brogdon BG, Zech WD, Thali MJ, Germerott T. Gas at postmortem computed tomography - An evaluation of 73 non-putrefied trauma and non-trauma cases. *Forensic Sci Int*; 2012;222(1-3):162-169

Germerott T, Bode-Jänisch S, Thali MJ. Ergebnisse körperlicher und gynäkologischer Untersuchungen bei weiblichen Opfern sexueller Gewalt unter besonderer Berücksichtigung des Anzeigeverhaltens. *Arch Kriminol*; 2012;230(3-4):88-98

Germerott T, Flach PM, Preiss US, Ross SG, Thali MJ. Postmortem ventilation: A new method for improved detection of pulmonary pathologies in forensic imaging. *Leg Med (Tokyo)*; 2012;14(5):223-228

Germerott T, Todt M, Bode-Jänisch S, Albrecht K, Breitmeier D. Die Krematoriumsleichen-schau-Instrument zur Qualitätskontrolle der ärztlichen Leichenschau und Aufdeckung nichtnatürlicher Todesfälle? *Arch Kriminol*; 2012;230(1-2):13-23

Huth A, Vennemann B, Fracasso T, Lutz-Bonengel S, Vennemann M. Apparent versus true gene expression changes of three hypoxia-related genes in autopsy derived tissue and the importance of normalisation. *Int J Legal Med*; 2013;127(2):335-344

Klitschar M, Heimbold C. Association between a functional polymorphism in the MAOA gene and sudden infant death syndrome. *Pediatrics*; 2012;129(3):e756-61

Klitschar M, Heimbold C. No association of SIDS with two polymorphisms in genes relevant for the noradrenergic system: COMT and DBH. *Acta Paediatr*; 2012;101(10):1079-1082

Musshoff F, Hagemeier L, Kirschbaum K, Madea B. Two cases of suicide by asphyxiation due to helium and argon. *Forensic Sci Int*; 2012;223(1-3):e27-30

Nothnagel M, Szibor R, Vollrath O, Augustin C, Edelmann J, Geppert M, Alves C, Gusmao L, Vennemann M, Hou Y, Immel UD, Inturri S, Luo H, Lutz-Bonengel S, Robino C, Roewer L, Rolf B, Sanft J, Shin KJ, Sim JE, Wiegand P, Winkler C, Krawczak M, Hering S.

Collaborative genetic mapping of 12 forensic short tandem repeat (STR) loci on the human X chromosome. *Forensic Sci Int Genet*; 2012;6(6):778-784

Pfeifer CM, Klein-Unseld R, Klitschar M, Wiegand P. Comparison of different interpretation strategies for low template DNA mixtures. *Forensic Sci Int Genet*; 2012;6(6):716-722

Rein S, Hagert E, Hanisch U, Lwowski S, Fieguth A, Zwipp H. Immunohistochemical Analysis of Sensory Nerve Endings in Ankle Ligaments: A Cadaver Study. *Cells Tissues Organs*; 2013;197(1):64-76

Ross SG, Thali MJ, Bolliger S, Germerott T, Ruder TD, Flach PM. Sudden Death after Chest Pain: Feasibility of Virtual Autopsy with Postmortem CT Angiography and Biopsy. *Radiology*; 2012;264(1):250-259

Thorey F, Budde S, Ettinger M, Albrecht UV, Ezechieli M. Accessibility of extra-articular pathologies of iliopsoas tendon and bursitis of greater trochanter in hip arthroscopy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 2012;20(11):2348-2352

Wehrhahn T, Ettinger M, Petri M, Liodakis E, Hurschler C, Albrecht UV, Krettek C, Jagodzinski M. Implantatfreie tibiale Fixierung des hinteren Kreuzbandes: Entwicklung und biomechanische Testung. *Unfallchirurg*; 2012;DOI: 10.1007/s00113-012-2167-2

Übersichtsarbeiten

Wolff-Maras R, Klitschar M. Mors in tabula und früh-postoperativer Tod: Empfehlungen des Rechtsmediziners. *Chirurg*; 2012;83(7):642-645

Abstracts

2012 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Gerhold, Matthias (Dr. med.): Die Wertigkeit gerichtsmedizinischer Obduktionsgutachten für die Entscheidungsfindung von Berufsgenossenschaften und privaten Versicherungen.

Meyer, Hiltrun (Dr. med.): Klinisch-forensische Untersuchungen im Inst. für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover: eine Analyse mit Fokus auf Sexualdelikten und sexuellem Kindesmissbrauch.

Stipendium

Germerott, Tanja (Dr. med.): Habilitationsfördermittel 2012 der MHH und der Gleichstellungsbeauftragten der MHH.

Wissenschaftspreise

Klitschar, Michael (Prof. Dr. med.), Debertin, Anette S (Prof. Dr. med.), Todt, Melanie (Dr. med.): LOM in der Krankenversorgung 2012: 1. Preis Kreativität für das Projekt "Kinderschutz".

Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.) Albrecht, Urs-Vito (Dr. med.): Medizin-Management-Preis 2012: Das forensische Online-Konsil "Forensikon".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Klitschar, Michael (Prof. Dr. med.): Schatzmeister der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Wissenschaftlicher Beirat Rechtsmedizin.

Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.): Mitglied in der Deutschen Gesellschaft gegen Kindesmisshandlung und -vernachlässigung Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft „Forensisch-pädiatrische Diagnostik“ Mitglied des Leitungsgremiums der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Rechtsmedizin“.

Rothämel, Thomas (Dr. med): Mitglied der Spurenkommission der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin.

Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.): Mitglied des Arbeitskreises Alkoholkonsum und Nachtrunk der GTFCh Mitglied des Arbeitskreises Extraktion der GTFCh.

Weller, Jens Peter (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.): Mitglied des Arbeitskreises Extraktion der GTFCh.

Vennemann, Marielle (Dr. rer.nat): Mitglied des Editorial Advisory Boards des International Journal of Legal Medicine.

Todt, Melanie (Dr. med.): Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Kinderschutz in der Medizin e.V.

Germerott, Tanja (Dr. med.): Gründungsmitglied der International Society of Forensic Radiology and Imaging (ISFRI).

Hagemeyer, Lars (Dr. med.): Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für forensische Altersdiagnostik.

Institut für Zell- und Molekularpathologie

■ Direktor: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger

Tel.: 0511/532-4522 • E-Mail: schlegelberger.brigitte@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zellpathologie.html

Forschungsprofil

Seit seiner Gründung in 2001 hat sich das Institut für Zell- und Molekularpathologie zu einem renommierten tumorgenetischen Zentrum etabliert. Der Schwerpunkt des Instituts liegt dabei auf der Untersuchung genetischer Veränderungen, die zur Entstehung von sporadischen und erblichen Krebserkrankungen führen. Von zentralem wissenschaftlichem Interesse ist die Aufklärung der Mechanismen, die zur chromosomalen Instabilität in Krebserkrankungen führen. Wir möchten verstehen, wie diese Veränderungen zum Auftreten und zum Fortschreiten dieser Erkrankungen beitragen und Ansatzpunkte für neue Therapieansätze finden. Als Referenzlabor für nationale und internationale multizentrische prospektive Therapiestudien führen wir die zytogenetische und molekulare Diagnostik mit der Untersuchung von jährlich mehreren tausend Blut- und Knochenmarkproben von Leukämiepatienten durch. Das Institut für Zell- und Molekularpathologie ist in die Deutsche Krebshilfe-Konsortien „Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom“ und „Erblicher Darmkrebs“ integriert. Es werden tumorgenetische Beratungen, Diagnostik und Betreuung für eine stetig wachsende Zahl von ratsuchenden Familien mit erblichen Krebserkrankungen durchgeführt. Im Exzellenzcluster Rebirth ist unsere Aufgabe, in Kooperation mit verschiedenen Rebirth-Arbeitsgruppen, das Risiko einer malignen Entartung bei der Generierung und Propagierung von Stammzellen für das Tissue Engineering und für die Gentherapie abzuschätzen. Dazu erfolgen zytogenetische Untersuchung und Überwachung z.B. von reprogrammierten Stammzellen, in vitro- und in vivo-Modellen nach retroviralem Gentransfer, transgenen Modellen aber auch Hybriden aus Zellfusionen unterschiedlicher Spezies. Für die zytogenetischen und molekulargenetischen Untersuchungen ist im Institut ein umfangreiches methodisches Spektrum etabliert. Im Vordergrund stehen hierbei Chip-basierte Techniken wie die Array-CGH zur Identifizierung genomischer Imbalancen oder Mikroarray-Analysen, die einen genomweiten Einblick in die Regulation von Genen ermöglichen. Desweiteren stehen uns Methoden der klinischen Proteomics wie der Flüssigkeitschromatographie-gestützten Massenspektrometrie zur Untersuchung krankheitsspezifischer Proteinprofile zur Verfügung. Insbesondere zur Identifizierung chromosomaler Veränderungen in murinen Modellen stellt die Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH/mFISH) eine wichtige Technik im Institut dar, die auch in Kooperationsprojekten häufig nachgefragt werden.

Forschungsprojekte

Funktionelle Konsequenzen der durch Histondeacetylierung induzierten Alteration der microRNA Expression beim hepatozellulären Karzinom

In humanen Tumorzellen ist die Chromatinstruktur weiter genomischer Bereiche durch epigenetische Modifikation wie z.B. Histonmethylierung oder Histondeacetylierung verändert. Die Histonacetylierung ist nach CpG-Promoter- und Histon-Hypermethylierung die letzte und entscheidende epigenetische Modifikation, die für die starke Kondensation des Chromatins und das Abschalten der Transkription in der entsprechenden Chromosomenregion verantwortlich ist. Ihr wird eine fundamentale Funktion in der Regulation von Transkription und Zellproliferation zugeschrieben. Basierend auf diesen Erkenntnissen scheinen die Histondeacetylase (HDAC) eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Progression des HCC zu spielen. Dem Verlust der Acetylierung des Lys16 von Histon H4 wird eine fundamentale Funktion in der Entstehung maligner Tumoren, u.a. dem HCC, zugeschrieben (Abb. 1).

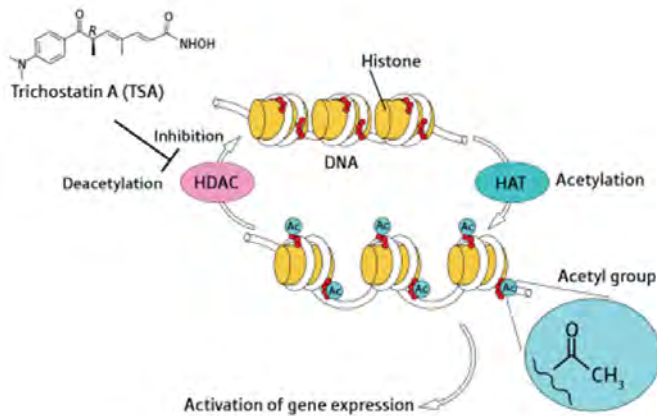


Abb. 1: Das Ausmaß der Histoneacetylierung wird durch die Aktivität von Histoneacetyltransferasen (HATs) und Histondeacetylase (HDACs) bestimmt. Die Histoneacetylierung ist mit einer offenen Chromatinstruktur und aktiver Genexpression verbunden während die Deacetylierung von Histonen eine geschlossene Chromatinstruktur und transkriptionelle Repression zur Folge hat. (verändert nach Minoru Yoshida)

In Arbeiten zum Leberzellkarzinom fanden wir mittels globaler Genexpressionsanalysen während der Progression signifikante Unterschiede in den Genexpressionsmustern. Interessanterweise waren die für mehrere Histondeacetylase kodierenden Gene HDAC1, HDAC2 und HDAC3 im hepatozellulären Karzinome (HCC) signifikant überexprimiert. Daher sollte geklärt werden, inwieweit Histondeacetylase die Proliferation und das Überleben des HCC beeinflussen und welche durch die HDAC beeinflussten microRNAs und deren Zielgene dafür verantwortlich sind. Hierfür wurden zunächst die funktionellen Konsequenzen der Überexpression der Histondeacetylase in in vitro Modellen, d.h. an vier HCC-Zelllinien (Huh7, HepG2, HLE, HLF) und zwei immortalisierten Leberzelllinien (THLE-2, THLE-3) sowie in primären hepatozellulären Karzinomen, untersucht.

Mittels des Histone-Deacetylase-Inhibitors Trichostatin A (TSA) wurden die Histondeacetylase in den sechs Zelllinien inhibiert. Parallel wurden die Gene HDAC1-3 in den zwei HCC-Zelllinien HLE und HLF durch spezifische siRNAs ausgeschaltet. Anschließend wurden nach TSA Behandlung microRNA und mRNA Mikroarray-Analysen durchgeführt, um im Vergleich der behandelten und unbehandelten Zelllinien epigenetisch deregulierte microRNAs und mRNAs zu identifizieren. In bioinformatischen Analysen der gewonnenen Expressionsdaten wurde die hsa-miR-449a (miR-449a) als möglicherweise durch Histondeacetylierung deregulierte miRNA identifiziert. miR-449a weist Bindungsstellen in der 3'-UTR der Rezeptor-Tyrosinkinase MET auf und könnte damit eine übergeordnete Funktion in der regulatorischen Kaskade ausüben. Western Blot-Analysen bestätigten eine signifikante inhibitorische Wirkung der miR-449a auf die Proteinexpressionen von MET. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Phosphorylierung des downstream Targets von MET, ERK1/2, reduziert ist (Abb. 2A). Diese Ergebnisse konnten in den zwei HCC-Zelllinien HLE und HLF nach spezifischer Inhibierung der HDAC1-3 bestätigt werden. Weiterführende funktionelle Untersuchungen ergaben für die Überexpression der miR-449a eine Verminderung der Zellproliferation und eine signifikante Apoptoseinduktion in den zwei HCC-Zelllinien HLE und Huh7. Weiterhin konnten wir zeigen, dass die miR-449a eine inhibitorische Wirkung auf die Proteinexpressionen von MET ausübt und dass die Phosphorylierung des downstream Targets von MET, ERK1/2, reduziert ist.

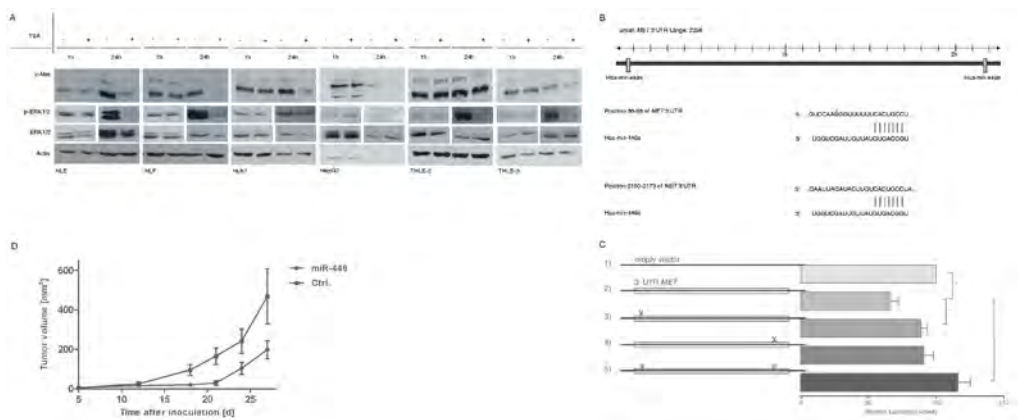


Abb. 2: (A) Western Blot von MET und p-ERK1/2 nach TSA-Behandlung. Western Blot von MET und p-ERK1/2 im Vergleich zu Aktin nach TSA-Behandlung der Zelllinien HLE, HLF, Huh7, HepG2, THLE-2 und THLE-3. Die Behandlung mit dem HDAC-Inhibitor TSA führt in den HCC-Zelllinien zu einer verringerten MET-Expression. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Phosphorylierung des downstream Targets von MET, ERK1/2, reduziert ist. (B) Bindungsstellen der miR-449a an die MET 3'UTR. Die 3'UTR von MET ist 2258bp lang und hat zwei Sequenzen (eine bei 36bp und eine bei 2150bp), die komplementär sind zu der Seed-Region der miR-449a. (C) Luciferase Reporter Assay. Analyse der Luciferase-Aktivität mittels Luciferase Glo (Promega, Mannheim, Germany) im Verhältnis zur Renilla-Aktivität, nachdem die 3'UTR hinter das Luciferase-Gen eines Reportervektors kloniert wurde und dieser mit der miR-449a kotransfiziert wurde. 1) Als Normierung wurde der Leervektor auf 100 gesetzt. 2) Luciferase-Aktivität der voll funktionsfähigen 3'UTR, 3), 4) Luciferase-Aktivität nach Mutation der einzelnen Bindungsstellen für die microRNA in der 3'UTR, 5) Luciferase-Aktivität nach Mutation beider microRNA-Bindungsstellen in Kombination. Es konnte die direkte Interaktion der miR-449a mit zwei vorhergesagten Bindungsstellen in der 3'UTR von MET bestätigt werden. (D) In einem Xenograft-Modell, bei dem miR-449a-transfizierte HCC-Zellen subkutan in Nacktmäuse injiziert wurden, konnte eine deutliche Verlangsamung des Tumorwachstums durch die miR-449a gezeigt werden.

Im nächsten Schritt wurde eine Interaktion zwischen MET und der miR-449a mittels eines Luciferase Reporter Assays positiv bestätigt (Abb. 2B,C) und weiterführend validiert.

Die Signifikanz der microRNA-Wirkung wurde anhand von Expressionsanalysen in primären Gewebeproben überprüft. Hier zeigte sich für die miR-449a eine verminderte microRNA-Expression, die mit der erhöhten MET-Expression korrelierte.

Weiterhin konnte an einem HCC Xenograft Tumor in der Maus gezeigt werden, dass die Überexpression der miR-449a zu einem verringertem Tumorwachstum führt (Abb. 2D).

Zusammenfassend lässt sich anhand der in den vorliegenden Untersuchungen gewonnenen Daten zeigen, dass die Histondeacetylierung und nachfolgend die Veränderung der microRNA Expression funktionelle Konsequenzen haben und damit die Entwicklung und Progression des HCC beeinflussen. Dieses Ergebnis trägt wesentlich zu einem besseren Verständnis der Pathogenese des hepatozellulären Karzinoms bei und eröffnet perspektivisch neue therapeutische Optionen.

■ Projektleitung: Skawran, Britta (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kühnel, Florian (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Institut für Pathologie, MHH; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Karyotypic stability of iPS and modified stem cells

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (PD Dr.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (PD Dr. Dr.), Coci, Emanuele, Modlich, Ute (Dr.), Hämmerle, Reinhard, Exp. Hämatologie; Blasczyk, Rainer (Prof. Dr.), Müller, Thomas (Dr.), Transfusionsmed.; Melk, Anette (Prof. Dr.), Päd. Nierenerkrankungen; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Zweigerdt, Robert (Dr.), Haase, Alexandra (Dr.), Wunderlich, Stephanie (Dr.), Ott, Michael (PD Dr.), Rittelmeyer, Ina, Rothe, Michael (Dr.), LEBAO; Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Wlodarski, Marcin (Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Hellström-Lindberg, Eva (Prof. Dr.), Jädersten, Martin (Dr.), Karolinska Institute, Stockholm; Nimer, Steven (Prof. Dr.), Xu, Haiming (Dr.), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY; Jacobsen, Sten Eirik (Prof. Dr.), Woll, Petter (Dr.), Oxford University, UK; Döhner, Konstanze (Prof. Dr.), Schlenk, Richard (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Ulm; Wedekind, Dirk (PD Dr.), Tierlabor; Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; McKenzie, Andrew (Prof. Dr.), Clark, Paula, MRC Cambridge, UK; Klein, Christoph (Prof. Dr.), Witzel, Maximilian (Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität, München.; Förderung: DFG Exzellenzcluster Rebirth

Genomic integrity of reprogrammed cells

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (PD Dr.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Baum, Christopher (Prof. Dr.), Kustikova, Olga (Dr.), Li, Zhixiong (PD Dr.), Schwarzer, Adrian (Dr. Dr.), Schambach, Axel (PD Dr. Dr.), Hoffmann, Dirk (Dr.), Kühle, Johannes, Modlich, Ute (Dr.), Exp. Hämatologie; Cantz, Tobias (Dr.), Eggenschwiler, Reto, Rebirth; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Zweigerdt, Robert (Dr.), LEBAO; Pahl, Heike (Prof. Dr.), Uniklinikum Freiburg; Skokowa, Julia (PD Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr.), Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese; Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Wlodarski, Marcin (Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.), Humangenetik; Kossatz-Böhlert, Uta (Dr.), Medizinische Universitätsklinik Tübingen; Götze, Katharina (PD Dr.), TU München; Wedekind, Dirk (PD Dr.), Tierlabor; Venturini, Letizia (Dr.) Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Ivics, Zoltan (Prof. Dr.), Paul-Ehrlich-Institut, Langen; Fitzgibbon, Jude (Dr.), Barts Cancer Institute, London, UK; Klein, Christoph (Prof. Dr.), LMU München; Wilkens, Ludwig (Prof. Dr.), Nordstadt-Krankenhaus Hannover; Nürnberg, Peter (Prof. Dr.), Cologne Center for Genomics (CCG); Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Kreipe, Hans (Prof. Dr.), Pathologie; Schmutzler, Rita (Prof. Dr.), Universität Köln; Schumacher, Udo (Prof. Dr.), UKE Hamburg.; Förderung: DFG Exzellenzcluster Rebirth

Synergismus genetischer und epigenetischer Dysregulation als Mechanismus in der Leukämogenese

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Modlich, Ute (Dr.), Exp. Hämatologie; Kooperationspartner: Baum, Christopher (Prof. Dr.), Exp. Hämatologie; Förderung: DFG

Telomerbiologie und genetische Instabilität in der Krankheitsprogression der chronisch myeloischen Leukämie (CML)

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (PD Dr.); Förderung: DFG

Conventional and molecular karyotyping of leukemia in bmfs

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (PD Dr.); Kooperationspartner: Skokowa, Julia (Prof. Dr.), Welte, Karl (Prof. Dr.), Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese; Förderung: BMBF

Versorgungsoptimierung bei erblicher Belastung für Brust- und Eierstockkrebs durch ergebnisorientierte Evaluation der Gendiagnostik, Risikokalkulation, Prävention und Therapie

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schmutzler, Rita (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Köln und andere Mitgliedszentren der Verbundstudiengruppe; Förderung: Deutsche Krebshilfe

A Phase III randomized, double-blind study of induction (Daunorubicin/Cytarabine) and consolidation (high dose Cytarabine) chemotherapy + Midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients < 60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML) - "Ratify"

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Göhring, Gudrun (PD Dr.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Döhner, Hartmut (Prof. Dr.), Schlenk, Richard (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Ulm; Förderung: Universität Ulm (Novartis)

A multicentre open randomized phase II study of the efficacy and safety of azacitidine alone or in combination with lenalidomide in high-risk myeloid disease (high-risk MDS and AML) with a karyotype including del(5q) (Referenzlabor)

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Göhring, Gudrun (PD Dr.); Kooperationspartner: Hellström-Lindberg, Eva (Prof. Dr.), Möllgard, Lars (Dr.), Karolinska University Hospital, Schweden; Förderung: The Nordic MDS Group, Stockholm, Schweden

Investigation of the Ets-transcription factor GA-binding protein α and its role in leukemogenesis

■ Projektleitung: Ripperger, Tim (Dr. med.), Steinemann, Doris (PD Dr.), Manukjan, Georgi (M.Sc.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.) Physiol. Chemie; Gossler, Achim (Prof. Dr.) Molekularbiologie; Förderung: Stipendien des HBRS-Programms, MHH (TR, GM)

Etablierung eines humanisierten Xenotransplantationsmodells mit RPS14-Defizienz zur Klärung der Mechanismen chromosomaler Instabilität im MDS mit Deletion 5q

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (PD Dr.), Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Lange, Thomay (Dr., Dipl.-Biochem.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (PD Dr. Dr.), Rebirth JRG Hämatopoetische Zelltherapie, Exp. Hämatologie, MHH; Krueger, Andreas (Dr.), Rebirth JRG Lymphocyte Biology, Immunologie, MHH

Telomere biology and chromosomal instability in MDS

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Göhring, Gudrun (PD Dr.), Farid, Marwa; Förderung: DAAD

Originalpublikationen

Antoniou AC, Kuchenbaecker KB, Soucy P, Beesley J, Chen X, McGuffog L, Lee A, Barrowdale D, Healey S, Sinilnikova OM, Caligo MA, Loman N, Harbst K, Lindblom A, Arver B, Rosenquist R, Karlsson P, Nathanson K, Domchek S, Rebbeck T, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Zlowowcka-Perłowska E, Osorio A, Duran M, Andres R, Benitez J, Hamann U, Hogervorst FB, van Os TA, Verhoef S, Meijers-Heijboer HE, Wijnen J, Gomez Garcia EB, Ligtenberg MJ, Kriege M, Collee JM, Ausems MG, Oosterwijk JC, Peock S, Frost D, Ellis SD, Platte R, Fineberg E, Evans DG, Laloo F, Jacobs C, Eeles R, Adlard J, Davidson R, Cole T, Cook J, Paterson J, Douglas F, Brewer C, Hodgson S, Morrison PJ, Walker L, Rogers MT, Donaldson A, Dorkins H, Godwin AK, Bove B, Stoppa-Lyonnet D, Houdayer C, Buecher B, de Pauw A, Mazoyer S, Calender A, Leone M, Bressac-de Paillerets B, Caron O, Sobol H, Frenay M, Prieur F, Ferrer SU, Mortemousque I, Buys S, Daly M, Miron A, Terry MU, Hopper JL, John EM, Southey M, Goldgar D, Singer CF, Fink-Retter A, Tea MK, Kaulich DU, Hansen TV, Nielsen FC, Barkardottir RB, Gaudet M, Kirchoff T, Joseph V, Dutra-Clarke A, Offit K, Piedmonte M, Kirk J, Cohn D, Hurteau J, Byron J, Fiorica J, Toland AE, Montagna M, Oliani C, Imyanitov E, Isaacs C, Tihomirova L, Blanco I, Lazaro C, Teule A, Valle JD, Gayther SA, Odunsi K, Gross J, Karlan BY, Olah E, Teo SH, Ganz PA, Beattie MS, Dorfling CM, van Rensburg EU, Diez O, Kwong A, Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Engel C, Meindl A, Ditsch N, Arnold N, Heidemann S, Niederacher D, Preisler-Adams S,

Gadzicki D, Varon-Mateeva R, Deissler H, Gehrig A, Sutter C, Kast K, Fiebig B, Schafer D, Caldes T, de la Hoya M, Nevanlinna H, Muranen TA, Lesperance B, Spurdle AB, Neuhausen SL, Ding YC, Wang X, Fredericksen Z, Pankratz VS, Lindor NM, Peterlongo P, Manoukian S, Peissel B, Zaffaroni D, Bonanni B, Bernard L, Dolcetti R, Papi L, Ottini L, Radice P, Greene MH, Loud JT, Andrulis IL, Ozcelik H, Mulligan AU, Glendon G, Thomassen M, Gerdes AM, Jensen UB, Skytte AB, Kruse TA, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Simard J, Easton DF, CIMBA SWE-BRCA, HEBON, EMBRACE, GEMO Collaborators Study, kConFab Investigators. Common variants at 12p11, 12q24, 9p21, 9q31.2 and in ZNF365 are associated with breast cancer risk for BRCA1 and/or BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*; 2012;14(1):R33

Buurman R, Gürlevik E, Schäffer V, Eilers M, Sandbothe M, Kreipe H, Wilkens L, Schlegelberger B, Kühnel F, Skawran B. Histone Deacetylases Activate Hepatocyte Growth Factor Signaling by Repressing MicroRNA-449 in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Gastroenterology*; 2012;143(3):811-820.e15

Couch FJ, Gaudet MM, Antoniou AC, Ramus SJ, Kuchenbaecker KB, Soucy P, Beesley J, Chen X, Wang X, Kirchoff T, McGuffog L, Barrowdale D, Lee A, Healey S, Sinilnikova OM, Andrulis IL, OCGN, Ozcelik H, Mulligan AM, Thomassen M, Gerdes AM, Jensen UB, Skytte AB, Kruse TA, Caligo MA, von Wachenfeldt A, Barbany-

- Bustinza G, Loman N, Soller M, Ehrencrona H, Karlsson P, SWE-BRCA, Nathanson KL, Rebbeck TR, Domchek SM, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Zlowocka E, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Cybulski C, Gorski B, Osorio A, Duran M, Tejada MI, Benitez J, Hamann U, Hogervorst FB, HEBON, van Os TA, van Leeuwen FE, Meijers-Heijboer HE, Wijnen J, Blok MJ, Kets M, Hoening MJ, Oldenburg RA, Ausems MG, Peock S, Frost D, Ellis SD, Platte R, Fineberg E, Evans DG, Jacobs C, Eeles RA, Adlard J, Davidson R, Eccles DM, Cole T, Cook J, Paterson J, Brewer C, Douglas F, Hodgson SV, Morrison PJ, Walker L, Porteous ME, Kennedy MJ, Side LE, EMBRACE, Bove B, Godwin AK, Stoppa-Lyonnet D, GEMO Study Collaborators, Fassy-Colcombet M, Castera L, Cornelis F, Mazoyer S, Leone M, Boutry-Kryza N, Bressac-de Paillerets B, Caron O, Pujol P, Coupier I, Delnatte C, Akloul L, Lynch HT, Snyder CL, Buys SS, Daly MB, Terry M, Chung WK, John EM, Miron A, Southey MC, Hopper JL, Goldgar DE, Singer CF, Rappaport C, Tea MK, Fink-Retter A, Hansen TV, Nielsen FC, Arason A, Vijai J, Shah S, Sarrel K, Robson ME, Piedmonte M, Phillips K, Basil J, Rubinstein WS, Boggess J, Wakeley K, Ewart-Toland A, Montagna M, Agata S, Ilyanitov EN, Isaacs C, Janavicius R, Lazaro C, Blanco I, Feliubadalo L, Brunet J, Gayther SA, Pharoah PP, Odunsi KO, Karlan BY, Walsh CS, Olah E, Teo SH, Ganz PA, Beattie MS, van Rensburg EJ, Dorfling CM, Diez O, Kwong A, Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Engel C, Meindl A, Ditsch N, Arnold N, Heidemann S, Niederacher D, Preisler-Adams S, Gadzicki D, Varon-Mateeva R, Deissler H, Gehrig A, Sutter C, Kast K, Fiebig B, Heinritz W, Caldes T, de la Hoya M, Muranen TA, Nevanlinna H, Tischkowitz MD, Spurdle AB, Neuhausen SL, Ding YC, Lindor NM, Fredericksen Z, Pankratz VS, Peterlongo P, Manoukian S, Peissel B, Zaffaroni D, Barile M, Bernard L, Viel A, Giannini G, Varesco L, Radice P, Greene MH, Mai PL, Easton DF, Chenevix-Trench G, kConFab investigators, Offit K, Simard J, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Common variants at the 19p13.1 and ZNF365 loci are associated with ER subtypes of breast cancer and ovarian cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2012;21(4):645-657
- Dick MG, Versmold B, Engel C, Meindl A, Arnold N, Varon-Mateeva R, Sutter C, Niederacher D, Deissler H, Preisler-Adams S, Kast K, Schäfer D, Gadzicki D, Heinritz W, Wappenschmidt B, Schmutzler RK. Association of death receptor 4 variant (683A > C) with ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers. *Int J Cancer*; 2012;130(6):1314-1318
- Ding YC, McGuffog L, Healey S, Friedman E, Laitman Y, Paluch-Shimon S, Kaufman B, SWE-BRCA, Liljegren A, Lindblom A, Olsson H, Kristofferson U, Stenmark-Askmalin M, Melin B, Domchek SM, Nathanson KL, Rebbeck TR, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Gronwald J, Huzarski T, Cybulski C, Byrski T, Osorio A, Cajal TR, Stavropoulou AV, Benitez J, Hamann U, HEBON, Rookus M, Aalfs CM, de Lange JL, Meijers-Heijboer HE, Oosterwijk JC, van Asperen CJ, Gomez Garcia EB, Hoogerbrugge N, Jager A, van der Luijt RB, EMBRACE, Easton DF, Peock S, Frost D, Ellis SD, Platte R, Fineberg E, Evans DG, Lalloo F, Izatt L, Eeles R, Adlard J, Davidson R, Eccles D, Cole T, Cook J, Brewer C, Tischkowitz M, Godwin AK, Pathak H, GEMO Study Collaborators, Stoppa-Lyonnet D, Sinilnikova OM, Mazoyer S, Barjhoux L, Leone M, Gauthier-Villars M, Caumontouvier V, de Pauw A, Hardouin A, Berthet P, Dreyfus H, Ferrer SF, Collonge-Rame MA, Sokolowska J, Buys S, Daly M, Miron A, Terry MB, Chung W, John EM, Southey M, Goldgar D, Singer CF, Tea MK, Gschwantler-Kaulich D, Fink-Retter A, Hansen TV, Ejertsen B, Johannsson OT, Offit K, Sarrel K, Gaudet MM, Vijai J, Robson M, Piedmonte MR, Andrews L, Cohn D, DeMars LR, DiSilvestro P, Rodriguez G, Toland AE, Montagna M, Agata S, Ilyanitov E, Isaacs C, Janavicius R, Lazaro C, Blanco I, Ramus SJ, Sucheston L, Karlan BY, Gross J, Ganz PA, Beattie MS, Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Meindl A, Arnold N, Niederacher D, Preisler-Adams S, Gadzicki D, Varon-Mateeva R, Deissler H, Gehrig A, Sutter C, Kast K, Nevanlinna H, Aittomaki K, Simard J, KConFab Investigators, Spurdle AB, Beesley J, Chen X, Tomlinson GE, Weitzel J, Garber JE, Olopade OI, Rubinstein WS, Tung N, Blum JL, Narod SA, Brummel S, Gillen DL, Lindor N, Fredericksen Z, Pankratz VS, Couch FJ, Radice P, Peterlongo P, Greene MH, Loud JT, Mai PL, Andrulis IL, Glendon G, Ozcelik H, OCGN, Gerdes AM, Thomassen M, Jensen UB, Skytte AB, Caligo MA, Lee A, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Neuhausen SL, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). A nonsynonymous polymorphism in IRS1 modifies risk of developing breast and ovarian cancers in BRCA1 and ovarian cancer in BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2012;21(8):1362-1370
- Fischer C, Engel C, Sutter C, Zachariae S, Schmutzler R, Meindl A, Heidemann S, Grimm T, Goecke TO, Debatin I, Horn D, Wieacker P, Gadzicki D, Becker K, Schäfer D, Stock F, Voigtländer T, German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. BRCA1/2 testing: uptake, phenocopies, and strategies to improve detection rates in initially negative families. *Clin Genet*; 2012;82(5):478-483
- Giagounidis AA, Kulasekararaj A, Germing U, Radkowski R, Haase S, Petersen P, Gohring G, Büsche G, Aul C, Mufti GJ, Platzbecker U. Long-term transfusion independence in del(5q) MDS patients who discontinue lenalidomide. *Leukemia*; 2012;26(4):855-858
- Grabundzija I, Wang J, Sebe A, Erdei Z, Kajdi R, Devaraj A, Steine-mann D, Suzhai K, Stein U, Cantz T, Schambach A, Baum C, Izsvak Z, Sarkadi B, Ivics Z. Sleeping Beauty transposon-based system for cellular reprogramming and targeted gene insertion in induced pluripotent stem cells. *Nucleic Acids Res*; 2013;41(3):1829-1847
- Gronbaek K, Müller-Tidow C, Perini G, Lehmann S, Bach Treppendahl M, Mills K, Plass C, Schlegelberger B, European Genomics and Epigenomics Study on MDS and AML (EuGESMA) COST Action BM0801. A critical appraisal of tools available for monitoring epigenetic changes in clinical samples from patients with myeloid malignancies. *Haematologica*; 2012;97(9):1380-1388
- Gröschel S, Schlenk RF, Engelmann J, Rockova V, Teleanu V, Kühn MW, Eiben K, Erpelinck C, Havermans M, Lübbert M, Germing U, Schmidt-Wolf IG, Beverloo HB, Schuurhuis GJ, Ossenkuppe GJ, Schlegelberger B, Verdonck LF, Vellenga E, Verhoef G, Vandenberghe P, Pabst T, Bargetzi M, Krauter J, Ganser A, Valk PJ, Löwenberg B, Döhner K, Döhner H, Delwel R. Deregulated Expression of EVI1 Defines a Poor Prognostic Subset of MLL-Rearranged Acute Myeloid Leukemias: A Study of the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group and the Dutch-Belgian-Swiss HOVON/SAKK Cooperative Group. *J Clin Oncol*; 2013;31(1):95-103

- Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, Schnitter S, Haferlach C, Göhring G, Proetel U, Kolb HJ, Krause SW, Hofmann WK, Schubert J, Einsele H, Dengler J, Hanel M, Falge C, Kanz L, Neubauer A, Kneba M, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Waller CF, Branford S, Hughes TP, Spiekermann K, Baerlocher GM, Pfirrmann M, Hasford J, Saussele S, Hochhaus A, SAKK, German CML Study Group. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*; 2012;26(9):2096-2102
- Heckl D, Schwarzer A, Haemmerle R, Steinemann D, Rudolph C, Skawran B, Knoess S, Krause J, Li Z, Schlegelberger B, Baum C, Modlich U. Lentiviral vector induced insertional haploinsufficiency of Ebf1 causes murine leukemia. *Mol Ther*; 2012;20(6):1187-1195
- Heidemann S, Fischer C, Engel C, Fischer B, Harder L, Schlegelberger B, Niederacher D, Goecke TO, Doelken SC, Dikow N, Jonat W, Morlot S, Schmutzler RC, Arnold NK. Double heterozygosity for mutations in BRCA1 and BRCA2 in German breast cancer patients: implications on test strategies and clinical management. *Breast Cancer Res Treat*; 2012;134(3):1229-1239
- Hirabayashi S, Flotho C, Moetter J, Heuser M, Hasle H, Gruhn B, Klingebiel T, Thol F, Schlegelberger B, Baumann I, Strahm B, Stary J, Locatelli F, Zecca M, Bergstraesser E, Dworzak M, van den Heuvel-Eibrink MM, De Moerloose B, Ogawa S, Niemeyer CM, Wlodarski MW, European Working Group of MDS in Childhood. Spliceosomal gene aberrations are rare, coexist with oncogenic mutations, and are unlikely to exert a driver effect in childhood MDS and JMML. *Blood*; 2012;119(11):e96-9
- Kaufmann KB, Gründer A, Hadlich T, Wehrle J, Gothwal M, Bogeska R, Seeger TS, Kayser S, Pham KB, Jutzi JS, Ganzenmüller L, Steinemann D, Schlegelberger B, Wagner JM, Jung M, Will B, Steidl U, Aumann K, Werner M, Günther T, Schüle R, Rambaldi A, Pahl HL. A novel murine model of myeloproliferative disorders generated by overexpression of the transcription factor NF-E2. *J Exp Med*; 2012;209(1):35-50
- Kayser S, Zucknick M, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Wilhelm S, Rummel M, Germing U, Götzke K, Nachbaur D, Schlegelberger B, Göhring G, Späth D, Morlok C, Teleanu V, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF, German-Austrian AML Study Group. Monosomal karyotype in adult acute myeloid leukemia: prognostic impact and outcome after different treatment strategies. *Blood*; 2012;119(2):551-558
- Khan S, Toews H, Wang JC, Arredondo J, Provias J, Göhring G, Barr RD. Acute lymphoblastic leukemia in a patient with constitutional chromosome 1pter-p36.31 duplication and 1q43-qter deletion. *J Pediatr Hematol Oncol*; 2012;34(3):217-221
- Koczulla R, Jonigk D, Wolf T, Herr C, Noeske S, Klepetko W, Vogelmeier C, von Neuhoff N, Rische J, Wrenger S, Golpon H, Voswinckel R, Luisetti M, Ferrarotti I, Welte T, Janciauskiene S. Krüppel-like zinc finger proteins in end-stage COPD lungs with and without severe alpha1-antitrypsin deficiency. *Orphanet J Rare Dis*; 2012;7(1):29
- Kustikova OS, Schwarzer A, Stahlhut M, Brugman MH, Neumann T, Yang M, Li Z, Schambach A, Heinz N, Gerdes S, Roeder I, Ha TC, Steinemann D, Schlegelberger B, Baum C. Activation of Evi1 inhibits cell cycle progression and differentiation of hematopoietic progenitor cells. *Leukemia*; 2012;DOI: 10.1038/leu.2012.355
- Lesinski DA, Heinz N, Pilat-Carotta S, Rudolph C, Jacobs R, Schlegelberger B, Klump H, Schiedlmeier B. Serum- and stromal cell-free hypoxic generation of embryonic stem cell-derived hematopoietic cells in vitro, capable of multilineage repopulation of immunocompetent mice. *Stem Cells Transl Med*; 2012;1(8):581-591
- Manukjan G, Tauscher M, Ripperger T, Schwarzer A, Schlegelberger B, Steinemann D. Induced G1 phase arrest of fast-dividing cells improves the quality of genomic profiles generated by array-CGH. *BioTechniques*; 2012;53(4):245-248
- Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, Ramus SJ, Spurdle A, Robson M, Sherman M, Mulligan AM, Couch FJ, Engel C, McGuffog L, Healey S, Sinilnikova OM, Southey MC, Terry MB, Goldgar D, O'Malley F, John EM, Janavicius R, Tihomirova L, Hansen TV, Nielsen FC, Osorio A, Stavropoulou A, Benitez J, Manoukian S, Peissel B, Barile M, Volorio S, Pasini B, Dolcetti R, Putignano AL, Ottini L, Radice P, Hamann U, Rashid MU, Hogervorst FB, Krieger M, van der Luijt RB, HEBON, Peock S, Frost D, Evans DG, Brewer C, Walker L, Rogers MT, Side LE, Houghton C, EMBRACE, Weaver J, Godwin AK, Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Meindl A, Kast K, Arnold N, Niederacher D, Sutter C, Deissler H, Gadzicki D, Preisler-Adams S, Varon-Mateeva R, Schonbuchner I, Gevensleben H, Stoppa-Lyonnet D, Belotti B, Barjhoux L, GEMO Study Collaborators, Isaacs C, Peshkin BN, Caldes T, de la Hoya M, Canadas C, Heikkinen T, Heikkila P, Aittomaki K, Blanco I, Lazaro C, Brunet J, Agnarsson BA, Arason A, Barkardottir RB, Dumont M, Simard J, Montagna M, Agata S, D'Andrea E, Yan M, Fox S, kConFab Investigators, Rebbeck TR, Rubinstein W, Tung N, Garber JE, Wang X, Fredericksen Z, Pankratz VS, Lindor NM, Szabo C, Offit K, Sakr R, Gaudet MM, Singer CF, Tea MK, Rappaport C, Mai PL, Greene MH, Sokolenko A, Imyanitov E, Toland AE, Senter L, Sweet K, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse T, Caligo M, Aretini P, Rantala J, von Wachenfeld A, Henriksson K, SWE-BRCA Collaborators, Steele L, Neuhausen SL, Nussbaum R, Beattie M, Odunsi K, Sucheston L, Gayther SA, Nathanson K, Gross J, Walsh C, Karlan B, Chenevix-Trench G, Easton DF, Antoniou AC, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2012;21(1):134-147
- Middeke JM, Beelen D, Stadler M, Göhring G, Schlegelberger B, Baumann H, Bug G, Bellos F, Mohr B, Buchholz S, Schwerdtfeger R, Martin H, Hegenbart U, Ehninger G, Bornhäuser M, Schetelig J, Cooperative German Transplant Study Group. Outcome of high-risk acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: negative impact of abn(17p) and -5/5q-. *Blood*; 2012;120(12):2521-2528
- Mulligan AM, Couch FJ, Barrowdale D, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, Ramus SJ, Robson M, Sherman M, Spurdle AB, Wappenschmidt B, Lee A, McGuffog L, Healey S, Sinilnikova OM, Janavicius R, Hansen Tv, Nielsen FC, Ejlersen B, Osorio A, Munoz-

- Repeto I, Duran M, Godino J, Pertesi M, Benitez J, Peterlongo P, Manoukian S, Peissel B, Zaffaroni D, Cattaneo E, Bonanni B, Viel A, Pasini B, Papi L, Ottini L, Savarese A, Bernard L, Radice P, Hamann U, Verheus M, Meijers-Heijboer HE, Wijnen J, Gomez Garcia EB, Nelen MR, Kets CM, Seynaeve C, Tilanus-Linthorst MM, van der Luijt RB, van Os T, Rookus M, Frost D, Jones JL, Evans DG, Lalloo F, Eeles R, Izatt L, Adlard J, Davidson R, Cook J, Donaldson A, Dorkins H, Gregory H, Eason J, Houghton C, Barwell J, Side LE, McCann E, Murray A, Peock S, Godwin AK, Schmutzler RK, Rhiem K, Engel C, Meindl A, Ruehl I, Arnold N, Niederacher D, Sutter C, Deissler H, Gadzicki D, Kast K, Preisler-Adams S, Varon-Mateeva R, Schoenbuchner I, Fiebig B, Heinritz W, Schafer D, Gevensleben H, Caux-Moncoutier V, Fassy-Colcombet M, Cornelis F, Mazoyer S, Leone M, Boutry-Kryza N, Hardouin A, Berthet P, Muller D, Fricker JP, Mortemousque I, Pujol P, Couplier I, Lebrun M, Kientz C, Longy M, Sevenet N, Stoppa-Lyonnet D, Isaacs C, Caldes T, de la Hoya M, Heikkinen T, Aittomaki K, Blanco I, Lazaro C, Barkardottir RB, Soucy P, Dumont M, Simard J, Montagna M, Tognazzo S, D'Andrea E, Fox S, Yan M, Rebbeck T, Olopade O, Weitzel JN, Lynch HT, Ganz PA, Tomlinson GE, Wang X, Fredericksen Z, Pankratz VS, Lindor NM, Szabo C, Offit K, Sakr R, Gaudet M, Bhatia J, Kauff N, Singer CF, Tea MK, Gschwanter-Kaulich D, Fink-Retter A, Mai PL, Greene MH, Imyanitov E, O'Malley FP, Ozelik H, Glendon G, Toland AE, Gerdes AM, Thomassen M, Kruse TA, Jensen UB, Skytte AB, Caligo MA, Soller M, Henriksson K, Wachenfeldt vA, Arver B, Stenmark-Askmal M, Karlsson P, Ding YC, Neuhausen SL, Beattie M, Pharoah PD, Moysich KB, Nathanson KL, Karlan BY, Gross J, John EM, Daly MB, Buys SM, Southey MC, Hopper JL, Terry MB, Chung W, Miron AF, Goldgar D, Chenevix-Trench G, Easton DF, Andrulis IL, Antoniou AC, Breast Cancer Family Registry, EMBRACE, GEMO Study Collaborators, HEBON, kConFab Investigators, Ontario Cancer Genetics Network, SWE-BCRA, CIMBA. Common breast cancer susceptibility alleles are associated with tumour subtypes in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. *Breast Cancer Res*; 2011;13(6):R110
- Nowak D, Klaumuenzer M, Hanfstein B, Mossner M, Nolte F, Nowak V, Oblaender J, Hecht A, Hütter G, Ogawa S, Kohlmann A, Haferlach C, Schlegelberger B, Braess J, Seifarth W, Fabarius A, Erben P, Saussele S, Müller MC, Reiter A, Buechner T, Weiss C, Hofmann WK, Lengfelder E. SNP array analysis of acute promyelocytic leukemia may be of prognostic relevance and identifies a potential high risk group with recurrent deletions on chromosomal subband 1q31.3. *Genes Chromosomes Cancer*; 2012;51(8):756-767
- Otte A, Göhring G, Steinemann D, Schlegelberger B, Groos S, Länger F, Kreipe HH, Schambach A, Neumann T, Hillemanns P, Park-Simon TW, Hass R. A tumor-derived population (SCCOHT-1) as cellular model for a small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type. *Int J Oncol*; 2012;41(2):765-775
- Otto N, Schulz P, Scholz A, Hauff P, Schlegelberger B, Detjen KM, Wiedenmann B. The proline TP53 variant stimulates likely lymph-angiogenesis in an orthotopic mouse model of pancreatic cancer. *Br J Cancer*; 2012;106(2):348-357
- Paschka P, Du J, Schlenk RF, Gaidzik VI, Bullinger L, Corbacioglu A, Späth D, Kayser S, Schlegelberger B, Krauter J, Ganser A, Köhne CH, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Kirchen H, Rummel M, Götze K, Horst HA, Ringhoffer M, Lübbert M, Wattad M, Salih HR, Kündgen A, Döhner H, Döhner K. Secondary genetic lesions in acute myeloid leukemia with inv(16) or t(16;16): a study of the German-Austrian AML Study Group (AMLSG). *Blood*; 2013;121(1):170-177
- Penkert J, Schlegelberger B, Steinemann D, Gadzicki D. No evidence for breast cancer susceptibility associated with variants of BRD7, a component of p53 and BRCA1 pathways. *Fam Cancer*; 2012;11(4):601-606
- Rabien A, Sanchez-Ruderisch H, Schulz P, Otto N, Wimmel A, Wiedenmann B, Detjen KM. Tumor suppressor p16INK4a controls oncogenic K-Ras function in human pancreatic cancer cells. *Cancer Sci*; 2012;103(2):169-175
- Ramus SJ, Antoniou AC, Kuchenbaecker KB, Soucy P, Beesley J, Chen X, McGuffog L, Sinilnikova OM, Healey S, Barrowdale D, Lee A, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA, Jensen UB, Skytte AB, Caligo MA, Liljegren A, Lindblom A, Olsson H, Kristofferson U, Stenmark-Askmal M, Melin B, SWE-BCRA, Domchek SM, Nathanson KL, Rebbeck TR, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Zlowocka E, Gronwald J, Huzarski T, Byrski T, Cybulski C, Toloczko-Grabarek A, Osorio A, Benitez J, Duran M, Tejada MI, Hamann U, Rookus M, van Leeuwen FE, Aalfs CM, Meijers-Heijboer HE, van Asperen CJ, van Roozendaal KE, Hoogerbrugge N, Collee JM, Kriege M, van der Luijt RB, HEBON, EMBRACE, Peock S, Frost D, Ellis SD, Platte R, Fineberg E, Evans DG, Lalloo F, Jacobs C, Eeles R, Adlard J, Davidson R, Eccles D, Cole T, Cook J, Paterson J, Douglas F, Brewer C, Hodgson S, Morrison PJ, Walker L, Porteous ME, Kennedy MJ, Pathak H, Godwin AK, Stoppa-Lyonnet D, Caux-Moncoutier V, de Pauw A, Gauthier-Villars M, Mazoyer S, Leone M, Calender A, Lasset C, Bonadona V, Hardouin A, Berthet P, Bignon YJ, Uhrhammer N, Faivre L, Loustalot C, GEMO, Buys S, Daly M, Miron A, Terry MB, Chung WK, John EM, Southey M, Goldgar D, Singer CF, Tea MK, Pfeiler G, Fink-Retter A, Hansen Tv, Ejertsen B, Johannsson OT, Offit K, Kirchoff T, Gaudet MM, Vijai J, Robson M, Piedmonte M, Phillips KA, Van Le L, Hoffman JS, Ewart Toland A, Montagna M, Tognazzo S, Imyanitov E, Issacs C, Janavicius R, Lazaro C, Blanco I, Tornero E, Navarro M, Moysich KB, Karlan BY, Gross J, Olah E, Vaszko T, Teo SH, Ganz PA, Beattie MS, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Diez O, Kwong A, Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Engel C, Meindl A, Ditsch N, Arnold N, Heidemann S, Niederacher D, Preisler-Adams S, Gadzicki D, Varon-Mateeva R, Deissler H, Gehrig A, Sutter C, Kast K, Fiebig B, Schafer D, Caldes T, de la Hoya M, Nevanlinna H, Aittomaki K, Plante M, Spurdle AB, kConFab, Neuhausen SL, Ding YC, Wang X, Lindor N, Fredericksen Z, Pankratz VS, Peterlongo P, Manoukian S, Peissel B, Zaffaroni D, Bonanni B, Bernard L, Dolcetti R, Papi L, Ottini L, Radice P, Greene MH, Mai PL, Andrulis IL, Glendon G, Ozelik H, OCGN, Pharoah PD, Gayther SA, Simard J, Easton DF, Couch FJ, Chenevix-Trench G, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Ovarian cancer susceptibility alleles and risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Hum Mutat*; 2012;33(4):690-702
- Reinart N, Nguyen PH, Boucas J, Rosen N, Kvasnicka HM, Heukamp L, Rudolph C, Ristovska V, Velmans T, Mueller C, Reiners KS, Pogge von Strandmann E, Krause G, Montesinos-Rongen M,

- Schlegelberger B, Herling M, Hallek M, Fingerle-Rowson G. Delayed development of chronic lymphocytic leukemia in the absence of macrophage migration inhibitory factor. *Blood*; 2013;121(5):812-821
- Rhiem K, Engel C, Graeser M, Zachariae S, Kast K, Kiechle M, Ditsch N, Janni W, Mundhenke C, Golatta M, Varga D, Preisler-Adams S, Heinrich T, Bick U, Gadzicki D, Briest S, Meindl A, Schmutzler RK. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*; 2012;14(6):R156
- Rücker FG, Russ AC, Cocciardi S, Kett H, Schlenk RF, Botzenhardt U, Langer C, Krauter J, Fröhling S, Schlegelberger B, Ganser A, Lichter P, Zenz T, Döhner H, Döhner K, Bullinger L. Altered miRNA and gene expression in acute myeloid leukemia with complex karyotype identify networks of prognostic relevance. *Leukemia*; 2013;27(2):353-361
- Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Kayser S, Teleanu V, Kett H, Habdank M, Kugler CM, Holzmann K, Gaidzik VI, Paschka P, Held G, von Lilienfeld-Toal M, Lübbert M, Fröhling S, Zenz T, Krauter J, Schlegelberger B, Ganser A, Lichter P, Döhner K, Döhner H. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*; 2012;119(9):2114-2121
- Santag S, Jäger W, Karsten CB, Kati S, Pietrek M, Steinemann D, Sarek G, Ojala PM, Schulz TF. Recruitment of the tumour suppressor protein p73 by Kaposi's Sarcoma Herpesvirus latent nuclear antigen contributes to the survival of primary effusion lymphoma cells. *Oncogene*; 2012;DOI: 10.1038/onc.2012.385
- Schlegelberger B. Deciphering familial leukemia. *Public Service Review: European Science and Technology*; 2012;(14)136-137
- Schumacher U, Nehmann N, Adam E, Mukthar D, Slotki IN, Horny HP, Flens MJ, Schlegelberger B, Steinemann D. MDR-1-overexpression in HT 29 colon cancer cells grown in SCID mice. *Acta Histochem*; 2012;114(6):594-602
- Serra A, Eirich K, Winkler AK, Mrasek K, Göhring G, Barbi G, Cario H, Schlegelberger B, Pokora B, Liehr T, Leriche C, Henne-Bruns D, Barth TF, Schindler D. Shared Copy Number Variation in Simultaneous Nephroblastoma and Neuroblastoma due to Fanconi Anemia. *Mol Syndromol*; 2012;3(3):120-130
- Spurdle AB, Whiley PJ, Thompson B, Feng B, Healey S, Brown MA, Pettigrew C, kConFab, Van Asperen CJ, Ausems MG, Kattentidt-Mouravieva AA, van den Ouweland AM, Dutch Belgium UV Consortium, Lindblom A, Pigg MH, Schmutzler RK, Engel C, Meindl A, German Consortium of Hereditary Breast and Ovarian Cancer, Caputo S, Sinilnikova OM, Lidereau R, French COVAR group collaborators, Couch FJ, Guidugli L, Hansen Tv, Thomassen M, Eccles DM, Tucker K, Benitez J, Domchek SM, Toland AE, Van Rensburg EJ, Wappenschmidt B, Borg A, Vreeswijk MP, Goldgar DE, ENIGMA Consortium. BRCA1 R1699Q variant displaying ambiguous functional abrogation confers intermediate breast and ovarian cancer risk. *J Med Genet*; 2012;49(8):525-532
- Thol F, Kade S, Schlarmann C, Löffeld P, Morgan M, Krauter J, Wlodarski MW, Kölling B, Wichmann M, Görlich K, Göhring G, Bug G, Ottmann O, Niemeyer CM, Hofmann WK, Schlegelberger B, Ganser A, Heuser M. Frequency and prognostic impact of mutations in SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Blood*; 2012;119(15):3578-3584
- Thol F, Kölling B, Damm F, Reinhardt K, Klusmann JH, Reinhardt D, von Neuhoff N, Brugman MH, Schlegelberger B, Suerbaum S, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Next-generation sequencing for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia patients with FLT3-ITD or NPM1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer*; 2012;51(7):689-695
- Thol F, Kölling B, Hollink IH, Damm F, van den Heuvel-Eibrink MM, Michel Zwaan C, Bug G, Ottmann O, Wagner K, Morgan M, Hofmann WK, Göhring G, Schlegelberger B, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Analysis of NUP98/NSD1 translocations in adult AML and MDS patients. *Leukemia*; 2013;27(3):750-754
- Thol F, Winschel C, Sonntag AK, Damm F, Wagner K, Chaturvedi A, Göhring G, Schlegelberger B, Lübbert M, Fiedler W, Kirchner H, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Prognostic significance of expression levels of stem cell regulators MS1 and NUMB in acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*; 2013;92(3):315-323
- Thol F, Yun H, Sonntag AK, Damm F, Weissinger EM, Krauter J, Wagner K, Morgan M, Wichmann M, Göhring G, Bug G, Ottmann O, Hofmann WK, Schambach A, Schlegelberger B, Haferlach T, Bowen D, Mills K, Ganser A, Heuser M. Prognostic significance of combined MN1, ERG, BAALC, and EVI1 (MEBE) expression in patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*; 2012;91(8):1221-1233
- von Neuhoff N, Oumeraci T, Wolf T, Kollewe K, Beverunge P, Neumann B, Brors B, Bufler J, Wurster U, Schlegelberger B, Dengler R, Zapotka M, Petri S. Monitoring CSF proteome alterations in amyotrophic lateral sclerosis: obstacles and perspectives in translating a novel marker panel to the clinic. *PLoS One*; 2012;7(9):e44401
- Wiedemann A, Hemmer K, Bernemann I, Göhring G, Pogozykh O, Figueiredo C, Glage S, Schambach A, Schwamborn JC, Blasczyk R, Müller T. Induced Pluripotent Stem Cells Generated from Adult Bone Marrow-Derived Cells of the Nonhuman Primate (*Callithrix jacchus*) Using a Novel Quad-Cistronic and Excisable Lentiviral Vector. *Cell Reprogram*; 2012;14(6):485-496
- Wolf S, Rudolph C, Morgan M, Büsche G, Salguero G, Strieppeck R, Schlegelberger B, Baum C, Modlich U. Selection for Evi1 activation in myelomonocytic leukemia induced by hyperactive signaling through wild-type NRas. *Oncogene*; 2012;DOI: 10.1038/onc.2012.329
- Wunderlich S, Haase A, Merkert S, Beier J, Schwanke K, Schambach A, Glage S, Göhring G, Curnow EC, Martin U. Induction of pluripotent stem cells from a cynomolgus monkey using a polycistronic simian immunodeficiency virus-based vector, differentiation toward functional cardiomyocytes, and generation of stably expressing reporter lines. *Cell Reprogram*; 2012;14(6):471-484
- Xu H, Menendez S, Schlegelberger B, Bae N, Aplan PD, Göhring G, Deblasio TR, Nimer SD. Loss of p53 accelerates the complications

of myelodysplastic syndrome in a NUP98-HOXD13-driven mouse model. *Blood*; 2012;120(15):3089-3097

Übersichtsarbeiten

Leutloff S, Holtkamp U, Schlegelberger B. Kinderwunsch und Krebskrankung: Überlegungen aus Arzt- und Patientensicht. *Onkologe*; 2012;18(4):351-354

Leutloff S, Schlegelberger B, Holtkamp U. Kinderwunsch und Krebskrankung: Überlegungen aus Arzt- und Patientensicht. *best practice onkologie*; 2012;7(5):18-24

Ripperger T, Schlegelberger B, Steinemann D. Mosaiktrisomie 8p11.21q11.21 als Prädisposition für myeloische Leukämien. *Medizinische Genetik*; 2012;24(1):33-39

Buchbeiträge, Monografien

Holthausen-Markou S, Steiner P. Umgang mit positiven Testresultaten. In: Bürki N, Hürlimann DC, Baumann-Hölzle R, Müller H Familiärer Brustkrebs: Diagnose, Beratung, Therapie und Langzeitbetreuung. Zürich: Schulthess, 2012. S. 151-161 (Verlagsforum Gesundheitswesen)

Abstracts

2012 wurden 38 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Beger; Carmela (PD Dr. med.): Regulation von BRCA1 und weiteren Faktoren wichtiger Signalwege beim Mamma- und Pankreaskarzinom.

von Neuhoﬀ; Nils (PD Dr. rer. nat.): Massenspektrometrische Mustererkennung zur Verbesserung der molekularpathologischen Diagnostik.

Promotionen

Krüger, Tillman Horst Werner (Dr. med.): Der Einsatz der ISTR-Technologie als Markersystem humaner Genanalysen.

Leutloff, Sandra (Dr. med.): Phänotypisierung von DPP4 (CD26)-defizienten Ratten.

Salendo, Junius (Dr. med.): Genetic instability of lymphomas in an Atm-deficient E[my]-myc mouse model, an oligoarray CGH approach.

Thomay, Kathrin (Dr. rer. nat. Dipl.-Biochem.): Telomere shortening and chromosomal instability inducing malignant transformation of hematopoietic stem cells.

Wallaschek, Hannah (Dr. med.): Epigenetische Regulation und funktionelle Auswirkungen der microRNA miR-129 beim hepatozellulären Karzinom.

Wolf, Thomas (Dr. rer. nat.): Molecular bronchiolitis obliterans syndrome risk monitoring: a systems-based approach.

Master

Knaack, Hendrike (M.Sc. Biomedizin): Acetylierungsanalysen beim hepatozellulären Karzinom (HCC).

Sandbothe Maria (M.Sc. Biomedizin): Überexpression der Histondeacetylasen HDAC1, HDAC2 und HDAC3 in der Hepatozyten-Zelllinie THLE-2.

Wissenschaftspreise

von Neuhoﬀ, Nils (PD Dr.): Lehrpreis Medizin 2012 der MHH 1. Studienjahr, 2. Platz

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.): Mitglied des Beirats und des Fachausschusses „Klinische Forschung und Klinik-nahe Grundlagenforschung“ der Deutschen Krebshilfe; Mitglied des Scientific Advisory Board (SAB) des National Center for Tumor Diseases (NCT); Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft, von Sonderforschungsbereichen, BMBF, DKFZ, Medizinstrukturkommission 2012 Baden-Württemberg, und von internationalen Wissenschaftsorganisationen (Fonds de la Recherche Scientifique - FNRS, Karolinska Institut, Leukaemia Research Fund, Kay Kendall Leukaemia Fund); Mitglied der Kongresskomitee der Gesellschaft für Humangenetik, European Hematology Association, und Mildred Scheel Cancer Conference; Gutachter für die Fachzeitschriften: *Annals of Hematology* (Advisory Board), *Blood*, *Haematology*, *Genes Chromosomes Cancer*, *Haematologica* (Associate Editor), *Leukemia & Lymphoma*, *Leukemia Research*, *Der Onkologe* (Beirat), *Medizinische Genetik*, *PLoS ONE*. Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD-Programme der MHH; Mitglied des Management Committee der COST Action BM0801: Translating genomic and epigenetic studies of MDS and AML (EuGESMA); Gutachter für Abstracts der European Hematology Association und der American Society of Hematology.

Göhring, Gudrun (PD Dr.): Gutachter für die Fachzeitschriften: *Annals of Hematology*, *European Journal of Haematology*, *Genes Chromosomes Cancer*, *Haematologica*, *Leukemia*, *Leukemia Research*.

Steinemann, Doris (PD Dr.): Gutachter für die Deutsche Krebshilfe und für die Fachzeitschriften: *Cancer Research*, *Haematologica*, *Leukemia Research*.

von Neuhoﬀ, Nils (PD Dr.): Gutachter für das Health Research Board GB, und die Parkinson's Disease Society, und für die Fachzeitschriften: *International Journal of Molecular Science*, *Molecular Biology Reports*.

Institut für Arbeitsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Renate Wrbitzky

Tel.: 0511/532-9330 • E-Mail: wrbitzky.renate@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/210.html

Forschungsprofil

Das Inst. für Arbeitsmedizin befasst sich mit aktuellen Themen der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie, insbesondere mit der Entwicklung und Anwendung von Biomonitoring- und Luftmessverfahren zur Etablierung bzw. Überwachung arbeitsmedizinischer Grenzwerte. Besondere Schwerpunkte sind die Bestimmung von Proteinaddukten krebserzeugender Stoffe als Langzeit-Dosismarker sowie die Untersuchung organischer Verbindungen, wie z. B. bestimmte Organophosphate und bromierte Phenole. Weiterhin werden aktuelle arbeitsmedizinisch-klinische Fragestellungen bearbeitet, z.B. zum Schnittstellenmanagement zwischen Arbeits- und Rehabilitationsmedizin und zur Gesunderhaltung von Mitarbeitern vor dem Hintergrund des demographischen Wandels in der Arbeitswelt.

Forschungsprojekte

Untersuchungen zum Vorkommen von Mono- und Diortho-Trikresylphosphaten (TKP) in der Innenraumlufth von Flugzeugen

Einleitung

Gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei fliegendem Personal sowie Passagieren, deren Ursache im Wesentlichen durch den Eintrag von Gefahrstoffen aus dem Bereich der Triebwerke in das Flugzeuginnere angenommen wird, sind in der wissenschaftlichen Literatur als auch in den Medien beschrieben worden. Einzelne oder auch die Summe zahlreicher Symptome werden unter den Begriffen „Aerotoxisches Syndrom“ oder auch „sick airplane syndrom“ zusammengefasst. Es handelt sich hierbei nicht um ein anerkanntes Krankheitsbild. Viele dieser Symptome werden auch bei anderen innenraumassoziierten Beschwerdebildern, wie dem „sick building syndrom“, der „building related illness“ und der „multiple chemical sensibility“ beschrieben. Allerdings wird im Zusammenhang mit kontaminierter Flugzeugkabinenluft vor allem eine neurotoxische Wirkung vermutet, die auf die Einwirkung esterasehemmender Organophosphate, vor allem TKP, zurückgeführt wird. Bei dieser Substanzgruppe von 10 möglichen Isomeren kommt den ortho-Abkömmlingen eine besondere Bedeutung zu. Die Bildung des Metaboliten o-Tolyl-Saligenin-Phosphat (CBDP) führt nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu einer verzögerten Neuropathie (Organophosphate Induces Delayed Neuropathy, kurz OPIDN), wobei die Latenzzeit zwischen Exposition und Wirkungseintritt zwischen mehreren Tagen und Wochen betragen kann. Die meta- und para-Isomere zeigen diese Wirkung nicht. Auch eine, wie bei den ortho-Isomeren bekannte Hemmung der Acetylcholinesterase, wird bei diesen Stoffen im Tierexperiment nicht beschrieben.

Subjektiv sehr unterschiedlich wahrgenommene Gerüche oder visuelle Eindrücke werden häufig mit dem Eintrag gefährlicher Stoffe in die Druckkabine eines Flugzeuges verknüpft. Es ist von sogenannten „fume events“, „smell events“, manchmal konkreter „oil smell events“, die Rede. „Fume events“ werden als Ereignisse beschrieben, bei denen Aerosole in die Kabinenluft gelangen. Es kann sich hierbei um Nebel oder Rauche handeln, deren Ursprung unterschiedlichsten Quellen zugeordnet werden kann. Eine mögliche Quelle ist der Eintrag von Turbinenöl und seinen Inhaltsstoffe sowie Dekompositionsprodukte im Falle thermischer Überbeanspruchung des Öls über das Belüftungssystem und somit auch in die Druckkabine. Hierbei steht die Emission von Additiven aus dem Öl, vorrangig von Trikresylphosphaten (TKP,

engl. TCP), in die Cockpit- bzw. Kabinenluft im Vordergrund. Zum Einen wird von punktuellen Emissionen im Rahmen von technischen Störungen am Triebwerk ausgegangen, zum Anderen wird auch ein kontinuierlicher Eintrag vermutet.

In verschiedenen Studien wurden Messungen zur Raumluftkonzentration von TKP und anderen Substanzen im Flugbetrieb beschrieben. Die Konzentrationen an TKP in der Luft bewegen sich im Bereich von wenigen Nanogramm/m³ bis hin zu wenigen Mikrogramm/m³. Keine dieser Studien gibt Auskunft über das vollständige Isomerenspektrum der untersuchten TKP. Daher ist die Bestimmung der Isomerenverteilung des TKP in der Innenraumluft von Flugzeugen als auch in Turbinenöl aus toxikologischer Sicht interessant.

Methode

a) Synthese und Identifizierung der TKP-Isomere

Alle 10 Isomere des TKP sind nicht kommerziell erhältlich und wurden im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert und analysiert. Anschließend wurden die aus Flugzeugen entnommenen Luftproben und zwei Turbinenöle auf das Isomerenmuster hin untersucht. Kresole (o-, m-, p-Methylphenol) reagieren bei Raumtemperatur spontan mit Phosphoroxchlorid zu den entsprechenden Trikresylphosphaten (Abbildung 1). Durch die Umsetzung verschiedener stöchiometrischer Verhältnisse der vorgelegten Kresolisomere lassen sich alle 10 TKP-Isomere einzeln bzw. in Isomerengruppen darstellen. Zur Absorption des bei der Umsetzung freigesetzten Chlorwasserstoffs wird Natriumhydroxid zugegeben.

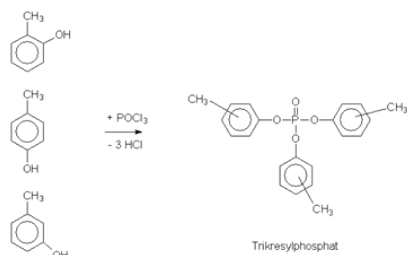


Abb. 1: Trikresylphosphatdarstellung mit Phosphoroxchlorid

Die gaschromatographische Trennung der Trikresylphosphate wurde an einer mittelpolaren Trennphase optimiert. Die Identifizierung erfolgte durch Abgleich der Retentionszeiten mit Standardsubstanzen sowie mittels Literaturvergleich der Fullscan-Massenspektren. Als Referenzsubstanzen standen o,o,o-TKP (CAS-Nr.: 78-30-8), m,m,m-TKP (CAS-Nr.: 563-04-2), p,p,p-TKP (CAS-Nr.:78-32-0) sowie ein TKP-Isomerengemisch aus allen m- und p-Isomeren (CAS-Nr.: 1330-78-5) von Acros Organics, Belgien zur Verfügung. Als interner Standard für die Raumluftuntersuchungen wurde d15-Triphenylphosphat (Cambridge Isotope Laboratories) eingesetzt.

b) Untersuchung von Luftproben aus Verkehrsflugzeugen

Die zur Probenahme und Analytik von phosphororganischen Verbindungen (POV) in der Raumluft am Inst. für Arbeitsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelte Methode entspricht den Anforderungen normativer Regelungen und wurde durch ein anderes Inst. experimentell geprüft und für geeignet befunden. Die erweiterte Messunsicherheit des Verfahrens liegt bei 30 %.

Die Probenahmezeiten lagen zwischen ca. 0,25 (Startphasen und Bodenbewegungen des Flugzeuges) und 5 h (Gesamtflug). Dies entsprach Probeluftvolumina von 30 bis 520 Litern, bezogen auf Normbedingungen (1013 hPa, 293 K). Insgesamt wurden 117 Luftproben aus 30 Flügen gewonnen. Die für die Bestimmung der POV-Konzentrationen in der Luft wichtigen Parameter (Probeluftvolumen, Temperatur, Luftdruck, relative Luftfeuchte) wurden erfasst. Zur Proben-

aufbereitung wurden die Proben Soxhlet-Extraktionsapparatur mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend erfolgten die Analysen mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie (GC-MS) im Single Ion Monitoring Modus (SIM).

c) Untersuchung von Turbinenölproben

Untersucht wurde Jet Oil II in frischer und gebrauchter (Entnahme bei der Wartung) Form. Je ca. 1 g Öl und 100 µl der Internen Standard-Lösung wurden in einem 10-mL-Messkolben mit Toluol/Ethylacetat (1:1 v/v) gelöst. Diese Lösungen wurden direkt analysiert.

Ergebnisse

Reaktionsmischungen aus den drei Kresolen führten zu den Produkten o,o,o-; m,m,m-; p,p,p-; o,o,p-; o,p,p-; o,o,m-; o,m,m-; o,m,p-; m,m,p- und m,p,p-TKP. Die chromatographische Trennung war bis auf die Koelution von o,o,p- und o,m,m-TKP vollständig (Abbildung 2). Die Differenzierung der ortho-Isomere von den anderen TKP gelang durch den Vergleich der Retentionszeiten sowie der Intensitäten der Massenfragmente m/z 368 und 165. Beispielhaft sind in den Abbildungen 3 und 4 die 70 eV-EI-Massenspektren von T-m-KP und T-o-KP dargestellt. Alle ortho-Isomere weisen als Basispeak die Masse 165 auf; bei allen meta- und para-Isomeren ist der Molpeak 368 am intensivsten. Als weiteres Unterscheidungskriterium zur Identifizierung kann das Fragment m/z 243 angesehen werden, das bei ortho-Kongeneren praktisch nicht vorkommt. (Abbildung 3+4)

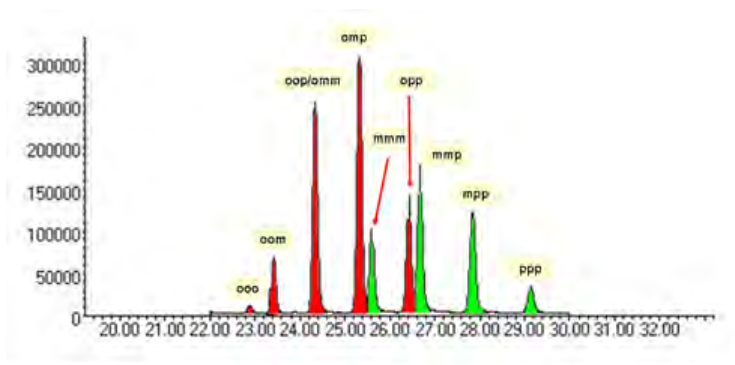


Abb. 2: SIM-Chromatogramm der Isomere des Trikresylphosphates

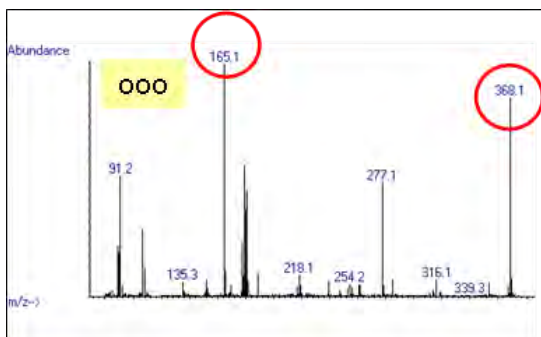


Abb. 3: Abb. 3: EI-Spektrum (70 eV) von ToKP

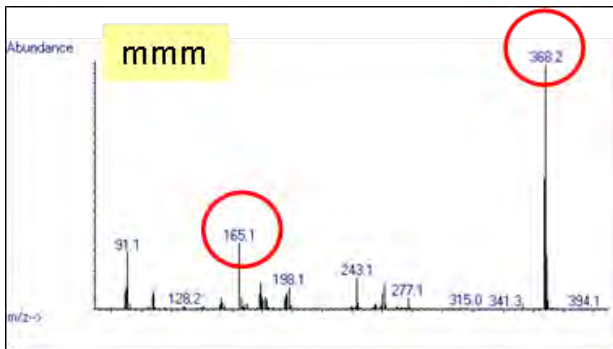


Abb. 4: EI-Spektrum (70 eV) von TmKP

T-o-KP wurde in nur ca. 15 % aller Luftproben überwiegend im Bereich der Nachweisgrenze identifiziert. Als Maximalwert wurde $0,065 \mu\text{g}/\text{m}^3$ T-o-KP ermittelt. Monoortho- und Diortho-TKP wurde in keiner Luftprobe nachgewiesen. In den beiden untersuchten Ölen wurden keine ortho-TKP nachgewiesen.

Diskussion

Nach der Synthese der 10 Isomere des TKP konnten diese bis auf die Koelution von zwei o-TKP chromatographisch getrennt und massenspektrometrisch identifiziert werden. Somit ermöglicht die Methode die Identifizierung der ortho-Trikresylphosphatisomere mit einer semiquantitativen Abschätzung der Konzentration dieser Stoffe in der Innenraumluft von Flugzeugen. Für ToKP konnte eine probenvolumenabhängige Nachweisgrenze (NWG) von $2 \text{ ng}/\text{m}^3$ bis ca. $60 \text{ ng}/\text{m}^3$ ermittelt werden. Da Aufgrund des nahezu identischen Fragmentierungsverhaltens von einer im Niveau gleichartigen Ansprechempfindlichkeit aller ortho-Isomere ausgegangen werden kann, wurde für die anderen o-TKP eine vergleichbare Messemmpfindlichkeit angenommen. Infolgedessen ist bezüglich dieser Komponenten von einer ähnlich geringen, im konkreten Fall nicht nachweisbaren Belastung der Raumluft auszugehen.

Der Median für ToKP betrug $3 \text{ ng}/\text{m}^3$, der Mittelwert $8 \text{ ng}/\text{m}^3$, die Spannweite lag zwischen $1 \text{ ng}/\text{m}^3$ (halbe NWG) bis $65 \text{ ng}/\text{m}^3$ ($n = 117$).

Zur Bewertung der Arbeitsplatzatmosphäre liegen zu den hier untersuchten Stoffen keine rechtsverbindlichen nationalen Grenzwerte (AGW) oder MAK-Werte vor. In den USA (ACGIH) und in Großbritannien (HSE) wird jeweils ein Arbeitsplatzgrenzwert (threshold limit value, TLV) von $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ für ToKP genannt. Das entspricht $100.000 \text{ ng}/\text{m}^3$. Dieser Wert wird um ein Vielfaches unterschritten. Ob im Rahmen von bestimmten Betriebsstörungen der Flugzeuge, bei denen Triebwerksölbestandteile mit der sogenannten Zapfluft in das Lüftungssystem und somit in das Cockpit und die Kabine gelangen können, höhere Konzentrationen an o-TKP auftreten, hängt in erster Linie von deren Konzentration im Turbinenöl ab. Aufgrund der Erkenntnisse eigener, aktueller Untersuchungen von Triebwerksöl ist dies nicht zu erwarten. In zwei Stichproben (gebrauchtes und frisches Öl) von Mobil Jet Oil II wurden keine o-TKP mit einer NWG von $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ nachgewiesen. Insgesamt legen alle bislang generierten Messdaten die Vermutung nahe, dass die Trikresylphosphate nicht verantwortlich für die beobachteten Gesundheitsbeschwerden sind. Welche anderen Stoffe und/oder weitere Einflussfaktoren ursächlich im Zusammenhang mit den beschriebenen Gesundheitsstörungen stehen, ist weiterhin unklar.

- Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Förderung: Drittmittel der Industrie

Weitere Forschungsprojekte

Demografiemanagement in Klein- und Mittelunternehmen der Region: Innovationsplattform für alter(n) srelevantes Wissen (InnovAging), Gesunderhaltung von Mitarbeitern vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der damit verbundenen verlängerten Lebensarbeitszeit

■ Projektleitung: Gesamtprojekt: von Mitschke-Collande, Peter (Prof. Dr. rer. pol.) Fischer, Gisela (Prof. Dr. med.) Inst. für Arbeitsmedizin: Prof. Dr. med. Renate Wrbitzky; Förderung: Europäische Union, Europäischer Fonds für regionale Entwicklung (EFRE); Förderung: 5.000 €

Entwicklung von Analysemethoden zur Bestimmung von Aluminium und anderen Metallen in der Luft am Arbeitsplatz

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Förderung: Sachmittelförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Entwicklung von Analysemethoden zur Bestimmung von bromierten Phenolen in der Luft am Arbeitsplatz

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang

Originalpublikationen

Rosenberger W. Berylliumexposition am Innenraumarbeitsplatz Flugzeugcockpit und -kabine - ein Arbeitsschutzproblem? Gefahrstoffe, Reinhaltung der Luft; 2012;72(10):432-436
Schwarze M, Spallek M, Korallus C, Manecke IA, Teumer F, Wrbitzky R, Gutenbrunner C, Rebe T. Advantages of the JobReha discharge letter: an instrument for improving the communication interface in occupational rehabilitation. Int Arch Occup Environ Health; 2012;DOI: 10.1007/s00420-012-0805-1

Abstracts

2012 wurden 4 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Rosenberger, Wolfgang: Gast im Arbeitskreis "Luftanalysen" der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

Rebe, Thomas Dr. med.: Mitglied in der Arbeitsgruppe "Psychische Gesundheit bei der Arbeit" der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM)

Institut für Klinische Pharmakologie

■ Direktor: Prof. Dr. Jens Jordan

Tel.: 0511/532-2821 • E-Mail: Jordan.Jens@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/klinpharm.html

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt der Forschungstätigkeit des Institutes stehen die funktionelle Charakterisierung des Autonomen Nervensystems sowie die Klinische Stoffwechselforschung, insbesondere des L-Arginin/Stickstoffmonoxid (NO)-Stoffwechsels, des oxidativen Stress und des Eicosanoid-Stoffwechsels. Kennzeichnend für den klinisch-pharmakologischen Forschungsansatz werden sämtliche Aspekte umfasst: von der biochemischen Grundlagenforschung und Analytik, der Exploration neuer Therapieansätze, bis hin zur Untersuchung zugelassener Medikamente bezüglich ihrer Wirkung auf o.g. Stoffwechselwege und Vorgänge.

Forschungsprojekte

Metabolische Wirkungen natriuretischer Peptide

Hintergrund

Natriuretische Peptide werden insbesondere im Herzen gebildet und dienen bei Volumenüberlastung des Herzens zur raschen Ausscheidung von Natrium und damit Wasser. Diese Wirkung auf das Herz ist lange bekannt. Im letzten Jahrzehnt wurde aber auch entdeckt, dass die natriuretischen Peptide spezielle Wirkungen auf den Stoffwechsel haben. Diese metabolischen Wirkungen versprechen mögliche neue therapeutische Anwendungen von Arzneimitteln, die die Aktivität natriuretischer Peptide verstärken oder imitieren.

Natriuretische Peptide verstärken die Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe

Fettzellen speichern Energie in Form von Triglyzeriden, die bei Bedarf zu Fettsäuren und Glycerol abgebaut werden. Auf diese Weise stellt das Fettgewebe anderen Organen und insbesondere der Muskulatur Fettsäuren als Energieträger zur Verfügung. Dieser Prozess wird als Lipolyse bezeichnet und gemeinhin wird die Balance des lipolytischen Noradrenalins und des antilipolytischen Insulins als wichtigster Regulationsmechanismus der Lipolyse betrachtet. Diese Betrachtung musste revidiert werden als unsere Kooperationspartner aus Toulouse erstmals beschrieben, dass natriuretische Peptide bei Primaten, nicht aber bei Nagetieren, die Lipolyse mindestens so stark wie Noradrenalin stimulieren. Wir konnten in klinischen Studien zeigen, dass die verstärkte Freisetzung von Fettsäuren während Infusion von ANP (atrialess natriuretisches Peptid) auch zu einer vermehrten Fettsäureoxidation im Körper unserer Probanden führte. Hier schon erschien die Möglichkeit wahrscheinlich, dass natriuretische Peptide auch einen Einfluss auf die Stoffwechselaktivität der Skelettmuskulatur ausüben.

Natriuretische Peptide vermitteln die Wirkung von Ausdauertraining auf die Skelettmuskulatur

Zusammen mit unseren Kollegen aus Toulouse und Berlin konnten wir nun zeigen, dass die molekulare Wirkung von Ausdauertraining auf die Skelettmuskulatur des Menschen imitiert werden kann, wenn Myotuben des Menschen *in vitro* mit natriuretischen Peptiden inkubiert werden.



Da natriuretische Peptide bei körperlicher Belastung verstärkt ins Blut abgegeben werden, könnte einer der Stimuli für die molekularen Veränderungen durch Training tatsächlich durch die natriuretischen Peptide vermittelt werden. Das intrazelluläre Signalmolekül nach dem Rezeptor für natriuretische Peptide ist cGMP, dessen Anstieg wir in den inkubierten Myotuben nachweisen konnten. In weiteren Experimenten wiesen wir nach, dass die oben beschriebenen Veränderungen in den Myotuben des Menschen auch durch die Manipulation des cGMP Signalwegs hervorgerufen werden kann. Eine bekannte Stoffgruppe sind Inhibitoren der Klasse 5 Phosphodiesterasen („PDE5 Hemmer“), die den Abbau von cGMP verzögern und bei der Therapie der pulmonalen Hypertonie und der erektilen Dysfunktion eingesetzt werden. Die insgesamt günstigen metabolischen Wirkungen der natriuretischen Peptide in Myotuben resultiert insgesamt in einer gesteigerten oxidativen Kapazität, die durch einen erhöhten Sauerstoffverbrauch (OCR) nachgewiesen werden kann.

Ausblick

Bei Patienten mit Adipositas, dem Metabolischen Syndrom und Typ 2 Diabetes mellitus ist die reduzierte oxidative Kapazität der Skelettmuskulatur eine der frühen Stoffwechselveränderungen. Eine Reduktion der natriuretischen Peptide im Blut dieser Patienten wurde mehrfach nachgewiesen. Die therapeutische Beeinflussung der Aktivität der natriuretischen Peptide oder von deren Signalwegen könnte daher neue Wege bei der Behandlung der weit verbreiteten Adipositas-assoziierten Stoffwechselstörungen aufzeigen. Möglichkeiten dafür stehen in Form der PDE5 Inhibitoren bereits zur Verfügung, aber auch andere Medikamente sind in der Entwicklung, so Aktivatoren der cGMP synthetisierenden löslichen Guanylylzyklase oder Hemmer der neutralen Endopeptidase (NEP), die natriuretische Peptide im Blut abbaut und für deren sehr kurze Halbwertszeiten verantwortlich ist. Aktuell fehlt aber eine systematische Untersuchung dieser therapeutischen Optionen. Wir wollen hier durch die Untersuchung der metabolischen Wirkungen eines neuen NEP-Inhibitors in einer multizentrischen klinischen Studie diese Lücke schließen.

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Cedric Moro und Dominique Langin (Toulouse), Andreas Birkenfeld (Berlin), Profil Inst. für Stoffwechselforschung (Neuss), Ellen Blaak (Maastricht), Novartis Pharma AG; Förderung: DFG-Antrag in Vorbereitung.

Weitere Forschungsprojekte

Adipokines as Drug Targets to Combat Adverse Effects of Excess Adipose Tissue (ADAPT)

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: Eckel, Jürgen (Prof., Düsseldorf, Koordinator des Gesamtprojekts), Arner, Peter (Prof., Stockholm), Langin, Dominique (Prof., Toulouse), Clément, Karine (Prof., Paris), Vladimir Stich (Prof., Prag); Förderung: Förderung: EU, 7th Framework Programme (HEALTH-F2-2008-201100)

Adipokine production in heart failure and adipocyte lipolysis in cardiac cachexia

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: SICA-HF Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure, ein europäisch-russisches Kooperationsprogramm (www.sica-hf.com); Förderung: Europäische Kommission, FP7, 241558

Regulation des Endocannabinoid-Systems bei Adipositas (Teilprojekt im Kompetenznetz ADIPOSITAS)

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: Blüher, Matthias (Prof., Leipzig); Weck, Matthias (PD Dr. med., Freital); Förderung: Förderung: BMBF (01G1122D)

3D-Ballistocardiography in Microgravity

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: P-F. Migeotte, N. Pattyn, X. Neyt, Royal Military Academy, Electrical Engineering Dpt., Signal and Image Centre, Brussels, Belgium, Vrij Universiteit Brussel, Dept. of Biological Psychology, Brussels, Belgium; R.M. Baevsky, I. Funtova, IBMP, Moskau, Rußland; M. Di Rienzo, P. Meriggi, P. Castiglioni, A. Faini, Fondazione Don Carlo Gnocchi Onlus, Polo Tecnologico, IRCCS "S.Maria Nascente", Milano, Italy; G. Ferrigno, A. Pedrocchi, C. Casellat, E.G. Caiani, Politecnico di Milano, Biomedical Engineering Dept., Milano, Italy; G.K. Prisk, University of California San Diego, Departments of Medicine and Radiology, San Diego, USA; André Diedrich (Prof. Dr. med.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, U.S.A.; Förderung: European Space Agency, AO-ILSRA-2009

Nicht-invasive Erfassung des Herzzeitvolumens und der Schlagvolumenvariabilität mittels Impedanzkardiographie und Ballistokardiographie während Langzeit-schwerelosigkeit

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Roman M. Baevsky (Prof. Dr. med.), IBMP, Moskau, Rußland; Diedrich, André (Prof. Dr. med.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, U.S.A; Förderung: Förderung: BMBF Projekt, DLR Projekt 50WB1117

Bedeutung des I(f)-Schrittmacherstroms für die autonome kardiovaskuläre Regulation beim Menschen

■ Projektleitung: Karsten Heusser (PD Dr. med.); Kooperationspartner: David Roberston (Prof. Dr. med.); Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, U.S.A.; Furlan, Raffaello (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Experimentelle Exposition gegenüber Luftschadstoffen und sympathische Nervenaktivität beim Menschen

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Jens Hohlfeld (Prof. Dr. med.), Fraunhofer Inst. für Klinische Atemwegsforschung; Förderung: DFG

Influences of stroke location on sympathetic nervous system activity

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Axel Lipp (Dr. med.), Klinik für Neurologie und Experimental Clinical Research Center, Charité, Berlin; Reinhard Dengler (Prof. Dr. med.); Karin Weißenborn (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie MHH; Förderung: Einzelförderung im IFB Schlaganfall, BMBF

Blood pressure lowering mechanisms of SGLT2 inhibition in patients with type 2 diabetes mellitus

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: PROFIL GmbH, Neuss, Germany; Boehringer-Ingelheim; Diedrich, André (Prof. Dr. med.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, USA; Förderung: Wirtschaft

Quantifizierung der zentralnervösen Aktivierung durch elektrische Baroreflexstimulation mittels H2(15O) PET/CT bei Patienten mit refraktärer Hypertonie

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Georg Berding (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin; Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Jan Menne (PD Dr. med.), Bernhard Magnus Wilhelm Schmidt (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Effects of electrical baroreflex stimulation on sympathetic activity and renal hemodynamics

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Georg Berding (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin; Andreas Maximilian Pichlmaier (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Jan Menne (PD Dr. med.), Bernhard Magnus Wilhelm Schmidt (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Biomarker- und Arzneimittel-Analytik

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Tillmann, Hanns-Christian(Dr.) Inhalics Pharmaceutical GmbH; Cooper, Arthur (Prof.) New York Medical College, USA; Denton, Travis (Dr.) Department of Chemistry and Biochemistry Eastern Washington University, USA; Rossi, Ranieri (Prof.) und Giustarini, Daniela (Dr.), Institute of Evolutionary Biology, Universität Siena; Van Goor, Harry (Prof.) und Van den Berg, Else (Dr.) University Medical Center Groningen, Niederlande; Förderung: Drittmittel/Mittel der Kooperationspartner

Analytische Chemie, Biochemie und Klinische Pharmakologie des L-Arginin/NO-Stoffwechselweges

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gros, Gerolf (Prof. Dr.) und Endeward, Volker (Dr.), Physiologische Chemie, MHH, Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Inst. für Pharmakologie, MHH; Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.) Molekulare und Translationale Therapiestrategien, IFB MHH; Pape, Lars (Prof. Dr. med.) und Kanzelmeyer, N. (Dr.) Pädiatrische Nierenerkrankungen, MHH; Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. rer. nat.) Kardiologie MHH; Gambaryan, Stepan (Dr.) Universität Würzburg; Lücke, Thomas (Prof. Dr. med.) Neuropädiatrie, Ruhr-Universität Bochum; Schwedhelm, E (PD Dr. rer. nat.), Sydow, Karsten (PD Dr. med.) Eppendorf-Universität Hamburg; Horowitz, John (Prof.) University of Adelaide, Australien; Mariotti, François (Dr.) AgroParisTech Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, AgroParisTech, Paris, Frankreich; Rossi, Ranieri (Prof.) und Giustarini, Daniela (Dr.); Institute of Evolutionary Biology, Universität Siena, Italien; Van Goor, Harry (Prof.) und Van den Berg, Else (Dr.) University Medical Center Groningen, Niederlande; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (TS 60/4-1), Drittmittel der Kooperationspartner

Oxidativer Stress

■ Projektleitung: Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maassen, Norbert (Prof. Dr.), Tegtbur, Uw (Prof. Dr. med) Sportmedizin, MHH; Schwedhelm, E (PD Dr. rer. nat.) Eppendorf-Universität Hamburg; Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.) und Batkai, Sandor (Dr.) Molekulare und Translationale Therapiestrategien, IFB MHH; Rossi, Ranieri (Prof.) Institute of Evolutionary Biology, Universität Siena, Italien; Lindeman, Jan (Prof.) Universität Leiden, Holland; Mariotti, François (Dr.) AgroParisTech Nutrition Physiology and Ingestive Behavior, AgroParisTech, Paris, Frankreich; Förderung: Drittmittel der Kooperationspartner

Effects of renal nerve ablation on sympathetic activity and renal hemodynamics

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Johann Bauersachs (Prof. Dr. med.), Gunnar Klein (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie; Jan Menne (PD Dr. med.), Bernhard Magnus Wilhelm Schmidt (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Sympathikusaktivität und Kreislaufreflexe bei Patienten nach Lungentransplantation, Herztransplantation, nach kombinierter Herz-Lungentransplantation oder mit intrakorporal implantierten Herzunterstützungssystem im Vergleich zu gesunden Probanden

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tobias Welte (Prof. Dr. med.), Gottlieb, Jens (Dr. med.) Klinik für Pneumologie; Martin Strüber, (Prof. Dr. med.), Bara, (PD Dr. med.), Malehsa (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Autonome kardiovaskuläre Regulation bei transgenen Mäusen die humanes alpha-Synuclein in Oligodendrozyten überexprimieren

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Andrey DaCosta-Goncalves (Dr. med.), Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Ubhi K., Rockstein E., Maslah E., UCSD, San Diego, California, USA

Gesundheits-Coaching mit integrierter Beratung zur Arzneimitteltherapiesicherheit

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: KKH-Allianz, Zentralapotheke MHH; Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

- Birkenfeld AL, Boschmann M, Engeli S, Moro C, Arafat AM, Luft FC, Jordan J. Atrial natriuretic peptide and adiponectin interactions in man. *PLoS One*; 2012;7(8):e43238
- Boschmann M, Nussberger J, Engeli S, Danser AH, Yeh CM, Prescott MF, Dahlke M, Jordan J. Aliskiren penetrates adipose and skeletal muscle tissue and reduces renin-angiotensin system activity in obese hypertensive patients. *J Hypertens*; 2012;30(3):561-566
- Brinkmann J, Heusser K, Schmidt BM, Menne J, Klein G, Bauersachs J, Haller H, Sweep FC, Diedrich A, Jordan J, Tank J. Catheter-Based Renal Nerve Ablation and Centrally Generated Sympathetic Activity in Difficult-to-Control Hypertensive Patients: Prospective Case Series. *Hypertension*; 2012;60(6):1485-1490
- Chobanyan-Jurgens K, Schwarz A, Böhmer A, Beckmann B, Gutzki FM, Michaelsen JT, Stichtenoth DO, Tsikas D. Renal carbonic anhydrases are involved in the reabsorption of endogenous nitrite. *Nitric Oxide*; 2012;26(2):126-131
- Engeli S, Birkenfeld AL, Badin PM, Bourlier V, Louche K, Viguier N, Thalamas C, Montastier E, Larrouy D, Harant I, de Glisezinski I, Lieske S, Reinke J, Beckmann B, Langin D, Jordan J, Moro C. Natriuretic peptides enhance the oxidative capacity of human skeletal muscle. *J Clin Invest*; 2012;122(12):4675-4679
- Engeli S, Blüher M, Jumpertz R, Wiesner T, Wirtz H, Bosse-Henck A, Stumvoll M, Batkai S, Pacher P, Harvey-White J, Kunos G, Jordan J. Circulating anandamide and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens*; 2012;30(12):2345-2351
- Frenzel H, Bohlender J, Pinsker K, Wohlleben B, Tank J, Lechner SG, Schiska D, Jajjo T, Ruschendorf F, Saar K, Jordan J, Millan JM, Gross M, Lewin GR. A genetic basis for mechanosensory traits in humans. *PLoS Biol*; 2012;10(5):e1001318
- Haas V, Schütz T, Engeli S, Schröder C, Westerterp K, Boschmann M. Comparing single-frequency bioelectrical impedance analysis against deuterium dilution to assess total body water. *Eur J Clin Nutr*; 2012;66(9):994-997
- Haschemi Nassab M, Mitschke A, Suchy MT, Gutzki FM, Zoerner AA, Rhein M, Hillemacher T, Frieling H, Jordan J, Tsikas D. Stable-isotope dilution GC-MS method for ethanol in vapour ethanol and microdialysis systems based on carbonate-catalyzed extractive pentafluorobenzoylation. *Analyst*; 2012;137(10):2480-2485
- Jarzimski C, Karst M, Zoerner AA, Rakers C, May M, Suchy MT, Tsikas D, Krauss JK, Scheinichen D, Jordan J, Engeli S. Changes of Blood Endocannabinoids during Anaesthesia: a Special Case for Fatty Acid Amide Hydrolase Inhibition by Propofol? *Br J Clin Pharmacol*; 2012;74(1):54-59
- Jordan J, Boye SW, Breton SL, Keefe DL, Engeli S, Prescott MF. Antihypertensive treatment in patients with class 3 obesity. *Ther Adv Endocrinol Metab*; 2012;3(3):93-98
- Kubo T, Sato T, Noguchi T, Kitaoka H, Yamasaki F, Kamimura N, Shimodera S, Iiyama T, Kumagai N, Kakinuma Y, Diedrich A, Jordan J, Robertson D, Doi YL. Influences of donepezil on cardiovascular system-possible therapeutic benefits for heart failure-donepezil cardiac test registry (DOCTER) study. *J Cardiovasc Pharmacol*; 2012;60(3):310-314
- Lochner S, Kirch W, Schindler C. Managing hypertension among nursing-home residents and community-dwelling elderly in Germany: a comparative pharmacoepidemiological study. *Eur J Clin Pharmacol*; 2012;68(5):867-875
- Luedtke A, Boschmann M, Colpe C, Engeli S, Adams F, Birkenfeld AL, Haufe S, Rahn G, Luft FC, Schmidt HH, Jordan J. Thiazolidinedione response in familial lipodystrophy patients with LMNA mutations: a case series. *Horm Metab Res*; 2012;44(4):306-311
- May M, Mand P, Biertz F, Hummers-Pradier E, Kruschinski C. A survey to assess family physicians' motivation to teach undergraduates in their practices. *PLoS One*; 2012;7(9):e45846
- Migeotte PF, Tank J, Pattyn N, Funtova I, Baevsky R, Neyt X, Prisk GK. Three dimensional ballistocardiography: methodology and results from microgravity and dry immersion. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; 2011;2011:4271-4274
- Modun D, Krnic M, Vukovic J, Kocic V, Kukoc-Modun L, Tsikas D, Dujic Z. Plasma nitrite concentration decreases after hyperoxia-induced oxidative stress in healthy humans. *Clin Physiol Funct Imaging*; 2012;32(5):404-408
- Picksak G, Stichtenoth DO. Adrenalin in der Arzttasche? *Med Monatsschr Pharm*; 2012;35(11):419-420
- Schindler C, Leuschner S, Schwanebeck U, Kirch W. Characterization of local vascular effects of the nitric oxide inhibitor NG-monomethyl-L-arginine on dorsal hand veins. *J Clin Pharmacol*; 2012;52(6):859-869
- Stieger N, Worthmann K, Teng B, Engeli S, Das AM, Haller H, Schiffer M. Impact of high glucose and transforming growth factor-beta on bioenergetic profiles in podocytes. *Metabolism*; 2012;61(8):1073-1086
- Tank J, Heusser K, Malehsa D, Hegemann K, Haufe S, Brinkmann J, Tegtbur U, Diedrich A, Bara C, Jordan J, Strüber M. Patients with continuous-flow left ventricular assist devices provide insight in human baroreflex physiology. *Hypertension*; 2012;60(3):849-855
- Tsikas D, Evans CE, Denton TT, Mitschke A, Gutzki FM, Pinto JT, Khomenko T, Szabo S, Cooper AJ. Stable isotope gas chromatography-tandem mass spectrometry determination of aminoethylcysteine ketimine decarboxylated dimer in biological samples. *Anal Biochem*; 2012;430(1):4-15
- Tsikas D, Mitschke A, Gutzki FM. Measurement of 3-nitro-tyrosine in human plasma and urine by gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Methods Mol Biol*; 2012;828:255-270
- Tsikas D, Suchy MT, Mitschke A, Beckmann B, Gutzki FM. Measurement of nitrite in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *Methods Mol Biol*; 2012;844:277-293

Tsikak D, Suchy MT, Niemann J, Tossios P, Schneider Y, Rothmann S, Gutzki FM, Frolich JC, Stichtenoth DO. Glutathione promotes prostaglandin H synthase (cyclooxygenase)-dependent formation of malondialdehyde and 15(S)-8-iso-prostaglandin F(2alpha). *FEBS Lett*; 2012;586(20):3723-3730

Utz W, Engeli S, Haufe S, Kast P, Bohnke J, Haas V, Hermsdorf M, Wiesner S, Pofahl M, Traber J, Luft FC, Boschmann M, Jordan J, Schulz-Menger J. Moderate dietary weight loss reduces myocardial steatosis in obese and overweight women. *Int J Cardiol*; 2012;DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.104

Wurr M, Nolte I, Stichtenoth D. Investigations on the Significance of Inductable Cyclooxygenase in Atherogenesis in Cholesterol-Fed Rabbits. *Pharmacology & Pharmacy*; 2012;3:240-247

Zoerner AA, Rakers C, Engeli S, Batkai S, May M, Jordan J, Tsikas D. Peripheral endocannabinoid microdialysis: in vitro characterization and proof-of-concept in human subjects. *Anal Bioanal Chem*; 2012;402(9):2727-2735

Übersichtsarbeiten

Bailey CJ, Day C, Campbell IW, Schindler C. Glycaemic control and cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*; 2012;12(4):161-164

Engeli S. Central and peripheral cannabinoid receptors as therapeutic targets in the control of food intake and body weight. *Handb Exp Pharmacol*; 2012;(209)(209):357-381

Engeli S. The clinical pharmacology of obesity. *Ther Adv Endocrinol Metab*; 2012;3(3):83-84

Giustarini D, Milzani A, Dalle-Donne I, Tsikas D, Rossi R. N-Acetylcysteine ethyl ester (NACET): A novel lipophilic cell-permeable cysteine derivative with an unusual pharmacokinetic feature and remarkable antioxidant potential. *Biochem Pharmacol*; 2012;84(11):1522-1533

Heberlein A, Leggio L, Stichtenoth D, Hillemacher T. The treatment of alcohol and opioid dependence in pregnant women. *Curr Opin Psychiatry*; 2012;25(6):559-564

Holstein A, Beil W, Kovacs P. CYP2C metabolism of oral antidiabetic drugs - impact on pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetic aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*; 2012;8(12):1549-1563

Jordan J, Biaggioni I. Genetic influences on human baroreflex regulation. *Auton Neurosci*; 2012;172(1-2):23-25

Jordan J, Heusser K, Brinkmann J, Tank J. Electrical carotid sinus stimulation in treatment resistant arterial hypertension. *Auton Neurosci*; 2012;172(1-2):31-36

Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, Schmieder RE, Engeli S, Finer N. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens*; 2012;30(6):1047-1055

Menne J, Jordan J, Linnenweber-Held S, Haller H. Resistant hy-

pertension: baroreflex stimulation as a new tool. *Nephrol Dial Transplant*; 2013;28(2):288-295

Schindler C, Barthel A, Fischer S, Bornstein SR, Kirch W. Nutzen und Risiken der modernen Pharmakotherapie des Typ-2-Diabetes. *Internist (Berl)*; 2012;53(4):478, 480-5, 487

Schroeder C, Jordan J. Norepinephrine Transporter Function and Human Cardiovascular Disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 2012;303(11):H1273-H1282

Buchbeiträge, Monografien

Picksak G, Stichtenoth DO. Adjuvante Therapien. In: Bernateck M, Karst M, Sabatowski R, Siebrecht D *Schmerzmedizin: 1000 Fragen*. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 112-114

Picksak G, Stichtenoth DO. Koanalgetika. In: Bernateck M, Karst M, Sabatowski R, Siebrecht D *Schmerzmedizin: 1000 Fragen*. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 107-112

Picksak G, Stichtenoth DO. Medikamenteninteraktionen. In: Bernateck M, Karst M, Sabatowski R, Siebrecht D *Schmerzmedizin: 1000 Fragen*. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 114-117

Picksak G, Stichtenoth DO. Nichtopioid. In: Bernateck M, Karst M, Sabatowski R, Siebrecht D *Schmerzmedizin: 1000 Fragen*. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 101-107

Schindler C, Kirch W. Arzneitherapie kardiovaskulärer Erkrankungen. In: Kullak-Ublick GA *Arzneimitteltherapie: Wirksamkeit - Sicherheit - praktische Anwendung*; 10 Tabellen. 1. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 54-89

Abstracts

2012 wurden 39 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Schroeder Christoph (PD Dr. med.): Die Bedeutung der Noradrenalin-Wiederaufnahme für die Kreislaufregulation beim Menschen.

Promotionen

Colpe Christine Catharina (Dr. rer. biol. hum.): Einfluss von Rosiglitazon auf den Stoffwechsel der Familiären Partiiellen Lipodystrophie (FPLD).

Michaelsen Jan Thomas (Dr. med.): Entwicklung, Validierung und Anwendung einer HPLC-Methode zur Untersuchung der Nitrit-induzierten Oxidation von Glutathion (GSH) und Oxyhämoglobin in Human-Erythrozyten.

Rolfes-Bußmann Anke H (Dr. rer. biol. hum.): Die Entwicklung eines CPOE-CDS-Systems und erste klinische Anwendung in einer Abt. für Innere Medizin unter besonderer Berücksichtigung der Dosierung von Arzneimitteln.

Schwicker Susanne (Dr. rer. biol. hum.): Arzneimitteldosierung bei der Therapie chronischer Hämodialysepatienten: Validierung von Literaturempfehlungen mittels Praxisdaten von 258 Dialysepatienten und Integration in eine Verordnungssoftware.

Master

Schmidt Mario (M.Sc. Biochemie): Entwicklung, Validierung und Anwendung von LC-MS/MS-Methoden zur quantitativen Bestimmung von S-Nitrosoglutathion und seinen Metaboliten in Humanplasma.

Medicine, Journal Chromatography A, Journal Chromatography B, J Pharmaceutical Bioanalytical Analysis, Nitric Oxide, Talanta. Ad hoc Fachgutachter für: DFG, Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO), Chemical Sciences

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Jordan, Jens (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied: Hypertension, Blood Pressure, Journal of Hypertension, American Journal of Physiology Regulatory, Associate Editor: Clinical Autonomic Research, Vorstandsmitglied: Arbeitsgemeinschaft Autonomes Nervensystem, European Federation of Autonomic Societies (EFAS), American Autonomic Society, Founding Member and Chair, Working Group on Obesity, European Society of Hypertension; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH, Außerordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Schindler, Christoph (PD Dr. med. Dipl.-Biol.): Herausgeberschaften wissenschaftlicher Zeitschriften (Editor in Chief, Associate Editor, Joint Editor): Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, Sage Publications, London; Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, Sage Publications, London; British Journal of Diabetes and Vascular Disease, Sage Publications, London

Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.): Editorial Board: International Journal of Clinical Pharmacology. Fachgutachter für: Archives of Toxicology, Arthritis Research and Therapy, Clinical Autonomic Research, Clin Pharmacokinet, DMW, Drug Evaluations, DMW, European J Pharmaceutical Sci, Exp Op Drug Metab Tox, Exp Op Pharmacol, J Exp Anim Sci, Kidney Blood Press Res, Lancet, VASA; Stellvertretender Vorsitzender der Landesethikkommission Niedersachsen

Beil, Winfried (Prof. Dr. med.): Vorsitzender der Arzneimittelkommission der MHH

Tank, Jens (Prof. Dr. med.): Mitglied des Editorial Board bei "Clinical Autonomic Research. Fachgutachter Tätigkeit für: „Hypertension“, Clinical Autonomic Research“, „American Journal of Physiology“, „Circulation“, „Journal of Autonomic Neurosciences“, „Journal of Hypertension“, „American Journal of Hypertension“, „Clinical Journal of the American Society of Nephrology“, „Acta Astronautica“, „Aviation, Space and Environmental Medicine“, „European Heart Journal“ Journal of Applied Physiology“ u.a.; Stellvertretender Ausschußvorsitzender bei der Landesethikkommission Berlin

Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.): Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, Mitglied des Editorial Boards von ObesityFacts, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease, Journal of Molecular Medicine. Reviewer Tätigkeit für: ObesityFacts, Nutrition & Metabolism in Cardiovascular Disease, Journal of Molecular, Medicine, Hypertension, Regulatory Peptides, Metabolism, British Journal of Pharmacology, Clinical Autonomic Research. External Reviewer PhD University of Nottingham; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH. Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Adipositas-Gesellschaft

Tsikas, Dimitrios (Prof. Dr. rer. nat.): Editor: Journal of Chromatography B; International Journal of Analytical Chemistry. Editorial Board: Analytical Biochemistry; Current Pharmaceutical Analysis; Nitric Oxide. Fachgutachter für: Analyst, Analytical Biochemistry, Analytical Bioanalytical Chemistry, Analytical Chemistry, Antioxidants Redox Signaling, Atherosclerosis Thrombosis Vascular Biology, Blood, Circulation, Circulation Research, Clinical Chimica Acta, Clinical Chemistry, Current Pharmaceutical Analysis, Free Radical Biology

Institut für Pharmakologie

■ Direktor: Prof. Dr. Roland Seifert

Tel.: 0511/532-2805 • E-Mail: seifert.roland@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/pharmakologie.htm

Forschungsprofil

Der übergeordnete Forschungsschwerpunkt des Instituts für Pharmakologie ist die molekulare und pathophysiologische Analyse von Signaltransduktionsvorgängen. Im Zentrum der Forschung stehen die G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) sowie die zyklischen Nukleotide (cNMPs). Für ihre bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der GPCRs erhielten Prof. Brian Kobilka (Stanford University, USA) sowie Prof. Robert Lefkowitz (Duke University, USA) 2012 den Nobelpreis für Chemie. Der Leiter des Instituts für Pharmakologie der MHH, Prof. Roland Seifert, war von 1995-1998 Postdoktorand bei Prof. Kobilka. Aus Anlass des Nobelpreises werden im diesjährigen Forschungsbericht Arbeiten des Instituts für Pharmakologie zur Funktion von GPCRs am Beispiel des Histamin H₂-Rezeptors in Zellen des Immunsystems ausführlicher dargestellt.

Eine wichtige personelle Bereicherung des Instituts im Jahr 2012 war die Berufung von Dr. Erich Schneider zum Juniorprofessor. Prof. Schneider studierte Pharmazie und promovierte im Bereich Medizinische Chemie. Von 2005-2009 war Prof. Schneider Postdoktorand am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg, von 2009-2012 Postdoktorand an den National Institutes of Health (Bethesda, MD, USA) in der Arbeitsgruppe von Prof. Phil Murphy. Prof. Schneider arbeitet über Histamin- und Chemokinrezeptoren und wird sich auch in den Bereich der cNMP-Forschung einbringen.

Das Inst. für Pharmakologie ist mit einem Projekt über die Rolle des Histamin H₄-Rezeptors beim Asthma bronchiale in den SFB 587 mit dem Thema „Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie“ integriert. Dieses Projekt wurde im Forschungsbericht 2009 ausführlich dargestellt. Ein weiteres wichtiges Projekt, das in den Lungenforschungsschwerpunkt der MHH passt, betrifft die Analyse des beta₂-Adrenozeptors (ADRB₂). ADRB₂-Agonisten spielen in der Therapie des Asthma bronchiale eine wichtige Rolle. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Pädiatrische Pulmonologie, Allergologie und Neonatologie der MHH analysieren wir den Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen des ADRB₂ und der Funktion des ADRB₂. Dieses Projekt leistet einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit und Optimierung der Therapie mit ADRB₂-Agonisten.

Das Inst. für Pharmakologie spielt auch im Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE) der MHH eine wichtige Rolle. Im ZSE hat das Inst. eine tragende Rolle in der Beratung von Ärzten, Apothekern und Patienten über Arzneimittel für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs). Darüber hinaus betreibt das Inst. für Pharmakologie ein Forschungsprojekt über Orphan Drugs, in dem die Anwendung von Histamin und Histamin H₂-Rezeptor-Agonisten in der Behandlung der akuten myeloischen Leukämie M5 (FAB-Klassifikation) untersucht wird. Dieses Projekt wird in Zusammenarbeit mit der Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation durchgeführt.

Der cNMP-Forschungsschwerpunkt wurde im Forschungsbericht 2011 ausführlich dargestellt. Eine besonders wichtige Aktivität des Instituts für Pharmakologie im Jahr 2012 auf diesem Gebiet war die erfolgreiche Ausrichtung des 2. Symposiums über cCMP als Second Messenger am 2.10.2012. An diesem Symposium nahmen zahlreiche Wissenschaftler aus verschiedenen Abteilungen der MHH und Forschungsinstituten in Deutschland teil. Die Teilnehmer des Symposiums waren sich darüber einig, im Herbst 2014 ein drittes cCMP-Symposium an der MHH zu veranstalten.

Forschungsprojekte

Funktionelle Selektivität G-Protein-gekoppelter Rezeptoren

GPCR-G-Protein-Kopplung

Viele Hormone, Neurotransmitter und lokale Mediatoren entfalten als Agonisten an G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) ihre biologischen Wirkungen. Das biogene Amin Histamin wirkt über die Histamin-Rezeptor-Subtypen H1R, H2R, H3R und H4R. Die pro-inflammatorische Rolle des H4R beim Asthma bronchiale wurde im Forschungsbericht 2009 diskutiert. Der H2R wirkt anti-inflammatorisch. Abb. 1 illustriert die Kopplung des H2R an das G-Protein Gs-alpha. Nach Bindung des Agonisten Histamin an den H2R dissoziiert GDP von der G-Protein-alpha-Untereinheit (1), und es kommt zur Bildung eines ternären Komplexes (2) mit nachfolgender Bindung von GTP an Gs-alpha (3). Dies führt zur Dissoziation des ternären Komplexes. Gs-alpha aktiviert den Effektor Adenylzyklase (AC), der die Bildung des Second Messengers cAMP katalysiert (4). Die G-Protein-Deaktivierung erfolgt durch die GTPase-Aktivität von Gs-alpha (5). Anschließend reassoziieren die G-Protein-Untereinheiten (6).

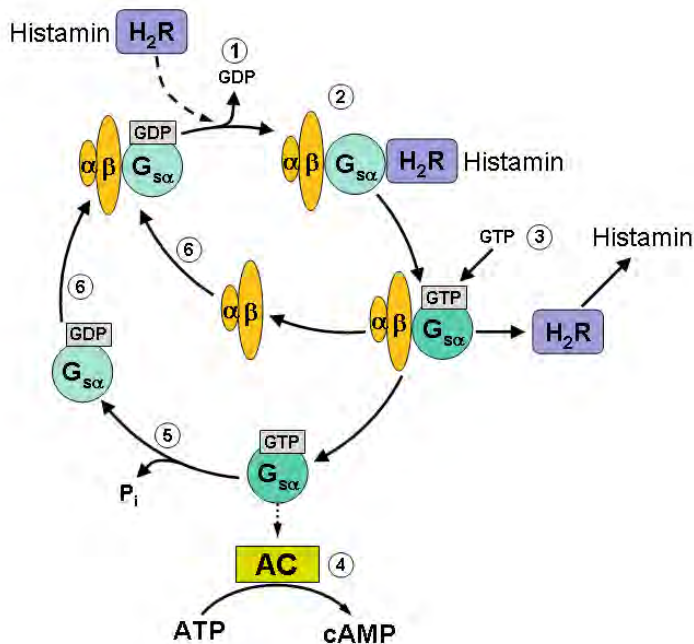


Abb. 1: GPCR-G-Protein-Kopplung am Beispiel des H2-Rezeptors und Gs-alpha.

Funktionelle Selektivität

Ursprünglich wurde angenommen, dass nur eine einzige aktive Rezeptorkonformation existiert (R^*). Inzwischen ist jedoch klar, dass jeder gegebene Rezeptorligand eine für ihn spezifische Rezeptorkonformation stabilisiert (R^*1-R^*n), die dann zur differentiellen Aktivierung nachgeschalteter G-Proteine und Effektoren führt (Abb. 2). Dieses Konzept ist bisher vor allem durch Untersuchungen an rekombinanten Zellsystemen und gereinigten Rezeptoren belegt worden. Ziel unseres Projektes ist es, das Konzept der funktionellen Selektivität an nativen humanen Zellen zu belegen. Durch den Nachweis funktioneller Selektivität an nativen Zellen lässt sich nicht nur ein fundamentales pharmakologisches Prinzip validieren, sondern durch die klinische Anwendung lassen sich auch erwünschte und unerwünschte Arzneimittelwirkungen voneinander dissoziieren und die Arzneimittelsicherheit erhöhen.

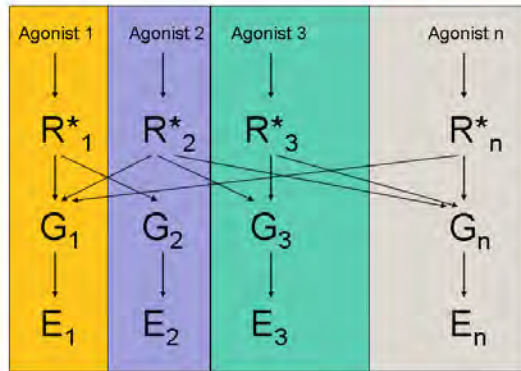


Abb. 2: Funktionelle Selektivität. Jeder Agonist an einem GPCR stabilisiert eine spezifische Rezeptorkonformation (R), die dann Ligand-spezifisch zur Aktivierung verschiedener G-Proteine (G) und nachgeschalteter Effektoren (E) führt.

Der Histamin H2-Rezeptor als Modell für funktionelle Selektivität

Wir wählten den H2R als Modell, weil dieser Rezeptor in neutrophilen Granulozyten exprimiert wird und dort eine wichtige inhibitorische Funktion auf die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) ausübt. Es wird allgemein angenommen, dass der H2R diese inhibitorische Funktion über eine Gs-vermittelte Aktivierung der cAMP-Produktion (Abb. 1) vermittelt. Ein weiterer wichtiger Grund für die Untersuchung dieses Modells ist die Tatsache, dass humane neutrophile Granulozyten in großer Zahl und hoher Reinheit aus menschlichem Blut isoliert werden können. Außerdem verglichen wir neutrophile und eosinophile Granulozyten. Zwar sind eosinophile Granulozyten sehr viel schwerer als neutrophile Granulozyten zu isolieren, aber funktionell sind die beiden Zellen verwandt. Abb. 3 zeigt, dass Histamin in beiden Zelltypen die durch das bakterielle chemotaktische Peptid fMLP vermittelte ROS-Produktion hemmt, wobei das Ausmaß der Hemmung an den neutrophilen Granulozyten sehr viel größer als an den eosinophilen Granulozyten ist. Außerdem stimuliert Histamin in beiden Zelltypen konzentrationsabhängig die cAMP-Akkumulation.

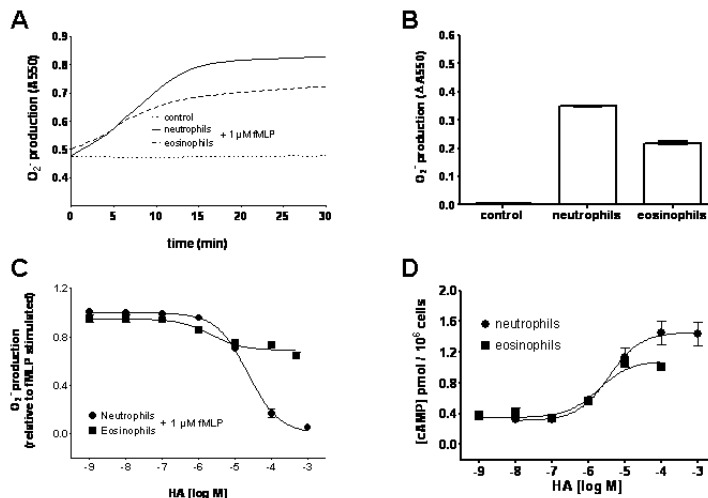


Abb. 3: Regulation der ROS-Produktion und cAMP-Akkumulation in humanen neutrophilen und eosinophilen Granulozyten. A, Zeitverlauf der ROS-Produktion nach Stimulation mit dem chemotaktischen Peptid fMLP. B, Maximale ROS-Produktion. C, Differentielle Hemmung der fMLP-stimulierten ROS-Produktion durch Histamin. D, Konzentrations-Wirkungskurven für die durch Histamin stimulierte cAMP-Produktion.

Abb. 4 zeigt die sehr unterschiedliche Struktur der von uns untersuchten H2R-Liganden. Wenn es nun am H2R lediglich eine einzige aktive Rezeptorkonformation (R*) gäbe, dann müssten die maximalen Wirkstärken und Potenzen für jeden einzelnen H2R-Liganden bezüglich der Hemmung der ROS-Produktion und Stimulation der cAMP-Akkumulation an beiden Zelltypen identisch sein. Dies sollte sich darin zeigen, dass wir im Radar-Plot (Abb. 5) eine Schar parallel verlaufender Linien für die einzelnen Liganden erhalten sollten. Es zeigen sich aber sehr deutliche Abweichungen von den parallel verlaufenden grau markierten Linien. Der Radarplot illustriert also sehr gut, dass es keine 1:1-Übertragung von cAMP-Akkumulation auf eine Hemmung der ROS-Produktion gibt. Diese Befunde deuten sehr deutlich darauf hin, dass das Konzept der funktionellen Selektivität tatsächlich in nativen humanen Zellen relevant ist.



Abb. 4: Struktur verschiedener H2-Rezeptor-Agonisten.

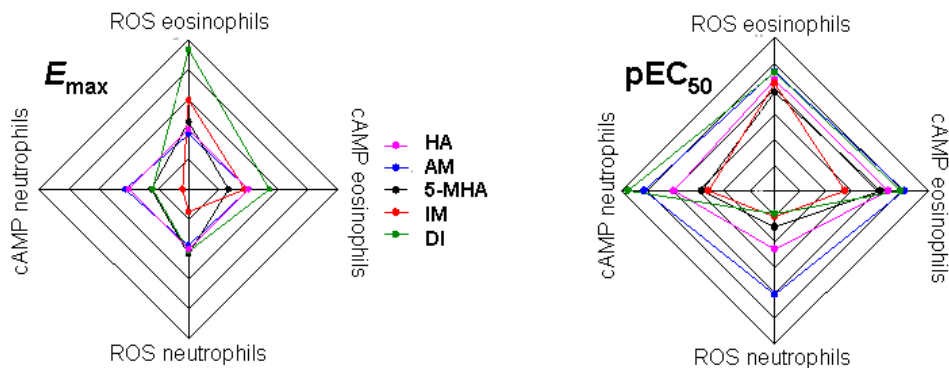


Abb. 5: Radar-Plot für die maximalen Wirkstärken (E_{max}) und Potenzen (pEC_{50}) verschiedener H2-Rezeptor-Agonisten für die Hemmung der ROS-Produktion und Stimulation der cAMP-Akkumulation in humanen neutrophilen und eosinophilen Granulozyten.

Ausblick

Bislang sind die verschiedenen Signaltransduktionswege, die der H2R in neutrophilen und eosinophilen Granulozyten aktiviert, nur unzureichend geklärt. Wir werden deshalb Untersuchungen zur Aktivierung von Phosphorylierungskaskaden an diesen Zellen durchführen. Ferner werden wir zur besseren Dissektion von Signalwegen auch Untersuchungen mit HEK293-Zellen durchführen, in denen der H2R rekombinant exprimiert ist.

Es ist sehr wichtig, das Konzept der funktionellen Selektivität auf weitere GPCRs zu übertragen. Für den pro-inflammatorisch wirkenden H4R konnten wir ebenfalls Evidenz für funktionelle Selektivität in nativen humanen Zellen gewinnen. Derzeit arbeiten wir intensiv an der funktionellen Selektivität des beta2-Adrenozeptors (ADRB2). Agonisten des ADRB2 spielen in der Therapie des Asthma bronchiale und der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung eine wichtige Rolle. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie sowie der Klinik für Pulmonologie der MHH untersuchen wir die Wirkungen von Stereoisomeren von ADRB2-Agonisten auf verschiedene Funktionsparameter neutrophiler Granulozyten. Langzeitziel des Projektes ist eine individualisierte Therapieoptimierung mit ADRB2-Agonisten. In Zusammenarbeit mit unseren medizinisch-chemischen Kooperationspartnern an der Universität Regensburg und an den National Institutes of Health optimieren wir Liganden für definierte Signaltransduktionsprofile.

■ Projektleitung: Neumann, Detlef, Prof. Dr. rer. nat.; Seifert, Roland, Prof. Dr. med.; Kooperationspartner: Kabesch, Michael, Prof. Dr. med., Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Köhnlein, Thomas, PD Dr. med., Klinik für Pulmonologie; Buschauer, Armin, Prof. Dr. rer. nat., Inst. für Pharmazie, Universität Regensburg; Wainer, Irving, PhD, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 587, GRK 760, GRK 1441)

Weitere Forschungsprojekte

Molekularanalyse membranärer und löslicher Adenylylzyklasen sowie von Adenylylzyklasetoxinen

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dove, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Pharmazie, Universität Regensburg; Sprang, Stephen (PhD), University of Montana, Missoula, MT, USA; Richter, Mark (PhD), University of Kansas, Lawrence, KS, USA; Tang, Wei-Jen (PhD), University of Chicago, Chicago, IL, USA; Frank, Dara (PhD), Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA; Moskowitz, Jakob (PhD) University of Kansas, Lawrence, KS, USA; Förderung: DFG 529/5-2, StrucMed MHH

Rolle des Histamin H4-Rezeptors in der Pathogenese des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie und Allergologie, MHH; Förderung: DFG (SFB 587, Teilprojekt B17); StrucMed MHH, EU COST Action BM806

Analyse des Histamin H1-, H2- and H4-Rezeptors in humanen eosinophilen Granulozyten

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie und Allergologie, MHH; Förderung: DFG (GRK 1441)

Regulation von Adenylylzyklasen beim Lesch-Nyhan-Syndrom

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Göttle, Martin (Dr. rer. nat.), Emory University, Atlanta, GA, USA; Jinnah, Hyder (MD, PhD), Emory University, Atlanta, GA, USA; Förderung: Lesch-Nyhan Children's Research Foundation

cCMP und cUMP als neue Second Messenger

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Pharmakologie, MHH; Sandner, Peter (Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Stasch, Johannes-Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Schwede, Frank (Dr. rer. nat.), Biolog, Bremen; Kaefer, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Core-Unit Massenspektrometrie/Metabolomics MHH; Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Core-Unit Massenspektrometrie/Proteomics MHH; Förderung: StrucMed MHH, Bayer Healthcare, Biolog

Massenspektrometrische Analyse und Quantifizierung von DNA-Basenmodifikationen in *Pseudomonas aeruginosa*

■ Projektleitung: Kaefer, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Häussler, Susanne (Prof. Dr. med.), TWINCORE Hannover; Förderung: TWINCORE, HBRS

Analyse Ligand-spezifischer Beta2-Adrenozeptorkonformationen sowie der Rolle von Beta2-Adrenozeptorpolymorphismen beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Brunskole, Irena (Dr. rer. nat.), Inst. für Pharmazie, Universität Regensburg; Buschauer, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Pharmazie, Universität Regensburg; Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, MHH; Wainer, Irving (PhD), National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA; Förderung: DFG (GRK 760)

Der Histamin H2-Rezeptor als neue Zielstruktur für die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie M4/M5 (FAB-Klassifikation)

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Buschauer, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Pharmazie, Universität Regensburg; Ganser, Arnold (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH; Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), REBIRTH, MHH; Förderung: Studienstiftung des deutschen Volkes

Adenylylzyklase-Regulation in Tiermodellen der Herzinsuffizienz

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Albrecht-Küpper, Barbara (Dr. rer. nat.), Bayer Healthcare, Wuppertal; Schweda, Frank (Prof. Dr. med.), Inst. für Physiologie, Universität Regensburg; Han, Pyung-Lim (PhD), Ewha Womans University, Daehyun-Dong, Südkorea; Förderung: Bayer Healthcare

Funktion von Formylpeptidrezeptoren in humanen Linseneithelzellen

■ Projektleitung: Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Murphy, Phil (PhD), National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Pharmakologische, neurophysiologische und neuroanatomische Charakterisierung von Mäusen mit Defekten in verschiedenen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und G-Proteinen

■ Projektleitung: Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Neuroanatomie, MHH; Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Pharmakologie, MHH; Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Inst. für Pharmakologie, MHH

Rolle des Histamin H4-Rezeptors bei der Colitis ulcerosa

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bleich, Andre (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Versuchstierkunde, MHH

***Caenorhabditis elegans* als Erkrankungsmodell**

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Timmons, Lisa (PhD), University of Kansas, Lawrence, KS, USA

Originalpublikationen

Appl H, Holzammer T, Dove S, Haen E, Strasser A, Seifert R. Interactions of recombinant human histamine H(1)R, H(2)R, H(3)R, and H(4)R receptors with 34 antidepressants and antipsychotics. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*; 2012;385(2):145-170

Beermann S, Glage S, Jonigk D, Seifert R, Neumann D. Opposite effects of mepyramine on JNJ 7777120-induced amelioration of experimentally induced asthma in mice in sensitization and provocation. *PLoS One*; 2012;7(1):e30285

Beermann S, Seifert R, Neumann D. Commercially available antibodies against human and murine histamine H(4)-receptor lack specificity. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*; 2012;385(2):125-135

Beste KY, Burhenne H, Kaever V, Stasch JP, Seifert R. Nucleotidyl cyclase activity of soluble guanylyl cyclase alpha1beta1. *Biochemistry*; 2012;51(1):194-204

Beste KY, Burkhardt O, Kaever V. Rapid HPLC-MS/MS method for simultaneous quantitation of four routinely administered triazole antifungals in human plasma. *Clin Chim Acta*; 2012;413(1-2):240-245

Birnkammer T, Spickenreither A, Brunskole I, Lopuch M, Kagermeier N, Bernhardt G, Dove S, Seifert R, Elz S, Buschauer A. The bivalent ligand approach leads to highly potent and selective acylguanidine-type histamine H(2) receptor agonists. *J Med Chem*; 2012;55(3):1147-1160

Büchler G, Wos-Oxley ML, Smoczek A, Zschemisch NH, Neumann D, Pieper DH, Hedrich HJ, Bleich A. Strain-specific colitis susceptibility in IL10-deficient mice depends on complex gut microbiota-host interactions. *Inflamm Bowel Dis*; 2012;18(5):943-954

Gorinski N, Kowalsman N, Renner U, Wirth A, Reinartz MT, Seifert R, Zeug A, Ponimaskin E, Niv MY. Computational and experimental analysis of the transmembrane domain 4/5 dimerization interface of the serotonin 5-HT(1A) receptor. *Mol Pharmacol*; 2012;82(3):448-463

Hammerschmidt A, Chatterji B, Zeiser J, Schröder A, Genieser HG, Pich A, Kaever V, Schwede F, Wolter S, Seifert R. Binding of Regulatory Subunits of Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase to Cyclic CMP Agarose. *PLoS One*; 2012;7(7):e39848

Jain R, Behrens AJ, Kaever V, Kazmierczak BI. Type IV pilus assembly in *Pseudomonas aeruginosa* over a broad range of cyclic di-GMP concentrations. *J Bacteriol*; 2012;194(16):4285-4294

Kinast L, von der Ohe J, Burhenne H, Seifert R. Impairment of adenylyl cyclase 2 function and expression in hypoxanthine phosphoribosyltransferase-deficient rat B103 neuroblastoma cells as model for Lesch-Nyhan disease: BODIPY-forskolin as pharmacological tool. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*; 2012;385(7):671-683

Lorenzen JM, Broll M, Kaever V, Burhenne H, Hafer C, Clajus C, Knitsch W, Burkhardt O, Kielstein JT. Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2012;7(3):385-390

Neumann D, Beermann S, Mägel L, Jonigk D, Weber-Steffens D, Männel D, Seifert R. Problems associated with the use of commercial and non-commercial antibodies against the histamine H4 receptor. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*; 2012;385(9):855-860

Reher TM, Brunskole I, Neumann D, Seifert R. Evidence for ligand-specific conformations of the histamine H(2)-receptor in human eosinophils and neutrophils. *Biochem Pharmacol*; 2012;84(9):1174-1185

Reher TM, Neumann D, Buschauer A, Seifert R. Incomplete activation of human eosinophils via the histamine H(4)-receptor: Evidence for ligand-specific receptor conformations. *Biochem Pharmacol*; 2012;84(2):192-203

Schuler D, Lübker C, Lushington GH, Tang WJ, Shen Y, Richter M, Seifert R. Interactions of Bordetella pertussis adenylyl cyclase toxin CyaA with calmodulin mutants and calmodulin antagonists: comparison with membranous adenylyl cyclase I. *Biochem Pharmacol*; 2012;83(7):839-848

Taha H, Dove S, Geduhn J, König B, Shen Y, Tang WJ, Seifert R. Inhibition of the adenylyl cyclase toxin, edema factor, from *Bacillus anthracis* by a series of 18 mono- and bis-(M)ANT-substituted nucleoside 5'-triphosphates. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*; 2012;385(1):57-68

Vauth M, Möhner D, Beermann S, Seifert R, Neumann D. Histamine via the histamine H(2)-receptor reduces alpha-CD3-induced interferon-gamma synthesis in murine CD4(+) T cells in an indirect manner. *J Interferon Cytokine Res*; 2012;32(4):185-190

Übersichtsarbeiten

Göttle M, Dove S, Seifert R. *Bacillus anthracis* Edema Factor Substrate Specificity: Evidence for New Modes of Action. *Toxins (Basel)*; 2012;4(7):505-535

Seifert R, Beste KY. Allosteric regulation of nucleotidyl cyclases: an emerging pharmacological target. *Sci Signal*; 2012;5(240):pe37

Seifert R, Dove S. Towards selective inhibitors of adenylyl cyclase toxin from *Bordetella pertussis*. *Trends Microbiol*; 2012;20(7):343-351

Seifert R, Lushington GH, Mou TC, Gille A, Sprang SR. Inhibitors of membranous adenylyl cyclases. *Trends Pharmacol Sci*; 2012;33(2):64-78

Abstracts

2012 wurden 20 Abstracts publiziert.

Promotionen

Beste Kerstin Yvonne (Dr. rer. nat.): Analysis of guanylyl cyclases as nucleotidyl cyclases.

Master

Försterling Lisa (M.Sc. Biochemie): Regulation der Proliferation und der Genexpression in S49-Lymphom-Zellen durch zyklische Nukleotide.

Hinz Christine (M.Sc. Biochemie): Metabolismus und Funktion von 2'-desoxy-cAMP in der humanen Zelllinie HEK293.

Vauth Marcus (M.Sc. Biomedizin): Analyse der Palmitoylierung von Histaminrezeptoren.

Bachelor

Knopp Yvonne (B.Sc. Biologie): Untersuchungen zum Effekt von Histamin auf polarisierte T-Zellen der Maus.

Schmidt Laura (B.Sc. Biologie): Vergleichende funktionelle Analysen der beiden Isoformen des murinen Histamin-H2-Rezeptors.

Stelling Elisabeth (B.Sc. Biochemie): Analyse der Interaktion der mH3R- und mH4R-Signaltransduktion.

Wunschel Eva (B.Sc. Biochemie): Klonierung und funktionellen Analysen der rekombinant exprimierten murinen Histamin-Rezeptoren mH2R und mH3R.

Stipendien

Werner, Kristin: Promotionsstipendium der Studienstiftung des deutschen Volkes/Histamine H2-receptor as drug target in acute myelogenous leukemia.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Seifert, Roland (Prof. Dr. med.): Associate Editor für das Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics; Academic Editor für die Open-Access-Zeitschrift PLOS One; Gutachter für Organisationen der Forschungsförderung (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Telethon Italy, The Broad Foundation, Los Angeles, CA, USA); Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Molecular Pharmacology, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, PLOS One, Frontiers in Pharmacology, Circulation Research, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, British Journal of Pharmacology, Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, Nucleic Acid Research, Science Signaling, Biochimica Biophysica Acta, International Journal of Peptides, Experimental Dermatology, Archiv der Pharmazie, Toxins, Neuroscience Letters, Biochemistry, Journal of Neurochemistry), Gutachter für Professuren für Pharmakologie, Mitglied der Weiterbildungskommission der DGPT, Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie, Prüfungsvorsitzender "Fachpharmakologie DGPT", Stellvertretender Sprecher des Kompetenzzentrums für geschlechtersensible Medizin der MHH, Vertreter für das Fach Pharmakologie in der Expertenkommission zur Erarbeitung der Richtlinien zur Behandlung der Anaphylaxie.

Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für Organisationen der Forschungsförderung (Research Foundation Flanders, Belgium; The Broad Foundation, Los Angeles, CA, USA). Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (Cytokine, Experimental Biology and Medicine, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Molecular and Cellular Biology, PLOS One, Recent Patents on Drug Delivery and Formulation).

Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (ChemMedChem, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, British Journal of Pharmacology, Expert

Opinion on Therapeutic Patents, PLOS One, Faculty of 1000 - post publication peer review).

Kaever, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Scientia Pharmaceutica, Future Medicine)

Institut für Toxikologie

■ Direktor: Prof. Dr. Ingo Just

Tel.: 0511/532-2914 • E-Mail: just.ingo@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/toxicology.html

Forschungsprofil

Proteintoxine aus Clostridien sind Auslöser verschiedener Erkrankungen, wie z. B. Antibiotika-assoziierte pseudomembranöse Colitis (Toxine A und B von *C. difficile*), toxisches Schock-Syndrom (letales Toxin von *C. sordellii*), Wundstarrkrampf (Tetanustoxin aus *C. tetani*) sowie Botulismus (verschiedene Botulinus-Neurotoxine aus *C. botulinum*). Schwerpunkt der Abt. ist die Aufklärung der biologischen Wirkung dieser bakteriellen Proteintoxine. Hierzu gehören die Aufklärung des molekularen und zellulären Wirkmechanismus der Toxine und die detaillierte Beschreibung des zellulären Aufnahmewegs sowie die Charakterisierung der funktionellen Kon-sequenzen der Toxinwirkung für die Zielzelle. Die Kenntnis des molekularen Wirkmechanismus dieser Toxine führt zu einem vertieften Verständnis des Krankheitsgeschehens und ermöglicht die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien. Darüber hinaus können einige Toxine auf der Basis ihres molekularen Wirkmechanismus als hochspezifisch wirkende Therapeutika (z. B. Botulinumneurotoxine) eingesetzt werden.

Forschungsprojekte

Clostridium difficile Toxine A und B

Clostridium difficile gilt als Auslöser der Antibiotika-assoziierten Diarrhöe (CDAD). Eine Besiedlung des Darms mit dem Sporenbildner *Clostridium difficile* wird normalerweise durch eine intakte physiologische Darmflora verhindert. Wird diese jedoch durch Breitspektrumantibiotika, Zytostatika oder Immunsuppressiva geschädigt, kann es zu einer Besiedlung des Colons mit *Clostridium difficile* kommen. Die Symptomatik variiert vom einfachen, selbstlimitierenden Durchfall über die schwere blutige Diarrhöe bis hin zur pseudomembranösen Colitis. Die schwerste Verlaufsform stellt das toxische Megacolon mit Ileus dar. Bis Ende des letzten Jahr-hunderts war die *Clostridium difficile* assoziierte Durchfallerkrankung (CDAD) eine relativ häu-fige, aber ungefährliche nosokomiale Infektion. Vor ein paar Jahren wurde in Kanada, den USA und Großbritannien über das epidemische Auftreten einer schweren Form der CDAD in verschiedenen Krankenhäusern berichtet, die durch eine erheblich verstärkte Symptomatik und eine deutlich erhöhte Letalität von bis zu 30 % charakterisiert war. Als Auslöser dieser Epidemie wird der hypervirulente Stamm mit der Bezeichnung O27 (NAP1/O27) verantwortlich gemacht.

Die meisten Stämme von *Clostridium difficile* koexprimieren die Proteintoxine Toxin A und Toxin B. Sie sind beide auf dem Pathogenitätslokus PaLoc kodiert und werden von den vegetativen Formen der Clostridien gebildet und abgegeben. Die beiden Toxine sind homologe einkettige Proteintoxine, die aus zwei funktionellen Domänen bestehen: der Aufnahme- und der Glucosyltransferase-Domäne. Die Transport-Domäne besteht aus drei Subdomänen, der C-terminal gelegenen Rezeptorbinde-Domäne, Transmembran-Domäne sowie der Cysteinprotease-Domäne (Abb. 1).

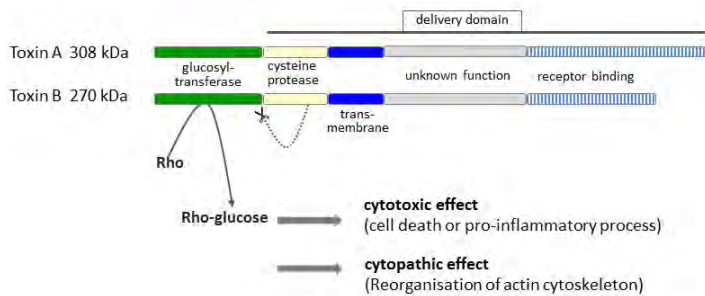


Abb. 1: Struktur und Wirkung der *C. difficile* Toxine A /B

Die Rezeptorbindedomäne besteht aus repetitiven Peptidbereichen, die an Zuckerstrukturen binden und so die Bindung des Toxins an die Zielzelle erlauben. Nach der Bindung erfolgt die rezeptorvermittelte Endozytose in Vesikeln, die angesäuert werden. Die Ansäuerung induziert eine Umfaltung des Toxinmoleküls, in dessen Folge sich die Transmembrandomäne in die Vesikelmembran einlagert. Dadurch entsteht eine transiente Pore, durch die die Glucosyltransferase-Domäne aus dem Lumen des Vesikels in das Zytoplasma geschleust wird. Die dritte Subdomäne ist eine Cysteinprotease, die die Glucosyltransferase-Domäne proteolytisch vom Rest des Toxins absplattet. Die Transferasedomäne kann sich jetzt frei im Cytoplasma bewegen. Die Zielproteine sind die kleinen GTP-bindenden Proteine der Rho-Subfamilie (insbesondere RhoA, Rac1, Cdc42, TC10 und RhoG), die mono-glucosyliert und dadurch inaktiviert werden.

Die Rho-Proteine sind die Hauptregulatoren des Aktinzytoskeletts und aller Aktin-basierten Zellfunktionen. Darüber hinaus sind die Rho-Proteine an der Zellzykluskontrolle, der Genexpression und der Apoptose beteiligt. Die Mono-glucosylierung findet in der funktionell bedeutsamen Effektorregion der Rho-Proteine statt. Hierdurch wird die Signalweitergabe (Effektorkopplung) vollständig blockiert. Über diesen Mechanismus werden alle Rho-abhängigen Signalwege blockiert.

Die biologische Wirkung von Toxin A und B auf kultivierte Zellen lässt sich in die zytopathische Wirkung, die Zerstörung des Aktinzytoskeletts und die zytotoxische Wirkung (die Auslösung des Zelltodes) unterteilen. Aufgrund von Homologieschlüssen gilt in der Literatur als gemeinhin gesichert, dass die Toxine A und B ihre Aktinzytoskelett-modulierende Wirkung ausschließlich über die Inaktivierung von RhoA vermitteln. Der Schluss basiert auf den Befunden, dass das clostridiale Exoenzym C3, das ausschließlich RhoA/B/C inaktiviert, zu gleichen zytoskelettalen Veränderungen führt wie die Toxine A und B. Direkte experimentelle Befunde hierzu gibt es nicht. Diese als gesichert geltende Einschätzung wurde von uns infrage gestellt, und zwar basierend auf der Wirkung von Isoformen von Toxin A und B, welche die gleichen morphologischen Veränderungen hervorrufen, aber ausschließlich Rac, nicht jedoch Rho glucosylieren.

Konstitutiv aktive Rho-Mutanten zeigen durch den inhibierten GTPase-Zyklus eine permanent GTP-gebundene Form. Diese Form ist nicht glucosylierbar, da die Hydroxylgruppe der Akzeptoraminosäure Threonin-37 bzw. -35 intramolekular verborgen ist. Die ektope Expression von konstitutiv aktivem RhoA, Rac1 und Cdc42 zeigte, dass ausschließlich die Rac-Form in der Lage war, vor den zytopathischen Wirkungen von Toxin A/B zu schützen.

Rho-Mimics (IpgB1 und 2) sind bakterielle Effektorproteine, die von Shigellen über einen Typ-III-Sekretionsmechanismus abgegeben werden und die Funktion von aktiven Rho-Proteinen simulieren. Ausschließlich die ektope Expression des Rac-Mimic IpgB1 schützte vor der zytopathischen Wirkung von Toxin B, nicht jedoch die von IpgB2 (RhoA-Mimic). Somit konnte mit zwei unterschiedlichen experimentellen Ansätzen gezeigt werden, dass der zytopathische, d. h. Aktinzytoskelett-zerstörende Effekt ausschließlich über das Substratprotein Rac1 vermittelt wird. Die Inaktivierung von Rac1 durch die Glucosylierung führt also zu einer Reorganisation des Aktinzytoskeletts, während die Glucosylierung von Rho und Cdc42 andere Auswirkungen zeigt.

Der zytotoxische Effekt (Zelltod) der Toxine lässt sich erst nach ca. 24 Stunden Inkubation von kultivierten Zellen

detektiert. Als Zeichen einer relativ frühen Phase der Apoptose nimmt die Annexin-V-Färbung zu. Darüber hinaus wurde im vergleichbaren Zeitfenster die Aktivierung der Caspase-9, -8 und -3 gezeigt. Durchschnittlich gehen nach 48-stündiger Behandlung 30 % der Zellen in die Apoptose. Die verbleibenden 70 % scheinen Apoptose-resistent zu sein. Synchronisiert man die Zellen jedoch mittels des Thymidin-Doppelblocks, so werden über 90 % der Zellen empfindlich für die Toxin-induzierte Apoptose. Damit ist die Toxin-induzierte Apoptose Zell-Zyklus-abhängig und synchronisierte Zellen reagieren viel empfindlicher auf die pro-apoptotischen Signale. Die Toxin-induzierte Apoptose wurde sowohl in synchronisierten als auch in nicht-synchronisierten Zellen vollständig durch Pan-Caspase-Inhibitoren blockiert. Dies bedeutet, dass der Toxin-induzierte Zelltod vollständig Caspase-vermittelt ist.

Obwohl in der Literatur berichtet wird, dass insbesondere Toxin A initial durch einen mitochondrialen Schaden die Apoptose auslöst, konnten wir zwar die Cytochrom-C-Freisetzung zeigen, aber erst, nachdem bereits Caspasen aktiviert waren. Darüber hinaus konnten wir eindeutig - unter Verwendung von p53^{-/-}-Colonozysten - den Beweis erbringen, dass p53 nicht in die Toxin A-vermittelte Apoptose eingeschaltet ist. Durch Verwendung von Isoformen von Toxin A/B (die ein unterschiedliches Muster an Rho GTPasen inaktivieren) war abzuleiten, dass der zytotoxische Effekt durch Inaktivierung von RhoA vermittelt wird. Weiterhin haben unsere Untersuchungen gezeigt, dass Caspase-3 erstaunlicherweise proximal im Signalweg eingeschaltet ist und dass Caspase-8 und -9 eher distal zu lokalisieren sind. Darüber hinaus gibt es Befunde, dass initial durch die Toxine eine Non-Caspase-Protease aktiviert wird, die dann die Aktivierung der Caspase-3 bewirkt und den Apoptose-Vorgang startet.

Da sowohl Toxin A als auch Toxin B zeitgleich zur Entwicklung des zytotoxischen Effektes eine Hochregulation und Aktivierung der RhoB GTPase bewirken, wurde untersucht, ob RhoB in einem kausalen Zusammenhang mit der pro-apoptotischen Wirkung der Toxine steht. Diese Frage war bedeutsam, da die Toxine nicht nur eine Hochregulation, sondern auch eine Aktivierung des RhoBs bewirken. RhoB ist also nach der Toxinbehandlung in den Zellen signalkompetent. Eine Überexpression von RhoB in Wildtyp-Form oder in der konstitutiv aktiven Form bewirkt keine Apoptose. Dieses bedeutet, dass neben dem aktiven RhoB noch ein weiterer Spieler vorhanden sein muss. Dieser weitere Spieler wurde als RhoA identifiziert. Die Inaktivierung von RhoA durch die Toxine und die gleichzeitige Hochregulation und Aktivierung von RhoB stellen den Signal-Input dar, der zur Apoptose führt. Eine Inaktivierung von RhoB (z. B. durch ADP-Ribosylierung durch C3-Exoenzym) blockiert die Toxin-vermittelte Apoptose-Induktion. Dieses Modell, dass nämlich RhoA-Inaktivierung und gleichzeitige RhoB-Aktivierung den Zelltod einleiten, wird auch durch andere Arbeiten gestützt. In vielen Tumorzellen ist RhoB nicht exprimiert. Wird RhoB ektopisch exprimiert, werden die Tumorzellen am Wachstum gehemmt und teilweise in die Apoptose getrieben. Ist in derartigen Tumorzellen jedoch ein Austauschfaktor (AKAP-GEF) für RhoA vorhanden, kann RhoB seine Zellwachstum-hemmende und proapoptotische Wirkung nicht mehr entfalten. Das entscheidende Signal für den Zelltod ist also die Inaktivierung von RhoA. RhoB ist ein zusätzlicher Modulator, der - wenn RhoB aktiv ist - den Weg der Apoptose beschreitet. Wird RhoB gehemmt, kommt es nicht zur Apoptose, sondern zum nekrotischen Zelltod. Somit ist RhoB der Schalter, der bestimmt, ob der apoptotische oder nekrotische Zelltod beschritten wird (Abb. 2).

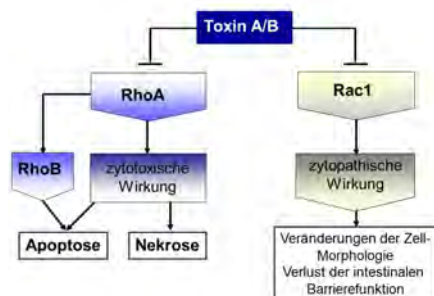


Abb. 2: Beeinflussung zellulärer Signalwege durch die Toxine

Im intakten Organismus bewirken Toxin A und B eine proinflammatorische Wirkung, d. h. Entzündungsreaktionen werden ausgelöst bzw. verstärkt. Im Darm spielen bei der Infektabwehr mukosale Mastzellen eine sehr wichtige Rolle. Die Arbeitsgruppe konnte erstmalig zeigen, dass die beiden Toxine mukosale Mastzellen direkt stimulieren; sie induzieren die Degranulation proinflammatorischer Mediatoren und führen, abhängig von p38 MAP Kinase, zu einer verstärkten Expression der Cyclooxygenase 2, die verstärkt proinflammatorische Prostaglandine bildet. Darüber hinaus wird Interleukin-8 verstärkt abgegeben.

■ Projektleitung: Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.), Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.), Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Toxicoproteomics: Veränderung im Proteinmuster von Colonozyten nach Intoxikation mit clostridialen Zytotoxinen

■ Projektleitung: Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.) und Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Braun, Hans-Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Pflanzengenetik der LUH, Mosaiques GmbH, Hannover, Dionex GmbH, Idstein; Förderung: DFG

Clostridium botulinum C3-Exoenzym als Axonwachstum-förderndes Agens

■ Projektleitung: Rohrbeck, Astrid (Dr. rer. nat.) und Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ahnert-Hilger, Gudrun (Prof. Dr. rer. nat.) und Höltje, Markus (PD Dr. rer. nat.) Charite Berlin, Haastert, Kirsten (PD Dr. med. vet.) und Grothe, Claudia (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Neuroanatomie der MHH; Förderung: DFG JU 231/5-1

Beeinflussung der Regulation des Zellzyklus und des Zelltodes durch bakterielle Pathogenitätsfaktoren

■ Projektleitung: Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.), May, Martin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.), Rottner, Klemens (Dr. rer. nat.), Ponismaskin, Evengi (Prof. Dr. rer. nat.)

Charakterisierung der Rezeptorinteraktion von Botulinus-Neurotoxinen

■ Projektleitung: Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.) und Bigalke, Hans (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Binz, Thomas (Dr. rer. nat.) - Inst. für Biochemie; Förderung: BMBF

Pro-inflammatorische Wirkung des Clostridium difficile Toxin A

■ Projektleitung: Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.) und Olling, Alexandra (Dr. rer. nat.); Förderung: SFB 621, Projekt B5

Originalpublikationen

Auer M, Schweigreiter R, Hausott B, Thongrong S, Höltje M, Just I, Bandtlow C, Klimaschewski L. Rho-independent stimulation of axon outgrowth and activation of the ERK and Akt signaling pathways by C3 transferase in sensory neurons. *Front Cell Neurosci*; 2012;6:43

Baron Jens, Blex Christian, Rohrbeck Astrid, Rachakonda Sivarama Krishna, Birnbaumer Lutz, Ahnert-Hilger Gudrun, Brunk Irene. The alpha-subunit of the trimeric GTPase Go2 regulates axonal growth. *J Neurochem*; 2013;124(6):782-794

Bigalke H, Frevert J. Botulinum toxin A: dose and immune response. *Int J Rehabil Res*; 2012;35(2):93

Boetzkes A, Felkel KW, Zeiser J, Jochim N, Just I, Pich A. Secretome analysis of Clostridium difficile strains. *Arch Microbiol*; 2012;194(8):675-687

Chiaradia E, Avellini L, Tartaglia M, Gaiti A, Just I, Scoppetta F, Czentnar Z, Pich A. Proteomic evaluation of sheep serum proteins. *BMC Vet Res*; 2012;8:66

Debez A, Braun HP, Pich A, Taamalli W, Koyro HW, Abdelly C, Huchzermeyer B. Proteomic and physiological responses of the halophyte *Cakile maritima* to moderate salinity at the germinative and vegetative stages. *J Proteomics*; 2012;75(18):5667-5694

Gu S, Rumpel S, Zhou J, Strotmeier J, Bigalke H, Perry K, Shoemaker CB, Rummel A, Jin R. Botulinum neurotoxin is shielded by NTNHA in an interlocked complex. *Science*; 2012;335(6071):977-981

Hammerschmidt A, Chatterji B, Zeiser J, Schröder A, Genieser HG, Pich A, Kaever V, Schwede F, Wolter S, Seifert R. Binding of Regulatory Subunits of Cyclic AMP-Dependent Protein Kinase to Cyclic CMP Agarose. *PLoS One*; 2012;7(7):e39848

Hefter H, Hartmann C, Kahlen U, Moll M, Bigalke H. Prospective analysis of neutralising antibody titres in secondary non-responders under continuous treatment with a botulinumtoxin type A preparation free of complexing proteins-a single cohort 4-year follow-up study. *BMJ Open*; 2012;2(4):10.1136/bmjopen-2011-000646. Print 2012

Huelsenbeck J, May M, Schulz F, Schelle I, Ronkina N, Hohenegger M, Fritz G, Just I, Gerhard R, Genth H. Cytoprotective effect of the small GTPase RhoB expressed upon treatment of fibroblasts with the Ras-glucosylating *Clostridium sordellii* lethal toxin. *FEBS Lett*; 2012;586(20):3665-3673

Katsch K, de Jong SJ, Albrecht JC, Steger J, Genth H, Posern G, Biesinger B. Actin-dependent activation of serum response factor in T cells by the viral oncoprotein tip. *Cell Commun Signal*; 2012;10(1):5-811X-10-5

May M, Kolbe T, Wang T, Schmidt G, Genth H. Increased Cell-Matrix Adhesion upon Constitutive Activation of Rho Proteins by Cytotoxic Necrotizing Factors from *E. Coli* and *Y. Pseudotuberculosis*. *J Signal Transduct*; 2012;2012:570183

Rohrbeck A, Kolbe T, Hagemann S, Genth H, Just I. Distinct biological activities of C3 and ADP-ribosyltransferase-deficient C3-E174Q. *FEBS J*; 2012;279(15):2657-2671

Rotsch J, Rohrbeck A, May M, Kolbe T, Hagemann S, Schelle I, Just I, Genth H, Huelsenbeck SC. Inhibition of macrophage migration by *C. botulinum* exoenzyme C3. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*; 2012;385(9):883-890

Schwarz J, Proff J, Hävemeier A, Ladwein M, Rottner K, Barlag B, Pich A, Tatge H, Just I, Gerhard R. Serine-71 phosphorylation of rac1 modulates downstream signaling. *PLoS One*; 2012;7(9):e44358

Strotmeier J, Willjes G, Binz T, Rummel A. Human synaptotagmin-II is not a high affinity receptor for botulinum neurotoxin B and G: increased therapeutic dosage and immunogenicity. *FEBS Lett*; 2012;586(4):310-313

Weigoldt M, Meens J, Bange FC, Pich A, Gerlach GF, Goethe R. Metabolic adaptation of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* to the gut environment. *Microbiology*; 2013;159(Pt. 2):380-391

Wellhöner H, Weiss A, Schulz A, Adermann K, Braitbard O, Bar-Sinai A, Hochman J. Reversing ABCB1-mediated multi-drug resistance from within cells using translocating immune conjugates. *J Drug Target*; 2012;20(5):445-452

Abstracts

2012 wurden 42 Abstracts publiziert.

Promotionen

Euler Friederike Christina (Dr. med.): Bedeutung der Autoproteolyse für die intrazelluläre Wirkung von *Clostridium difficile* Toxin A.

Fritsch Cornelia (Dr. med.): Bindung und Aufnahme von *Clostridium botulinum* C3 Exoenzym in F98-Zellen.

Janzen Constantin (Dr. med.): Identifizierung der SV2-Bindungstasche in der H₂C₂-Domäne von *Botulinum Neurotoxin* Serotyp A.

Lica Marta Anna (Dr. med.): Unterschiede in der biologischen Wirkung des *Clostridium difficile* Toxin B in proliferierenden und nicht-proliferierenden Zellen.

Roggenkamp Dennis (Dr. rer. nat.): Funktionelle Charakterisierung der Interaktion von Hautzellen und neuronalen Zellen in gesunder und gestresster Haut.

Zeiser Johannes (Dr. rer. nat.): Das Substratspektrum clostridialer glukosylierender Toxine und die Auswirkungen auf das Proteom von Colonocyten.

Master

Brinkmann Sophie (M.Sc. Biochemie): Cdk 1 abhängige Phosphorylierung des Rac GEF Proteins beta-Pix.

Doberenz Sebastian (M.Sc.): Kinetische Analyse der Toxin A vermittelten Glukosylierung kleiner GTPasen.

Edeling Maria (M.Sc. Biomedizin): Funktionelle Charakterisierung von Renalen Tubuluszellen in einem Modell für diabetische Nephropathie.

Findeisen Katja (M.Sc. Biomedizin): Neutralisation von *Clostridium difficile* Toxin B durch Tauro-konjugierte-Gallensäuren.

Krüger Jonas (M.Sc. Biomedizin): Ribosomale Proteomanalyse C3 Exoenzym behandelter Zellen.

Nolte Annika (M.Sc. Biomedizin): Die Rac1-induzierte Hochregulation von Frizzled-Rezeptoren.

Rataj Dennis (M.Sc. Biomedizin): Beteiligung von CIC-5 an der zellulären Aufnahme der clostridialen Toxine TcdA und TcdA1-1874.

Stipendium

Goy, Sebastian: Charakterisierung der Bindungsstelle von clostridialen glucosylierenden Toxinen

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Just, Ingo (Prof. Dr. med.): Gutachter für die Alexander von Humboldt-Stiftung, INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Inst. Pasteur (Paris), DFG Editorial Board von "The Open Toxinology Journal" und "Small GTPases"

Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board of World Journal of Biological Chemistry Gutachter für die Alexander von Humboldt-Stiftung

Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): wissenschaftliche Leitung des Postgradualstudiengangs "Toxikologie und Umweltschutz" der Universität Leipzig, Gutachter für MRC (UK), Gutachter für diverse internationale Journale

Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.): Leiter der Core-Facility Massenspektrometrie, Vorsitzender des Massenspektrometrie-Forums Hannover, Gutachter für diverse internationale Journale

Institut für Immunologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511/532-9721 • E-Mail: Foerster.Reinhold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/immunologie.html

Forschungsprofil

Das Immunsystem ist ein den gesamten Organismus durchziehendes Netzwerk, das Informationen über die momentane Präsenz eigener, harmloser und pathogener Bestandteile im Körper sammelt, bewertet und entsprechend darauf reagiert. Meistens veranlasst dies Toleranzinduktion und nur im Falle pathogener Belastung wird eine angeborene und je nach Umständen adaptive Immunantwort in die Wege geleitet. Diese Aufgabe wird durch immunkompetente Zellen und Gewebe erfüllt, wobei der notwendige Informationsfluss und die Konsequenzen daraus durch gesteuerte Migration/Zirkulation bzw. Kommunikation der daran beteiligten Zellen gewährleistet wird. Derartige Prozesse sind auch maßgeblich an der Entstehung der lymphatischen Strukturen/Organe selbst beteiligt. Im Fokus des Interesses stehen dabei das Chemokin/Rezeptorsystem, andere signalgebende Rezeptoren sowie Adhäsionsmoleküle, die die Prozesse der Adhäsion/Kommunikation, Migration, zellulären Differenzierung sowie Aktivierung/Suppression, steuern. Das Inst. für Immunologie verfolgt mit seinen Projekten das Ziel, diese molekularbiologischen Vorgänge auf zellulärer Ebene *in vitro* und *in vivo*, vor allem aber *in vivo* an Mausmodellen zu studieren, um ihre Funktion als solche sowie ihre Bedeutung für die immunologische Kompetenz des Gesamtorganismus besser zu verstehen. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die funktionelle Analyse sogenannter lokaler Immunsysteme wie dem „mucosa associated lymphoid tissue“ (MALT), die spezifisch an die vor Ort gegebenen Herausforderungen angepasst sind. Die gewonnenen Erkenntnisse werden am Inst. auch mit Hinblick auf ihre praktische Bedeutung verwertet, da sie Wege aufzeigen sollen, wie zum Beispiel Abstoßungsreaktionen transplantierten Gewebes gezielt vermieden werden könnten. Eine Nachwuchsgruppe (PD Dr. Andreas Krueger) hat Mitte des Jahres 2007 ihre Arbeit aufgenommen und hat die Aufklärung der Wege zum Ziel, die T-Zellentwicklung aus Stammzellen determinieren. In 2009 wurde eine dem Inst. angegliederte Professur mukosale Immunologie eingerichtet (Prof. Dr. Oliver Pabst), die sich der Erforschung der Funktionen und Besonderheiten des intestinalen Immunsystems widmet.

Forschungsprojekte

Die Entwicklung von Interleukin-17 produzierenden gamma-delta T-Zellen

Das Immunsystem wächst mit seinen Aufgaben: In den ersten Lebensmonaten und Lebensjahren lernt es, auf Krankheitserreger zu reagieren. So entsteht mit der Zeit ein reaktionsfähiges immunologisches Gedächtnis aus spezifischen B- und T-Lymphozyten - das erworbene Immunsystem. Doch auch schon vor der Geburt schützt das sogenannte angeborene Immunsystem den Körper. Neben phagozytierenden Zellen gehören auch bestimmte Lymphozyten zum angeborenen Immunsystem und wissen quasi instinktiv wie sie auf etwaige Erreger reagieren sollen. In diesem Projekt untersuchten wir die Entwicklung von gamma-delta T-Zellen, einer bisher wenig verstandenen Form von T-Zellen. Im Menschen wie in der Maus gehören gamma-delta T-Zellen zu den ersten T-Lymphozyten, die sich im embryonalen Thymus entwickeln. Wir konnten in früheren Arbeiten zeigen, dass einige gamma-delta T-Zellen bereits im Thymus, dem Ort ihrer Entstehung, einen Phänotyp von bewaffneten Effektor-Zellen annehmen. Diese vorab-aktivierten Zellen waren ohne vorherige Antigen-Erkennung in der Lage, sehr schnell entzündungsfördernde Zytokine wie Interleukin-17A und Interleukin-17F herzustellen. Diese inflammatorischen Botenstoffe wirken auf Gewebszellen in der direkten Umgebung und verteidigen Haut und Schleimhaut durch die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten. Im vergan-

genen Jahr haben wir die Ontogenese von Interleukin-17 produzierenden gamma-delta T-Zellen genauer untersucht. Unsere Hypothese war, dass sich solche Zellen ausschließlich vor der Geburt entwickeln und sich nach der Geburt wie Stammzellen selbst erneuern.

Um diese Hypothese zu testen, haben wir hämatopoetische Stammzellen aus normalen Wild-Typ-Mäusen in gentechnisch veränderte Empfängermäuse, denen die für Interleukin-17A und Interleukin-17F kodierenden Gene fehlen, transferiert. Mit Hilfe eines grün fluoreszierenden Reportersystems konnten wir zeigen, dass sich in erwachsenen Tieren zwar neue gamma-delta T-Zellen bilden konnten, diese aber nicht in der Lage waren Interleukin-17A und Interleukin-17F zu produzieren. In einem komplementären Ansatz konnten wir die Entwicklung von gamma-delta T-Zellen im adulten und neonatalen Thymus zeitgleich beobachten. Hierzu wurden intakte neonatale Thymus-Hälften unter die Nierenkapsel von T-Zell-defizienten Mäusen transplantiert (Abbildung 1A). Gleichzeitig wurde deren Fähigkeit zur T-Zell-Bildung gentechnisch wiederhergestellt. So konnten sich synchron neue T-Zellen im Spender-Thymus sowie im jetzt funktionsfähigen Empfänger-Thymus entwickeln. Es zeigte sich, dass ausschließlich CD45.1-positive, also aus dem transplantierten neonatalen Thymus stammende T-Zellen, in der Lage waren Interleukin-17 zu produzieren (Abbildung 1B).

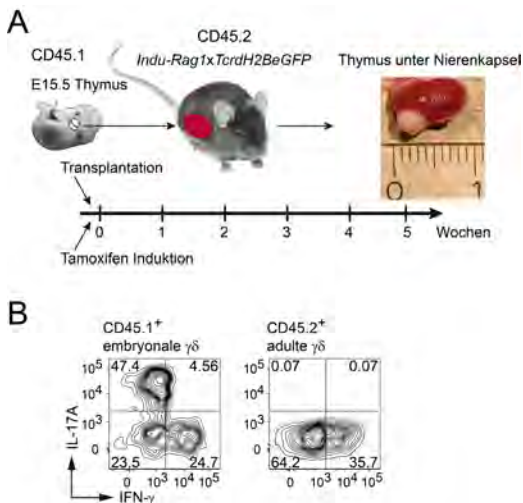


Abb. 1: Abbildung 1. Parallele Entwicklung von gamma-delta T-Zellen im neonatalen und adulten Thymus. A) Schema der neonatalen Thymustransplantation unter die Nierenkapsel von Empfängermäusen des Genotyps Indu-Rag1 x TcrdH2BeGFP x ERcre (Kooperation mit Dr. Siegfried Weiß, HZI Braunschweig) und gleichzeitiger Induktion der adulten T-Zell-Entwicklung durch Tamoxifen-Gavage. B) Contour Plots zeigen durchflusszytometrische Analyse von gamma-delta T-Zellen embryonalen Ursprungs (CD45.1+, links) oder adulten Ursprungs (CD45.2+, rechts) nach intrazellulärer Färbung auf die Zytokine Interleukin-17A und Interferon-gamma.

Wir konnten mit diesen Experimenten unsere Hypothese bestätigen und schließen, dass Interleukin-17 produzierende gamma-delta T-Zellen nicht, wie andere T-Zellen der erworbenen Immunantwort, auch weiterhin im Erwachsenenalter konstant neu gebildet werden (siehe Modell in Abbildung 2). Vermutlich nehmen sie die Funktion einer potenten immunologischen Grundausstattung wahr und müssen so eindeutig zum angeborenen Teil des Immunsystems gezählt werden. Dieses Ergebnis und zukünftige Erkenntnisse werden helfen, die Ausbildung und Regulation des Immunsystems von Neugeborenen besser zu verstehen. Noch offen bleibt bisher, welche Antigene solche gamma-delta T-Zellen genau erkennen. Dieser Frage werden wir in den kommenden Jahren verstärkt nachgehen.

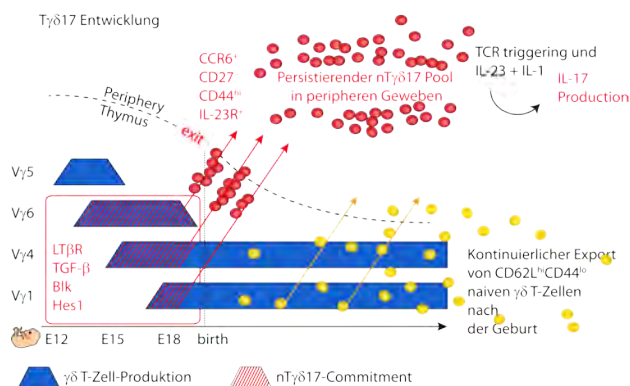


Abb. 2: Abbildung 2. Modell zur Entwicklung von Interleukin-17 produzierenden gamma-delta T-Zellen. Die Entstehung und Differenzierung von Interleukin-17 produzierenden gamma-delta T-Zellen erfolgt ausschließlich im embryonalen Thymus vor der Geburt. Die Signalmoleküle Notch-Hes1, Lymphotoxin- β -receptor (LT β R), Transforming growth factor-beta (TGF- β) und B lymphokinase (Blk) spielen hier eine wichtige Rolle. Nach der Entwicklung persistieren Interleukin-17 produzierende gamma-delta T-Zellen als ein sich selbst erneuernder Pool von CCR6⁺CD27⁺CD44^{hi}IL-23R⁺ Effektor-T-Zellen.

Weitere Details in: Jan Haas, Sarina Ravens, et al., Immunity 2012, 37: 48

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren; SFB 621-A14

Weitere Forschungsprojekte

Die Rolle von homeostatischen Chemokinrezeptoren für die mukosale Immunität der Lunge

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 578-B3

Die Raum-Zeit-Verteilung regulatorischer T-Zellen bei der chronischen Organabstoßungsreaktion

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 738-B5

Migrations- und Interaktionsverhalten plasmazytoider dendritischer Zellen

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 621-A1

Die Funktion der Chemokine bei der Ausbildung der mukosalen Immunität, der Induktion der oralen Toleranz und der Entstehung der Kolitis

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 621-A1

Konditionelle knock-in/knock-out-Mausmodelle zur Funktionsaufklärung des Chemokinrezeptors CCR7

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB 521-A1

Die Bedeutung von Stromazellen für die Lymphknoten-Homöostase bei normalen und inflammatorischen Bedingungen

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer-Ingelheim

Funktionelle Bedeutung von CD155 und ihm verwandter Rezeptoren in immunologischen und entwicklungsbiologischen Prozessen

■ Projektleitung: Bernhardt, Günter (Dr.); Kooperationspartner: Chambers, Benedict (Dr.), Karolinska-Universität, Stockholm, Schweden; Shibuya, Akira (Prof. Dr.), University of Tsukuba, Japan; Förderung: DFG-Einzelverfahren; HBRS

Struktur, Organogenese und Funktion von „solitary intestinal lymphoid tissue

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: SFB 621-A11

Der Einfluss von Stromazellen auf die Generierung regulatorischer T Zellen im intestinalen Immunsystem

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

The impact of migratory routes on intestinal tolerance in neonatal and adult mice

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Lymphatics as targets

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sirpa Jalkanen (Prof. Dr.), University of Turku, Finland; Mingzhao Zhu (Prof. Dr.), Beijing, China; Förderung: DFG-Einzelverfahren

Spatiotemporal dynamics of acute and chronic Salmonella infection in mice

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rhen, Mikael (Prof. Dr.), Karolinska University, Schweden; Förderung: IRTG1273

Restriktion und Effizienz früher T-Zellvorläufer - Grundlagen für verbesserte T-Zell-Rekonstitution nach Knochenmarkstransplantation

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Emmy-Noether Programm; Rebirth; HBRS

microRNA-Transkriptionsfaktor-Netzwerke in der T-Zellrekonstitution nach Knochenmarkstransplantation

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.); Förderung: SFB 738-A7; HBRS

microRNA in der Entwicklung und Funktion myeloider Zellen

■ Projektleitung: Łyszkiewicz, Marcin (PhD); Förderung: MHH

Mukosale T-Zellen: Genetische Ansätze zur Untersuchung der Entwicklung und Homeostase des mukosalen Immunsystems

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr.); Kooperationspartner: Malissen, Bernard (Prof. Dr.), Centre d'immunologie de Marseille Luminy, Frankreich; Förderung: DFH / UFA

Contribution of Th17-type cytokine producing gamma-delta T cells to the control of microbial infections

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr.); Förderung: HBRS

Controlling the controllers. Towards the modification of regulatory T cell populations in experimental inflammatory pathologies

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr.); Förderung: HBRS

Analysis of TCR-repertoire dynamics of FoxP3+ regulatory T cells and gamma-delta T cells in the course of microbial infections

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr.); Förderung: HBRS

Neuroimmune Interaktion beim Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.); Förderung: SFB 587-B4

Lungenfunktionsmessungen

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.); Förderung: SFB 587-Z2

Characterization of mast cell anatomy and function in primate airways - interaction with the nervous system

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kaup, Franz-Joseph (Prof. Dr.), DPZ, Göttingen;

Förderung: DFG Priority Programme „Mast Cells - Promoters of Health and Modulators of Disease“ (SPP 1394)

Modulation von Graft-versus-Host - und Graft-versus-Leukemia - Effekt durch miR-181a in Spender T-Zellen nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Könecke, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Eder Matthias (Prof. Dr.) und Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Hämatologie, MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Entwicklung neuer Strategien zur Behandlung einer Graft-versus-Host Erkrankung durch Beeinflussung der Spender T-Zell Wanderung

■ Projektleitung: Könecke, Christian (Dr. med.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Optimierung der Spezifität und Funktion regulatorischer T-Zellen zur Verhinderung der Graft-versus-Host-Erkrankung

■ Projektleitung: Könecke, Christian (Dr. med.); Prinz, Immo (PD Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung

Originalpublikationen

Avouac J, Elhai M, Tomcik M, Ruiz B, Friese M, Piedavent M, Colonna M, Bernhardt G, Kahan A, Chiochia G, Distler JH, Allano Y. Critical role of the adhesion receptor DNAX accessory molecule-1 (DNAM-1) in the development of inflammation-driven dermal fibrosis in a mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*; 2012;DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201759

Danisch S, Qiu Q, Seth S, Ravens I, Dorsch M, Shibuya A, Shibuya K, Förster R, Bernhardt G. CD226 interaction with CD155 impacts on retention and negative selection of CD8 positive thymocytes as well as T cell differentiation to follicular helper cells in Peyer's Patches. *Immunobiology*; 2013;218(2):152-158

Edelblum KL, Shen L, Weber CR, Marchiando AM, Clay BS, Wang Y, Prinz I, Malissen B, Sperling AI, Turner JR. Dynamic migration of gammadelta intraepithelial lymphocytes requires occludin. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2012;109(18):7097-7102

Gelderblom M, Weymar A, Bernreuther C, Velden J, Arunachalam P, Steinbach K, Orthely E, Arumugam TV, Leyboldt F, Simova O, Thom V, Friese MA, Prinz I, Holscher C, Glatzel M, Korn T, Gerloff C, Tolosa E, Magnus T. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. *Blood*; 2012;120(18):3793-3802

Haas JD, Ravens S, Duber S, Sandrock I, Oberdorfer L, Kashani E, Chennupati V, Fohse L, Naumann R, Weiss S, Krueger A, Forster R, Prinz I. Development of interleukin-17-producing gammadelta T cells is restricted to a functional embryonic wave. *Immunity*; 2012;37(1):48-59

Hox V, Vanoirbeek JA, Aguiar Alpizar Y, Voedisch S, Callebaut I, Bobic S, Sharify A, De Vooght V, Van Gerven L, Devos F, Liston A, Voets T, Vennekens R, Bullens DM, De Vries A, Hoet P, Braun A, Ceuppens JL, Talavera K, Nemery B, Hellings PW. Crucial Role of TRPA1 and Mast Cells in Induction of Non-Allergic Airway Hyper-reactivity in Mice. *Am J Respir Crit Care Med*; 2013;187(5):486-493

Koenecke C, Lee CW, Thamm K, Föhse L, Schafferer M, Mittrucker HW, Floess S, Huehn J, Ganser A, Forster R, Prinz I. IFN-gamma production by allogeneic Foxp3+ regulatory T cells is essential for preventing experimental graft-versus-host disease. *J Immunol*; 2012;189(6):2890-2896

Koenecke C, Prinz I, Bubke A, Schreder A, Lee CW, Pabst O, Forster R. Shift of graft-versus-host-disease target organ tropism by dietary vitamin A. *PLoS One*; 2012;7(5):e38252

Langer M, Duggan ES, Booth JL, Patel VI, Zander RA, Silasi-Mansat R, Ramani V, Veres TZ, Prenzler F, Sewald K, Williams DM, Coggeshall KM, Awasthi S, Lupu F, Burian D, Ballard JD, Braun A, Metcalf JP. Bacillus anthracis Lethal Toxin Reduces Human Alveolar Epithelial Barrier Function. *Infect Immun*; 2012;80(12):4374-4387

Lindner C, Wahl B, Föhse L, Suerbaum S, Macpherson AJ, Prinz I, Pabst O. Age, microbiota, and T cells shape diverse individual IgA repertoires in the intestine. *J Exp Med*; 2012;209(2):365-377

Peters T, Bloch W, Pabst O, Wickenhauser C, Uthoff-Hachenberg C, Schmidt SV, Varga G, Grabbe S, Kess D, Oreshkova T, Sindrilaru A, Addicks K, Förster R, Müller W, Scharffetter-Kochanek K. Adaptive immune response to model antigens is impaired in murine leukocyte-adhesion deficiency-1 revealing elevated activation thresholds in vivo. *Clin Dev Immunol*; 2012;2012:450738

Pott J, Stockinger S, Torow N, Smoczek A, Lindner C, McInerney G, Bäckhed F, Baumann U, Pabst O, Bleich A, Hornef MW. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility. *PLoS Pathog*; 2012;8(5):e1002670

Saran N, Pommerencke J, Witzlau K, Regelin M, Krueger A. Extrathymic physiological T lineage progenitor activity is exclusively confined to cells expressing either CD127, CD90, or high levels of CD117. *PLoS One*; 2012;7(2):e30864

Schippers A, Kochut A, Pabst O, Frischmann U, Clahsen T, Tenbrock K, Müller W, Wagner N. beta7 integrin controls immunogenic and tolerogenic mucosal B cell responses. *Clin Immunol*; 2012;144(2):87-97

Schleh C, Rothen-Rutishauser BM, Blank F, Lauenstein HD, Nassimi M, Krug N, Braun A, Erpenbeck VJ, Gehr P, Hohlfeld JM. Surfactant Protein D modulates allergen particle uptake and inflammatory response in a human epithelial airway model. *Respir Res*; 2012;13:8

Schleputz M, Rieg AD, Seehase S, Spillner J, Perez-Bouza A, Braunschweig T, Schroeder T, Bernau M, Lambermont V, Schlumbohm C, Sewald K, Autschbach R, Braun A, Kramer BW, Uhlig S, Martin C. Neurally Mediated Airway Constriction in Human and Other Species: A Comparative Study Using Precision-Cut Lung Slices (PCLS). *PLoS One*; 2012;7(10):e47344

Seehase S, Lauenstein HD, Schlumbohm C, Switalla S, Neuhaus V, Förster C, Fieguth HG, Pfennig O, Fuchs E, Kaup FJ, Bleyer M, Hohlfeld JM, Braun A, Sewald K, Knauf S. LPS-induced lung inflammation in marmoset monkeys - an acute model for anti-inflammatory drug testing. *PLoS One*; 2012;7(8):e43709

Steinwede K, Maus R, Bohling J, Voedisch S, Braun A, Ochs M, Schmiedl A, Länger F, Gauthier F, Roes J, Welte T, Bange FC, Niederweis M, Bühling F, Maus UA. Cathepsin G and Neutrophil Elastase Contribute to Lung-Protective Immunity against Mycobacterial Infections in Mice. *J Immunol*; 2012;188(9):4476-4487

Switalla S, Knebel J, Ritter D, Dasenbrock NC, Krug A, Braun A, Sewald K. Determination of genotoxicity by the Comet assay applied to murine precision-cut lung slices. *Toxicol In Vitro*; 2012;27(2):798-803

Turner JE, Krebs C, Tittel AP, Paust HJ, Meyer-Schwesinger C, Benstein SB, Steinmetz OM, Prinz I, Magnus T, Korn T, Stahl RA, Kurts C, Panzer U. IL-17A production by renal gammadelta T cells promotes kidney injury in crescentic GN. *J Am Soc Nephrol*; 2012;23(9):1486-1495

Veres TZ, Voedisch S, Spies E, Valtonen J, Prenzler F, Braun A. Aeroallergen Challenge Promotes Dendritic Cell Proliferation in the Airways. *J Immunol*; 2013;190(3):897-903

Voedisch S, Rochlitzer S, Veres TZ, Spies E, Braun A. Neuropeptides control the dynamic behavior of airway mucosal dendritic cells. *PLoS One*; 2012;7(9):e45951

Übersichtsarbeiten

Chien YH, Zeng X, Prinz I. The natural and the inducible: interleukin (IL)-17-producing gammadelta T cells. *Trends Immunol*; 2012;DOI: 10.1016/j.it.2012.11.004

Förster R, Braun A, Worbs T. Lymph node homing of T cells and dendritic cells via afferent lymphatics. *Trends Immunol*; 2012;33(6):271-280

Girard JP, Moussion C, Förster R. HEVs, lymphatics and homeostatic immune cell trafficking in lymph nodes. *Nat Rev Immunol*; 2012;12(11):762-773

Moschovakis GL, Förster R. Multifaceted activities of CCR7 regulate T-cell homeostasis in health and disease. *Eur J Immunol*; 2012;42(8):1949-1955

Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol*; 2012;12(12):821-832

Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*; 2012;5(3):232-239

Prinz I, Koenecke C. Therapeutic potential of induced and natural FoxP3(+) regulatory T cells for the treatment of Graft-versus-host disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*; 2012;60(3):183-190

Schulz O, Pabst O. Antigen sampling in the small intestine. *Trends Immunol*; 2012;DOI: 10.1016/j.it.2012.09.006

Sewald K, Braun A. Assessment of immunotoxicity using precision-cut tissue slices. *Xenobiotica*; 2013;43(1):84-97

Abstracts

2012 wurden 45 Abstracts publiziert.

Promotionen

Braun Asolina (Dr. rer. nat.): Homing to lymph nodes via afferent lymphatics.

Halle Stephan Gunter Florian (PhD Dr. med.): Visualization of CD8 T cell immune responses in secondary and tertiary lymphoid tissues.

Mishra Pooja (PhD M.Sc. Biotechnology): Impaired allotolerance in CCR7-deficient mice can be rescued by adoptive transfer of plasmacytoid dendritic cells.

Moschovakis Georgios Leandros (PhD Dr. med.): The role of CCR7 in tolerance and immunity.

Schulz Olga Kristina (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Immune cell migration in intestinal lymphatics.

Vakilzadeh Ramin (Dr. rer. nat.): The role of miR-17~92 in T-cell development.

Wissenschaftspreise

Haas, Jan Dominik (Dr.) / ZIB PhD prize: Development and functional characterization of IL-17 producing gamma-delta T cells

Braun, Asolina (Dr.) / HIRSIB PhD prize: Homing to lymph nodes via efferent lymphatics

Moschovakis, Georgios Leandros (PhD) / Hirte PhD prize: The role of CCR7 in tolerance and immunity

Halle, Stephan (PhD) / BD PhD prize: Visualization of CD8 T cell immune responses in secondary and tertiary lymphoid tissues

Schulz, Olga Kristina (Dr.) / Thermo Fisher PhD prize: Immune cell migration in intestinal lymphatics

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Förster, Reinhold (Prof. Dr.): Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Immunologie; Mitglied im DFG-Fachkollegium 204;

Sprecher des SFB 621; Programmbeauftragter des internationalen PhD-Studienganges „Infection Biology“; Gutachter der DFG und des BMBF, der Leibnizgesellschaft, des Austrian ScienceFunds und der German-Israeli Foundation; Gutachter für zahlreiche Zeitschriften: Nature-Group, Immunity, Journal of Experimental Medicine, Journal of Immunology, European Journal of Immunology, International Journal of Cancer, Blood, Journal of Clinical Investigation und andere

Pabst, Oliver (Prof. Dr.): Gründungsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Mukosale Immunologie und Mikrobiom (DGMIM); Mitglied der DGfI und der Society for Mucosal Immunology (SMI); Gutachter für die DFG; Gutachter für die Zeitschriften Nature Immunology, Immunity, Mucosal Immunology, Journal of Experimental Medicine und andere

Krueger, Andreas (PD Dr.): Gutachter für die DFG; Gutachter für den Fonds Wetenschappelijk (WFO), Belgien und diverse Zeitschriften

Prinz, Immo (PD Dr.): Mitglied der DGfI; Gutachter für die DFG, die CR-UK und WELBIO; Gutachter für die Zeitschriften Journal of Immunology, European Journal of Immunology, Trends in Immunology und andere.

Könecke, Christian (Dr. med.): Mitglied der European Group of Blood and Marrow Transplantation; Gutachter für die Zeitschriften Bone Marrow Transplantation, Annals of Hematology und Annals of Transplantation.

Bernhardt, Günter (Dr.): Gutachter für die Zeitschriften FEBS Journal und Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.

Institut für Klinische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Korbinian Brand

Tel.: 0511/532-6613 • E-Mail: brand.korbinian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zentrallabor.html

Forschungsprofil

Die wissenschaftliche Tätigkeit unseres Instituts ist auf folgende Schwerpunkte ausgerichtet:

1. Untersuchung von Mechanismen der Signalübertragung/Genregulation

Übergeordnetes Ziel unserer Forschungstätigkeit ist ein besseres Verständnis von Mechanismen der Signalübertragung an der Schnittstelle zur Genregulation. Von besonderem Interesse ist dabei die Funktion des monozytären Zelltyps bei entzündlich-immunologischen und malignen Prozessen. Dabei wurde der Schwerpunkt auf zwei zentrale transkriptionelle Systeme gesetzt, nämlich NF-kappaB und C/EBP. Aufgrund der weitgefächerten Bedeutung dieser Transkriptionsfaktoren bzw. assoziierter Signalkaskaden wird von uns die pathophysiologische Relevanz bei unterschiedlichen Krankheitsprozessen untersucht, bei denen die monozytäre Zelle entweder immunologisch oder im Sinne des Tumorgeschehens beteiligt ist.

2. Molekulare Diagnostik

In diesen Projekten sollen molekulare Ansätze für verschiedene diagnostische Verfahren erarbeitet werden, z.B. Analyse der Pharmakogenetik bzw. Identifizierung diagnostischer und/oder prognostischer Marker bei verschiedenen Krankheitsbildern (Immunsuppression, Schlaganfall, chronische Entzündung).

3. Referenzsysteme und Drugmonitoring

In diesen Projekten wurden verschiedene Referenzsysteme untersucht und entwickelt, z.B. zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen im Serum, des pH und der Elektrolyt- und Substratkonzentrationen im Plasma oder Blut sowie verschiedener Pharmaka. Darüber hinaus wurde mit LC-MS/MS ein Referenzverfahren für das Immunsuppressivum Cyclosporin A aufgebaut. Nach erfolgreicher Etablierung ist die Entwicklung weiterer Referenzverfahren für Immunsuppressiva (Sirolimus, Everolimus, Tacrolimus) geplant.

In den genannten Projekten soll ein „Brückenschlag“ von molekularer Grundlagenforschung zur Pathophysiologie bzw. zur realen Krankheitssituation erreicht werden, mit dem Bestreben, diagnostische und therapeutische Ansatzpunkte zu erarbeiten. Im Idealfall ergeben sich aus den molekularen Grundlagenprojekten direkte Ansätze für diagnostische Strategien.

Forschungsprojekte

Charakterisierung des LMTP-Signalprinzips in myelomonozytären Zellen am Beispiel von C/EBPbeta

Eines der zentralen Ziele unserer Arbeitsgruppe ist die Aufklärung der Regulation und spezifischen Funktion von C/EBPbeta in (myelo)monozytären Zellen. Im Laufe dieses Projekts wurden in myeloischen bzw. monozytären Zellen mehrere zelluläre Bedingungen identifiziert, die einen dramatischen Anstieg der C/EBPbeta-Proteinkonzentration bei unveränderten und sehr niedrigen mRNA-Konzentrationen zeigen, was auf ein striktes translationelles bzw. post-translationelles Regulationsprinzip hinweist (siehe unten). Diese Konstellation deutet aber ebenso darauf hin, dass

die entscheidenden Signalmodule, die diese C/EBPbeta-Expression regulieren, direkt auf die Translation und/oder nachgeschaltete Mechanismen einwirken. Ausgehend von diesen Daten wurde von uns ein Konzept entwickelt, das wir als LMTP-Signalprinzip („low mRNA, translational and proteolytic regulation“) bezeichnen.

Die Stimulierung des FLT3-Rezeptors führt bei gleichbleibender mRNA-Konzentration zu einer erhöhten Expression der C/EBPbeta-Isoform LIP:

Unter physiologischen Bedingungen steuert der FLT3-Rezeptor verschiedene zelluläre Vorgänge hämatopoetischer Vorläuferzellen, wie z.B. Proliferation und Differenzierung. In unseren Experimenten konnten wir zeigen, dass in hämatopoetische Vorläuferzellen bzw. Leukämiezellen eine Aktivierung der FLT3-Rezeptor-abhängigen Signalübertragung durch Stimulierung mit dem physiologischen FLT3-Liganden (FLT3-L) bzw. bei Vorliegen einer „internal tandem duplication“ (ITD)-Mutation zu einer Aktivierung der alternativen Translation von C/EBPbeta führt. Damit verbunden sind eine deutliche Konzentrationserhöhung der kleinen Isoform C/EBPbeta-LIP sowie der Anstieg der LIP/LAP-Ratio. Überraschenderweise findet man unter diesen Bedingungen trotz einer deutlichen Zunahme der Proteinkonzentration keinen Anstieg der C/EBPbeta-mRNA, sondern niedrige und unveränderte mRNA-Konzentrationen. Dies deutet darauf hin, dass bei den beschriebenen Phänomenen die posttranskriptionelle Regulation, insbesondere die alternative Translation, eine entscheidende Rolle spielt und vermutlich direkt durch Signalwege reguliert wird. Interessanterweise wurden nach FLT3-Stimulation bzw. in Anwesenheit der ITD-Mutation unterschiedliche Signalmodule aktiviert (RSK bzw. mTOR).

PMA-Inkubation (prä)monozytärer Zellen führt zu einem deutlichen RSK-abhängigen Anstieg der C/EBPbeta-LAP*/LAP-Proteinexpression ohne eine signifikante Erhöhung der C/EBPbeta-mRNA, begleitet von einer eIF4B-Zunahme: Ein ähnlich deutlicher Unterschied zwischen einer dramatischen Zunahme der C/EBPbeta-Proteinkonzentration bei gleichzeitig unveränderten mRNA-Konzentrationen wird bei einer Reihe weiterer fundamentaler Kulturbedingungen in (prä)monozytären Zellen gefunden. Bei einer PMA-induzierten Differenzierung von prämonozytären THP-1-Zellen findet man einen dramatischen Anstieg der C/EBPbeta-Isoformen LAP* und LAP über einen Zeitraum von 72 h. Unter diesen Bedingungen wurden jedoch mittels qRT-PCR vergleichbare C/EBPbeta-mRNA-Konzentrationen gemessen. Ein vergleichbares Expressionsmuster von C/EBPbeta-mRNA und -Protein konnten wir auch in PMA-stimulierten monozytären Mono Mac 6-Zellen nachweisen. Erste Experimente zur Untersuchung einer möglichen translationellen Regulation der PMA-induzierten C/EBPbeta-Expression zeigen einen starken Dosis-abhängigen Einfluss eines RSK-Inhibitors auf die PMA-abhängige C/EBPbeta-Expression. Interessanterweise konnte zudem eine PMA-abhängige Zunahme der Expression der aktivierten Form des Translationsinitiationsfaktors eIF4B nachgewiesen werden, die ebenfalls durch den Inhibitor Dosis-abhängig gehemmt werden konnte. Diese Ergebnisse deuten auf eine mögliche translationelle Regulation der PMA-abhängigen C/EBPbeta-Expression unter Beteiligung der MAPK-Signalkaskade hin. Eine mTOR-Abhängigkeit konnte dagegen in entsprechenden Versuchen mit dem mTORC1-Inhibitor Rapamycin nicht nachgewiesen werden.

Die C/EBPbeta-mRNA liegt sowohl in unstimulierten humanen (prä)monozytären Zell Linien als auch nach PMA-Stimulation in niedriger Kopienzahl vor:

Weiterführende Experimente mit THP-1- und MM6-Zellen zeigten, dass die C/EBPbeta-mRNA nach Stimulation mit PMA offenbar nicht nur keiner Transkriptionsregulation unterliegt, sondern sowohl in PMA-stimulierten als auch in unstimulierten Zellen in nur sehr niedriger Konzentration vorliegt. Mit Hilfe der qRT-PCR wurden unter diesen Bedingungen rechnerisch 20-40 Kopien/Zelle der C/EBPbeta-mRNA detektiert. Im Vergleich dazu liegt die mRNA des Haushaltsgens GAPDH in denselben Zellen durchschnittlich um den Faktor 30 stärker konzentriert vor.

Nach Inkubation mit PMA zeigen die C/EBPbeta-Isoformen LAP* und LAP eine deutlich erhöhte Proteinstabilität:

Um zu überprüfen, ob die C/EBPbeta-Proteinexpression einer posttranslationalen Regulation durch proteolytische Degradation unterliegt, wurden THP-1-Zellen mit dem Translationsinhibitor Cycloheximid inkubiert und die Proteinhalbwegszeiten der C/EBPbeta-Isoformen mittels Densitometrie bestimmt. Unsere Untersuchungen ergaben für die großen Isoformen LAP* und LAP in unstimulierten THP-1-Zellen eine Halbwertszeit von 3-3,5 h. Demgegenüber konnte unter Einfluss von PMA eine signifikante Erhöhung der Proteinestabilität für LAP* und LAP gezeigt werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die posttranslationelle Regulation durch proteolytische Degradation eine wesentliche Rolle in der PMA-abhängigen C/EBPbeta-Expression spielt. Um welche Proteasesysteme es sich dabei genau handelt und wie diese unter bestimmten zellulären Bedingungen reguliert werden, soll im weiteren Verlauf des Projekts eingehend untersucht werden.

Klonierung von C/EBPbeta-Überexpressionskonstrukten und mutierten Varianten:

Um den Mechanismus einer translationellen Regulation der C/EBPbeta-Expression genauer zu untersuchen sowie die an der Regulation beteiligten Bereiche der C/EBPbeta-mRNA-Sequenz zu identifizieren, wurden mittels PCR aus cDNA-Banken verschiedene Überexpressionskonstrukte der humanen C/EBPbeta-mRNA-Sequenz generiert. Ausgehend von der Sequenz der Gesamt-mRNA wurden Amplifikate erstellt, denen jeweils die Sequenzen der 5'- bzw. 3'-UTR fehlen, sowie zusätzlich ein Konstrukt ohne die regulatorischen UTRs. Der codierenden Region jedes Amplifikats wurde ein His- bzw. V5-Tag angehängt, um eine spezifische Detektion des überexprimierten Proteins zu gewährleisten. Diese Konstrukte wurden für eine spätere transiente Expression in (prä)monozytären Zell-Linien in einen eukaryotischen Überexpressionsvektor kloniert.

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.) Huber, René (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Keine; Förderung: DGKL

Weitere Forschungsprojekte

Einfluss von C/EBPbeta auf die monozytäre Differenzierung

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.) Huber, René (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.), Inst. Experimentelle Hämatologie; Förderung: DGKL

Genexpressionsanalyse in Monozyten zur Identifizierung diagnostischer Marker bei Immunsuppression (Sepsis)

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.) Vogt, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: SFB 566; Förderung: DFG (SFB 566)

Regulation des C/EBPbeta-Systems durch FLT3-Rezeptor-abhängige Signalwege

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.) Huber, René (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Keine; Förderung: DGKL

Charakterisierung der molekularen Mechanismen der TNF-Toleranz

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.) Vogt, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: SFB 566; Förderung: DFG (SFB 566), DGKL

Molekulare Diagnostik: • Pharmakogenetik (Cytochrom P-450 bei Mammakarzinom bzw. bei psychiatrischen Erkrankungen) • Genetische Polymorphismen (Zytokine und MMPs bei chronischen Lebererkrankungen) • PCA3-RT-PCR vs. Proteomics • Diagnostische und prognostische Marker bei Schlaganfall

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: te Wildt, Bert Theodor (PD Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr. med.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Beil, Winfried (Prof. Dr. med.), Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.), Inst. für Klinische Pharmakologie; Förderung: Boehringer Ingelheim, KKH

Entwicklung von Referenzsystemen für international standardisierte Messverfahren zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen sowie für die Bestimmung von Pharmaka (z.B. Immunsuppressiva, Antiepileptika), Elektrolyt- und Substratkonzentrationen bzw. die pH-Messung

■ Projektleitung: Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.) Grote-Koska, Denis (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Keine; Förderung: DGKL

Systematic analysis of the neutrophil TCR β CDR3 transcriptome using a highly sensitive and semi-quantitative deep sequencing approach

■ Projektleitung: Püllmann, Kerstin (Dr. med.) Kaminski, Wolfgang (Prof. Dr. med.; IKC Universitätsmedizin Mannheim); Kooperationspartner: Wang, Chunlin (Ph.D.) und Han, Jian (M.D., Ph.D.); HudsonAlpha Institute for Biotechnology, Alabama, USA; Förderung: iRepertoire inc. Alabama, USA

Next-generation Sequencing gestützte Analyse des diagnostischen Potentials von variablen Phagozyten-Immunrezeptoren bei akuter und chronischer Entzündung

■ Projektleitung: Püllmann, Kerstin (Dr. med.) Kaminski, Wolfgang (Prof. Dr. med.; IKC Universitätsmedizin Mannheim); Kooperationspartner: Keine; Förderung: DGKL

Analyse des Neutrophilen TCR via CDR3 Spectrapping als Klonalitätsmarker bei der Diagnostik einer CNL

■ Projektleitung: Püllmann, Kerstin (Dr. med.); Kooperationspartner: Schröder, Jan (PD. Dr. med.), Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie in Mülheim an der Ruhr; Schaefer, Hans-Eckart (Prof. Dr. med.), Inst. für Pathologie, Universitätsklinikum Freiburg

Originalpublikationen

Originalpublikationen

Chen S, Martens-Lobenhoffer J, Weissenborn K, Kielstein JT, Lichtinghagen R, Deb M, Li N, Tryc AB, Goldbecker A, Dong Q, Bode-Boger SM, Worthmann H. Association of dimethylarginines and mediators of inflammation after acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*; 2012;9(1):251

Clajus C, Lukasz A, David S, Hertel B, Lichtinghagen R, Parikh SM, Simon A, Ismail I, Haller H, Kumpers P. Angiopoietin-2 is a potential mediator of endothelial barrier dysfunction following cardiopulmonary bypass. *Cytokine*; 2012;60(2):352-359

Drube J, Schiffer E, Lau E, Petersen C, Kirschstein M, Kemper MJ, Lichtinghagen R, Ure B, Mischak H, Pape L, Ehrlich JH. Urinary proteome analysis to exclude severe vesicoureteral reflux. *Pediatrics*; 2012;129(2):e356-63

Fuchs T, Puellmann K, Hahn M, Dollt C, Pechlivanidou I, Ovsij I, Kzhyshkowska J, Gratchev A, Fleig J, Emmert A, Neumaier M,

Beham AW, Kaminski WE. A second combinatorial immune receptor in monocytes/macrophages is based on the TCR γ madelta. *Immunobiology*; 2012;DOI: 10.1016/j.imbio.2012.11.005

Kneser J, Wehmeier P, Lichtinghagen R, Hoepfer M, Kielstein T. Successful treatment of life threatening theophylline intoxication in a pregnant patient by hemodialysis. *Clin Nephrol*; 2012;DOI: 10.5414/CN107286

Kupfer P, Guthke R, Pohlers D, Huber R, Koczan D, Kinne RW. Batch correction of microarray data substantially improves the identification of genes differentially expressed in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *BMC Med Genomics*; 2012;5(1):23

Rababah M, Worthmann H, Deb M, Tryc AB, Ma YT, El Bendary OM, Hecker H, Goldbecker A, Heeren M, Brand K, Weissenborn K, Lichtinghagen R. Anticoagulants affect matrix metalloproteinase 9 levels in blood samples of stroke patients and healthy controls. *Clin Biochem*; 2012;45(6):483-489

Schiffer L, Schiffer M, Merkel S, Schwarz A, Mengel M, Jürgens C, Schroeder C, Zoerner AA, Püllmann K, Bröcker V, Becker JU, Dämmrich ME, Träder J, Grosshennig A, Biertz F, Haller H, Koch A, Gwinner W. Rationale and design of the RIACT-study: a multi-center placebo controlled double blind study to test the efficacy of Rituximab in Acute Cellular tubulointerstitial rejection with B-cell infiltrates in renal Transplant patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*; 2012;13(1):199

Tutarel O, Golla P, Beutel G, Bauersachs J, David S, Schmidt BM, Lichtinghagen R, Kielstein JT. Therapeutic plasma exchange decreases levels of routinely used cardiac and inflammatory biomarkers. *PLoS One*; 2012;7(6):e38573

Worthmann H, Dengler R, Schumacher H, Schwartz A, Eisert WG, Lichtinghagen R, Weissenborn K. Monocyte chemotactic protein-1 as a potential biomarker for early anti-thrombotic therapy after ischemic stroke. *Int J Mol Sci*; 2012;13(7):8670-8678

Übersichtsarbeiten

Huber R, Pietsch D, Panterodt T, Brand K. Regulation of C/EBPbeta and resulting functions in cells of the monocytic lineage. *Cell Signal*; 2012;24(6):1287-1296

Kaminski WE, Beham AW, Kzhyshkowska J, Gratchev A, Puellmann K. On the horizon: Flexible immune recognition outside lymphocytes. *Immunobiology*; 2013;218(3):418-426

Kaminski WE, Beham AW, Puellmann K. Extralymphocytic flexible immune recognition: a new angle on inflammation and aging. *Aging Dis*; 2012;3(5):404-413

Abstracts

2012 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Saarberg, Wiebke (Dr. med. dent.): Zytokin-Genpolymorphismen und die Suszeptibilität gegenüber chronischen Lebererkrankungen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.): Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen; Wissenschaftlicher Sekretär der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL); Gutachter für folgende Institutionen: DFG, DGKL, div. Hochschulen; Gutachter für folgende Zeitschriften: *PLoS One*; *European Journal of Immunology*; *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.

Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen; Mitglied im Präsidium der Deutschen Vereinigten Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL); Gutachter für folgende Zeitschriften: *American Journal of Gastroenterology*; *Clinica Chimica Acta*; *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; *Journal of Viral Hepatitis*; *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.): • Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen • Gutachter für folgende Zeitschriften: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; *Clinical Chemistry*; *Clinical Biochemistry*

Huber, René (Dr. rer. nat.): • Gutachter für folgende Zeitschriften: *Rheumatology*, *International Journal of Ophthalmology*

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

■ Direktor: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511/532-6769 • E-Mail: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/mikrobiologie.html

Forschungsprofil

Die Hauptaufgaben des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der MHH (IMMKH) sind Forschung über Infektionskrankheiten (Infektionserreger und Infektabwehr), die Labordiagnostik von Infektionen durch Bakterien, Pilze und Parasiten, die Beratung der behandelnden Ärzte bei der Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten, die Krankenhaushygiene und die Lehre für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Biologie und anderer Fachrichtungen. Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene hat seit vielen Jahren eine zentrale Stellung in der Forschungslandschaft der MHH, der Lehre und der klinischen Versorgung inne, die sich beispielsweise darin widerspiegelt, dass Mitarbeiter des Instituts als Teilprojektleiter in vier Sonderforschungsbereichen vertreten sind. Prof. Dr. Sebastian Suerbaum leitet das Institut seit dem 01.07.2003. Neben seiner Arbeitsgruppe, deren Schwerpunktthemen die genetische Variabilität von *Helicobacter pylori* sowie die molekulare Pathogenese der *Helicobacter hepaticus*-Infektion sind, bestehen am Institut zurzeit sechs wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die ausnahmslos international angesehen und in bestehende Forschungsverbünde der MHH eingebunden sind. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Franz-Christoph Bange untersucht die Mechanismen der Persistenz von *Mycobacterium tuberculosis*. Die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Christine Josenhans untersucht Erreger-Wirtsinteraktionen und angeborene Immunantwort in den Modellsystemen der chronischen *Helicobacter pylori*- und *Helicobacter hepaticus*-Infektion sowie das wirtsspezifische Erregerverhalten in *Campylobacter*-Infektionen. Prof. Dr. Andreas Klos charakterisiert mit seiner Gruppe Pathomechanismen von obligat intrazellulären Chlamydien, deren Interaktion mit dem Immunsystem im Pneumoniemodell sowie die Immunbiologie der Anaphylatoxine und ihrer Rezeptoren bei entzündlichen Erkrankungen. Die von Frau Prof. Dr. Iris Chaberny geleitete Krankenhaushygiene führt Forschungsarbeiten zur Epidemiologie nosokomialer Infektionen und zur Transmission nosokomialer Krankheitserreger sowie zu systematischen umfassenden Interventionen durch. Ein besonderer Schwerpunkt stellt die Verbesserung der Händehygiene Compliance dar. Prof. Dr. Mathias Hornef hat eine W2-Schwerpunktprofessur „Molekulare Medizinische Mikrobiologie“ und der Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten ist das angeborene Immunsystem des Darms. Prof. Dr. Dirk Hofreuter hat eine W2-Schwerpunktprofessur „Genomik und Pathogenese bakterieller Infektionen“ und der Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten sind die Auswirkungen metabolischer Unterschiede bei *Campylobacter jejuni* und verwandten Spezies auf den Infektionsverlauf sowie die Persistenz in verschiedenen Wirtsorganismen.

Forschungsprojekte

Die Rolle des Komplementsystems in der Chlamydien-Pneumonie im Mausmodell

Chlamydia psittaci (*C. psittaci*) ist ein wichtiges zoonotisches Pathogen. Nach Übertragung von Vögeln kommt es beim Menschen zu lebensbedrohlichen atypischen Pneumonien mit systemischer Streuung. In Rindern, Schafen und anderen Haustieren verursacht dieser Erreger Fehlgeburten, Atemwegserkrankungen, Darm- und Gelenkentzündungen. Selbst subklinische, chronische *C. psittaci* Infektionen schädigen messbar die Entwicklung der Tiere. Das verwandte humane Pathogen *C. pneumoniae* ist häufige Ursache von Atemwegsinfekten bis hin zur atypischen Pneumonie, die allerdings meist mild verläuft. *C. pneumoniae* ist mit Asthma bronchiale, COPD und entzündlichen vaskulären Erkrankungen assoziiert, wobei ein kausaler Zusammenhang kontrovers diskutiert wird. *C. trachomatis* ist für sexuell-übertragene

Erkrankungen des Urogenitaltraktes wie Urethritis und Cervicitis, für Infektionen der Augen einschließlich des zur Erblindung führenden Trachoms sowie, bei Neugeborenen, der Lunge verantwortlich. Chlamydien sind obligat intrazelluläre Bakterien mit einem biphasischen Produktionszyklus. Nach dem Kontakt mit Schleimhautzellen induziert das „Elementarkörperchen“, die extrazelluläre, infektiöse und metabolisch inaktive Form, seine Aufnahme in Phagosomen. Es wandelt sich dann zur intrazellulären, metabolisch aktiven, nicht-infektiösen Form, dem „Retikularkörperchen“. Dieses vermehrt und redifferenziert sich in „Einschlüssen“ bis nach einigen Tagen eine neue Generation infektiöser Elementarkörperchen freigesetzt wird. Bei beschränkten Wachstumsbedingungen können Chlamydien auch eine persistierende Form ausbilden.

In Übereinstimmung mit dem intrazellulären Lebensstil ist die zelluläre Immunität einschließlich der Th1 Antwort essentiell für die Abwehr gegen diesen Erreger. Die humorale Antwort wird dagegen als weniger bedeutsam angesehen. Chlamydien injizieren Effektorproteine ins Zytosol ihrer Wirtszelle und modifizieren diese funktionell. So verändern sie in den Wirtszellen den Golgi-Apparat, die Phago-Lysosomen-Fusion, das Zell-Signalling oder die Apoptose.

Die AG von Prof. Klos befasst sich mit verschiedenen Aspekten der chlamydialen Infektion:

1. Die Beteiligung des Komplementsystems (KS) bei der Abwehr einer *C. psittaci* Infektion:

Das KS ist zur Abwehr von Mikroorganismen unabdingbar. In Körperflüssigkeiten findet man mehr als 30 Komplementproteine und -regulatoren. Zellwandkomponenten wie LPS, CRP, nekrotische Zellen, Mitochondrien und Immunkomplexe initiieren einen der drei Hauptaktivierungswege. Klassischer, Alternativer und Mannan-Binding-Lectin Weg vereinigen sich auf der Stufe des Komplementfaktors C3. Dessen proteolytische Spaltung führt zur Generierung von C3a und C3b. Hoch reaktives C3b bindet an die Oberfläche von Pathogenen. Diese werden dann durch Komplementrezeptoren (CR) erkannt und besser phagozytiert (Opsonierung). Außerdem ist C3b auch Bestandteil der C3 und C5 Konvertasen. Am Ende der Kaskade steht der lytische membrane attack complex (MAC). Die Anaphylatoxine C3a und C5a wirken über ihre zugehörigen G-Protein gekoppelten Rezeptoren stark proinflammatorisch und immunmodulatorisch. C5a ist ein potentes Chemotaxin für Granulozyten, wird aber auch für eine optimale CD8⁺ T-Zell Antwort benötigt. Der C3a-Rezeptor ist auf aktivierten T-Zellen und Dendritischen Zellen exprimiert. Beide Mediatoren stimulieren Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und modulieren die Th_{1/2/17} Polarisation.

Zu Beginn unserer Arbeiten war über die Rolle des KS bei der Abwehr von Chlamydien und anderer intrazellulärer Bakterien fast nichts bekannt. Deshalb hat die Arbeitsgruppe Analysen im Pneumoniemodell vor allem mit *C. psittaci* an Mäusen mit unterschiedlichen Defekten innerhalb der Komplementkaskade durchgeführt. Bei der C3^{-/-} Maus fehlen alle dem C3 nachgeschalteten Haupteffektorfunktionen: Opsonierung, Entzündung, Immunmodulation und Lyse. Nach intranasaler Infektion zeigen BL6 Wildtyp-Mäuse nach etwa 2 bis 3 Tagen erste klinische Zeichen einer schweren Pneumonie, die ihr Maximum nach einer Woche erreicht. Bei gleicher Keimmenge zeigen die C3^{-/-} Mäuse zeitlich versetzt zwei unterschiedliche Phänotypen. In den ersten Tagen nach Infektion geht es den Mäusen ohne funktionelles KS besser, sie verlieren weniger Körpergewicht und zeigen einen geringeren klinischen Score als infizierte Wildtyp-Mäuse. Vermutlich nutzt dieser intrazelluläre Erreger, wie für Mykobakterien und einige Viren beschrieben, Opsonierung durch C3b zu seiner verbesserten Aufnahme in die Wirtszellen. Wichtiger jedoch, während der zweiten Woche der Infektion ändert sich die Situation dramatisch, das KS ist dann hoch protektiv. Während die meisten Wildtypmäuse überleben und sich bis Tag 21 komplett erholen, versterben alle mit *C. psittaci* (oder *C. pneumoniae*) infizierten C3^{-/-} Tiere zwischen Tag 9 und 15. Die KO Maus ist gegenüber Chlamydien fast einhundertfach empfindlicher als Mäuse mit funktionierendem KS. Während Wildtypmäuse bei einer Infektion mit nur 200 Inclusion Forming Units pro Tier nicht erkranken, kommt es bei C3^{-/-} Mäusen nach zweiwöchiger Latenz zur schweren Pneumonie.

Eine wesentliche Beteiligung von C5a/C5a-Rezeptor oder des MAC konnte mit Hilfe von C5a-Rezeptor^{-/-} und C5-defizienten Tieren ausgeschlossen werden. Somit bleiben als potentielle verantwortliche Effektorfunktionen, die wesentlich zum Schutz gegenüber *C. psittaci* bei der Pneumonie beitragen, C3a/C3a-Rezeptor oder C3b mit den zugehörigen CR. Laufende, noch nicht publizierte Analysen an C3a-Rezeptor^{-/-} (und CR^{-/-} Tieren) bestätigen dies. Unsere Ergebnisse zeigen am Beispiel der Chlamydien, dass das Komplementsystem überraschenderweise auch bei der Abwehr von intrazellulären Bakterien von zentraler Bedeutung ist und dass dieser Schutz vermutlich auf einer Komplementvermittelten verbesserten zellulären spezifischen Immunität gegenüber dem Erreger beruht. Geplante adoptive Transfersversuche mit T-Zellen und dendritischen Zellen sollen den zugrundeliegenden Pathomechanismus belegen.

Zusätzlich befasst sich die AG mit zwei weiteren, verwandten Themen:

- a) der chlamydialen Virulenz und Effektorproteine von *C. trachomatis* sowie
- b) der Rolle von *C. pneumoniae* bei der Entwicklung des Asthma bronchiale.

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wetsel, Rick A. (Prof. Dr.) - Brown Foundation Institute of Molecular Medicine, University of Texas, Health Science Center at Houston, USA; Sachse, Konrad (Dr. rer. nat.) - Friedrich-Loeffler-Institut (Federal Research Institute for Animal Health, Jena; Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Wedekind, Dirk (PD Dr. med. vet.) und Glage, Silke (Dr. med. vet.) - Zentrales Tierlabor, MHH; Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.) und Munder, Antje (Dr. med. vet.) - Klinische Forschergruppe, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.) - Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Hoymann, Hans Gerd (Dr. rer. nat.) und Braun, Armin (PD Dr. rer. nat.) - Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin; Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt A16

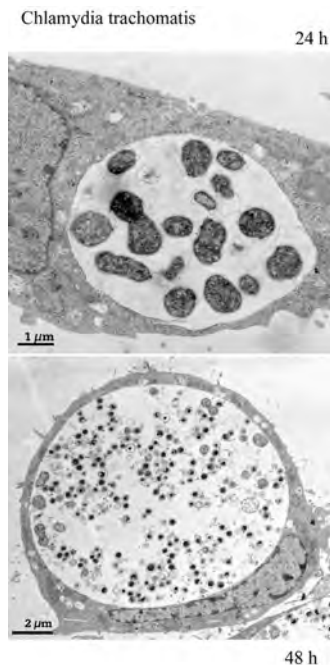


Abb. 1: Chlamydia trachomatis nach Infektion von epithelialen HeLa-Zellen in der Transmissionselektronenmikroskopie (Rohde GBF / Klos MHH). Neben dem Zellkern sieht man im Zytoplasma der Wirtszelle 24 Stunden nach Infektion einen chlamydialen Einschluss mit metabolisch aktiven Retikularkörperchen, die sich 48 Stunden nach Infektion zu infektiösen Elementarkörperchen redifferenzieren.

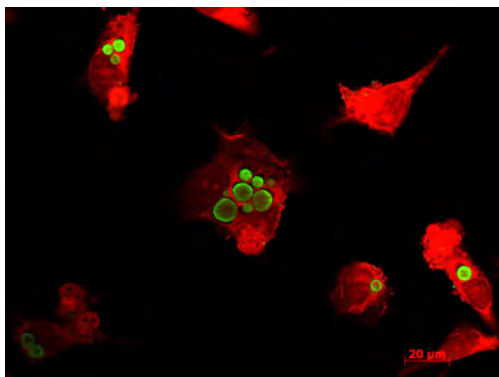


Abb. 2: Chlamydia pneumoniae 48 Stunden nach Infektion von epithelialen HeLa-Zellen (rot) in der Immunfluoreszenz mit fluoreszenzmarkierten anti-Chlamydia-LPS Antikörper (grün) dargestellt. Man sieht mehrere chlamydiale Einschlüsse pro Wirtszelle.

Weitere Forschungsprojekte

Die Bedeutung der mykobakteriellen Arginin- und Laktatverwertung sowie der Acetatgärung für Wachstum und Persistenz von Mycobacterium tuberculosis in der Lunge

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.) - FZ Borstel; Geffers, Robert (Dr. rer. nat.) - HZI, Braunschweig; Maus, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.) - Abt. Exp. Pneumologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt A11

Molecular mechanisms of resistance to oxidative and nitrosative stress in Mycobacterium tuberculosis and Salmonella typhimurium

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.) - FZ Borstel; Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.) - TWINCORE; Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.) - Karolinska Institute, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

The role of central carbon metabolism and cell wall metabolism of Salmonella typhimurium and Mycobacterium tuberculosis in the pathogens' response against host derived stress

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.) - FZ Borstel; Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.) - TWINCORE, Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.) - Karolinska Institute, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Basisinnovationen: Neue Targets für kürzere Tuberkulose-Therapie, Teilvorhaben: MH Hannover

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schinzer, Dieter (Prof. Dr. rer. nat.) - Molisa; Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.) - FZ Borstel; Bilitewski, Ursula (Prof. Dr. rer. nat.) - HZI, Braunschweig; Medina, Eva (PD Dr. rer. nat.) - HZI, Braunschweig; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Epidemiologie und Pathogenese nichttuberkulöser Mykobakterien bei Patienten mit Cystischer Fibrose

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Geffers, Robert (Dr. rer. nat.) - HZI, Braunschweig; Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.) - FZ Borstel; Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungen- und Bronchialerkrankungen e. V.

VerhaltensPSYchologisch optimierte Förderung der hyGIENischEn Händedesinfektion: eine cluster-randomisierte kontrollierte Studie (PSYGIENE) im Rahmen der Ressortforschung "Antibiotikaresistenz, Hygiene und Nosokomiale Infektionen"

■ Projektleitung: Chaberny, Iris (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Lengerke, Thomas (PD Dr. phil.) - Forschungs-

und Lehrinheit Med. Psychologie, MHH; Lange, Karin (Prof. Dr. rer. nat.) - Forschungs- und Lehrinheit Med. Psychologie, MHH; Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol.) - Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH; Förderung: Bundesministerium für Gesundheit

Bessere Compliance bei der Händehygiene reduziert Infektionen und Kosten - welcher Weg führt zum Erfolg?

■ Projektleitung: Graf, Karolin (Dr. med.); Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr. rer. nat.) - Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; von Lengerke, Thomas (PD Dr. phil.) - Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.) - Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Förderung: HiLF und Eckesleben Stiftung

The role of peptide catabolism on the colonization and growth dynamics of *Campylobacter jejuni*

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.) - Institut für Biochemie, Biotechnologie und Bioinformatik, TU Braunschweig; Tegge, Werner (Dr. rer. nat.) - HZI, Braunschweig; Bertram, Ralph (Dr. rer. nat.) - Abt. für Mikrobielle Genetik, Universität Tübingen; Sharma, Cynthia (Dr. rer. nat.) - Zentrum für Infektionsforschung, Universität Würzburg; Eisenreich, Wolfgang (PD Dr. rer. nat.) - Fakultät für Chemie, TU München; Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.) - Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG NV

Food-borne zoonotic infections of humans (FBI-Zoo), zweite Förderphase, Teilprojekt Rolle des Stoffwechsels von *Campylobacter ssp.* für die habitatspezifische Kolonisierung

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.) - Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.) - Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.) - FU Berlin; Förderung: BMBF, DLR

The effect of protease-mediated peptide and amino acid catabolism in *Campylobacter jejuni* on its proliferation, intracellular survival and persistence in a murine colonization model

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.) - TU Braunschweig; Rohde, Manfred (Dr. rer. nat.) - HZI, Braunschweig; Galán, Jorge E. (D.V.M., Ph.D.) - Section of Microbial Pathogenesis, Yale University, USA; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie DEWIN

Die Rolle antimikrobieller Peptide bei der Etablierung und Erhaltung der Darmhomöostase

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.) - Med. Mikrobiologie, MHH; Salzmann, Nita (MD, Ph.D.) - Medical College of Wisconsin, USA; Seidler, Ursula (Prof. Dr. med.), Gastroenterologie, MHH; Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.) - Immunologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 621, Teilprojekt A12

Mechanismen der Wirts-Bakterien Homöostase des Darmepithels

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.) - Med. Mikrobiologie, MHH; Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.) - Infektionsimmunologie, Twincore; Schambach, Axel (Dr. med.) - Experimentelle Hämatologie, MHH; Hauser, Hansjörg (Prof. Dr. rer. nat.) - HZI, Braunschweig; Janssen, Klaus-Peter (Dr. rer. nat.) - TU München; Bäckhed, Fredrik (Prof. Dr. rer. nat.) - Wallenberg Labor, Universität Göteborg, Schweden; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A4

Mechanisms that prevent inappropriate Toll-like receptor activation at the intestinal epithelium

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Andersson, Mats (Ph.D.) - Karolinska Institute, Stockholm; Salzmann, Nita (MD, Ph.D.) - Medical College of Wisconsin, USA; Förderung: DFG NV

Between vigilance and tolerance: Innate immune signalling at the intestinal epithelium

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bäckhed, Fredrik (Prof. Dr. rer. nat.) - Wallenberg Labor, Universität Göteborg, Schweden; Vandewalle, Alain (MD, PhD.) - Université X, Bichat, Paris, Frankreich; Hauser, Hansjörg (Prof. Dr. rer. nat.) und Weiss, Siegfried (Dr. rer. nat.) - HZI, Braunschweig Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.) - Immunologie, MHH; Kübler, Joachim (Dr. med.) - Kinderchirurgie, MHH; Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.) - Klinik für Päd. Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: DFG NV

Die Rolle von Darmepithelzellen bei der Erregerabwehr und Wirtsempfindlichkeit gegenüber *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Goethe, Ralph (Prof. Dr. med. vet.) - Mikrobiologie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: BMBF, ZooMAP-Verbundprojekt

The influence of antimicrobial peptides on cellular activation of intestinal epithelial cells by lipopolysaccharide

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Brandenburg, Klaus (Prof. Dr. rer. nat.) - FZ Borstel; Förderung: BMBF

Spatial and temporal changes of the intestinal epithelial gene expression and its functional role for mucosal homeostasis

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hensel, Michael (Prof. Dr. rer. nat.) - Universität Osnabrück; Vogel, Jörg (Prof. Dr. rer. nat.) - Universität Würzburg; Förderung: Exzellenzinitiative, Promotionsstipendium im Studiengang Infektionsbiologie / HBRS

Postnatal maturation dynamics of the enteric mucosal immune system

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ljunggren, Hans-Gustaf (Prof., M.D., PhD.) - Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.) - Immunologie, MHH; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Interferon-induced intestinal epithelial signalling under non-challenged conditions and during antimicrobial host defence

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.) - Experimentelle Infektionsforschung, TWINCORE; Hauser, Hansjörg (Prof. Dr. rer. nat.) - HZI, Braunschweig; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Mechanismen der Modulation der angeborenen Immunantwort durch *Helicobacter*-Spezies

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.) - Med. Mikrobiologie, MHH; Masucci, Maria (Prof., M.D., Ph.D.) - Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt B6

Characterization of mechanisms mediating energy taxis of *Helicobacter* species

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.) - Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; McMurry, Jonathan (Prof., Ph.D.) - Kennesaw University, USA; Loewen, Peter (Prof., Ph.D.) - University of Manitoba, Canada; Gerlach, Roman (Dr. rer. nat.) - Robert Koch-Institut, Wernigerode; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Determinants of host specificity of *Campylobacter* species in colonisation and disease

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.) - Med. Mikrobiologie, MHH; Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.) - Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Hofreuter, Dirk

(Prof. Dr. rer. nat.) - Med. Mikrobiologie, MHH; Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.) - TU Braunschweig; Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.) - FU Berlin; Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.) - LMU München; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Functional characterisation of novel immunomodulatory factors of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.) - Zelluläre Chemie, MHH; Terradot, Laurent (Dr. rer. nat.) - University of Lyon, Frankreich; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Characterization of energy tactic abilities of *Helicobacter pylori* and their role in host colonization and gene regulation

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Taylor, Barry (Prof., Ph.D.), Johnson, Mark (Prof., Ph.D.) und Watts, Kylie (Prof., Ph.D.) - Loma Linda University, USA; McMurry, Jonathan (Prof., Ph.D.) - Kennesaw University, USA; Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.) - Zelluläre Chemie, MHH; Förderung: DFG NV

Diversität von *Helicobacter pylori*: Rolle in Pathogenese, Antibiotikaresistenz und der Umgehung natürlicher und impfstoffinduzierter Immunreaktionen (ERA-NET Pathogenomics/Verbund HELDIVPAT)

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.) - Med. Mikrobiologie, MHH; Machado, José (Prof., Ph.D.) - Univ. of Porto, Portugal; Boneca, Ivo (Dr.) - Institut Pasteur, Paris, Frankreich; Haas, Rainer (Prof., Ph.D.) - Max von Pettenkofer-Institut, München; Malferttheiner, Peter (Prof., M.D.) - Abt. für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten, Univ. Magdeburg; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Rolle des Stoffwechsels von *Campylobacter* ssp. für die habitatspezifische Kolonisierung, Projekt im Netzwerk FBI-Zoo, zweite Förderphase, zur Epidemiologie, Pathogenese u. Wirtsspezifität von bakteriell. zoonotisch. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.) - FU Berlin; Tedin, Karsten (Dr. rer. nat.) - FU Berlin; Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.) - LMU München; Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.) - Tierärztliche Hochschule Hannover; Alter, Thomas (Prof. Dr. med. vet.) - FU Berlin; Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.) - FU Berlin; Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.) - LMU München; Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.) - TU Braunschweig; Förderung: BMBF, DLR

Functional characterization of the type IV/type VI secretion system and secreted effectors of *Helicobacter hepaticus*

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fox, James G. (Prof., DVM) und Schauer, David B. (Prof., DVM) - MIT, Cambridge, MA, USA; Hedrich, Hans J. (Prof. Dr. med. vet.) und Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.) - Zentrales Tierlabor, MHH; Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.) - Med. Mikrobiologie, MHH; Gruber, Achim (Prof., Ph.D.) - FU Berlin; Förderung: SFB 621 und Zentrum für Infektionsbiologie

Die Rolle des Komplementsystems in der Chlamydien-Pneumonie im Mausmodell

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wetsel, Rick A. (Prof. Dr.) - Brown Foundation Institute of Molecular Medicine, University of Texas, Health Science Center at Houston, USA; Sachse, Konrad (Dr. rer. nat.) - Friedrich-Loeffler-Institut (Federal Research Institute for Animal Health, Jena; Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Wedekind, Dirk (PD Dr. med. vet.) und Glage, Silke (Dr. med. vet.) - Zentrales Tierlabor, MHH; Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.) und Munder, Antje (Dr. med. vet.) - Klinische Forschergruppe, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.) - Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Hoymann, Hans Gerd (Dr. rer. nat.) und Braun, Armin (PD Dr. rer. nat.) - Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin; Förderung: DFG, SFB 587, Teilprojekt A16

Identifizierung und Charakterisierung von kulturbedingungsabhängigen Virulenzfaktoren im Verbund Zoonotische Chlamydien

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sachse, Konrad (Dr. rer. nat.) - Friedrich Loeffler-Institut (Federal Research Institute for Animal Health), Jena; Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Wedekind, Dirk (PD Dr. med. vet.) und Glage, Silke (Dr. med. vet.) - Zentrales Tierlabor, MHH; Förderung: BMBF, DLR, Teilprojekt 9

Chlamydial virulence factors related to the complement system and culture conditions

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.) - Institut für Immunologie, MHH; Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.) - Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Defense against Chlamydia: the role of complement and T cell responses AND Overexpression of virulence genes in transformed Chlamydia for functional studies

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.) - Institut für Immunologie, MHH; Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.) - Institut für Toxikologie, MHH; Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.) - Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

The role of the anaphylatoxin receptors in animal models of experimental colitis

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Wedekind, Dirk (PD Dr. med. vet.) und Glage, Silke (Dr. med. vet.) - Zentrales Tierlabor, MHH; Förderung: ZIB

Epidemiologie und klinische Relevanz von Pseudallescheria- bzw. Scedosporium-Besiedlungen des Respirationstraktes bei Mukoviszidose-Patienten

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.) / Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tintelnot, Kathrin (Dr. med.) - Robert-Koch-Institut, Berlin; Heesemann, Jürgen (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.) und Hogardt, M. (Dr. med.) - Max von Pettenkofer-Institut, München; Staab, Doris (PD Dr. med. Dr. rer. nat.) und Schwarz, Carsten (Dr. med.) - Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Berlin; Rüssmann, Holger (Prof. Dr. med.) und Wagner, Sonja - Helios-Klinik Emil von Behring, Berlin; Förderung: Robert-Koch-Institut, Berlin

Konsiliarlabor Mukoviszidose

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.) / Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Würstl, Benjamin (Dr. med.) und Tintelnot, Kathrin (Dr. med.) - Robert Koch-Institut; Haase, Gerhard (Prof. Dr. med.) - Institut für Med. Mikrobiologie, Aachen; Steinmann, Jörg (Dr. med.) - Institut für Med. Mikrobiologie, Essen; Schwarz, Carsten (Dr. med.) - Christiane Herzog-Zentrum/Mukoviszidose, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Berlin; Tümmeler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.) - Pädiatrische Pneumologie, MHH; Müller, Carsten (Dr. med.) - Pädiatrische Pneumologie, CF Ambulanz, MHH; Förderung: Robert-Koch-Institut, Berlin

Molekulare Grundlagen der Pathogenität von Helicobacter hepaticus in murinen Modellen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hedrich, Hans (Prof. Dr. med. vet.) und Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.) - Zentrales Tierlabor, MHH; Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.) - Immunologie, MHH; Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.) - HZI, Braunschweig; Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.) - Med. Mikrobiologie, MHH; Förderung: DFG, SFB 621, Teilprojekt B8

Genom- und Populationsdynamik während der chronischen Helicobacter pylori-Infektion

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A1

Zentrale Einrichtung des SFB für Hochdurchsatzsequenzierung und Bioinformatik

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.) / Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, SFB 900, Zentrales Projekt Z1

Genetic adaption of *Helicobacter pylori* to the host individual

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Achtman, Mark (Prof., Ph.D.) - University College Cork, Irland; Meyer, Thomas F. (Prof. Dr. rer. nat.) und Aebischer, Toni (Dr. rer. nat.) - MPI für Infektionsbiologie, Berlin; Correa, Pelayo (Prof., MD) - Vanderbilt University, Nashville, USA; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Mechanisms generating allelic diversity of *Helicobacter pylori* during chronic infection

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Engstrand, Lars (Prof., MD, Ph.D.) - Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

Diversität von *Helicobacter pylori*: Rolle in Pathogenese, Antibiotikaresistenz und der Umgehung natürlicher und impfstoffinduzierter Immunreaktionen (ERA-NET Pathogenomics/Verbund HELDIVPAT)

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.) - Med. Mikrobiologie, MHH; Machado, José (Prof., Ph.D.) - Univ. of Porto, Portugal; Boneca, Ivo (Dr.) - Institut Pasteur, Paris, Frankreich; Haas, Rainer (Prof., Ph.D.) - Max von Pettenkofer-Institut, München; Malfertheiner, Peter (Prof., M.D.) - Abt. für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten, Univ. Magdeburg; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

Multilocus-Sequenztypisierung von *Campylobacter* spp.-Isolaten, Projekt im Netzwerk FBI-Zoo, zweite Förderphase, zur Epidemiologie, Pathogenese und Wirtsspezifität von bakteriellen zoonotischen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.) - Med. Mikrobiologie, MHH; Förderung: BMBF, DLR

IFB-Tx: Characterization of the pulmonary "microbiome" in patients after lung transplantation and its correlation with AR (acute graft rejection) - episodes and the development of BOS (Bronchiolitis obliterans syndrome)

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.) und Gottlieb, Jens (Dr. med.) - Abt. Pneumologie, MHH; Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.) und Mitarbeiter - Klinik für HTTG-Chirurgie, MHH; Förderung: BMBF, DLR

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

Mukobiom - Culture-independent analysis of bacterial communities for optimized diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.) - Pädiatrische Pneumologie, MHH; von Müller, Lutz (PD Dr. med.) - Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes; Davenport, Colin (Dr.) - Pädiatrische Pneumologie, MHH; Förderung: Mukoviszidose Institut über Universität des Saarlandes

MRSA plus Netzwerk der Region Hannover

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Behrends, Hans-Bernhard (Dr. med.) - Fachbereich Gesundheit Region Hannover

Aktion Saubere Hände - Compliance Beobachtungen und Surveillance nosokomialer Infektionen

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Mente, Jürgen - Abt. Klinikangelegenheiten, MHH

Initiative zur Prävention sternaler Wundinfektionen in bundesdeutschen Krankenhäusern mit herzchirurgischen Abteilungen

■ Projektleitung: Graf, Karolin (Dr. med.); Kooperationspartner: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.) - Charité Berlin, Nationales Referenzzentrum für Surveillance nosokomialer Infektionen; Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS); Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG); Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.) - Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Arbeitsbereich Krankenhaushygiene, MHH

Systematische Analyse von nosokomialen Ausbrüchen

■ Projektleitung: Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.) - Charité Berlin

Erregerspektrum bei ERCP-assoziierten Cholangitiden

■ Projektleitung: Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lankisch, Tim (Prof. Dr. med.) - Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Originalpublikationen

Ammerlaan HS, Harbarth S, Buiting AG, Crook DW, Fitzpatrick F, Hanberger H, Herwaldt LA, van Keulen PH, Kluytmans JA, Kola A, Kuchenbecker RS, Lingaas E, Meessen N, Morris-Downes MM, Pottinger JM, Rohner P, Dos Santos RP, Seifert H, Wisplinghoff H, Ziesing S, Walker AS, Bonten MJ. Secular Trends in Nosocomial Bloodstream Infections: Antibiotic-Resistant Bacteria Increase the Total Burden of Infection. *Clin Infect Dis*; 2013;56(6):798-805

Bajic G, Yatime L, Klos A, Andersen GR. Human C3a and C3a desArg anaphylatoxins have conserved structures, in contrast to C5a and C5a desArg. *Protein Sci*; 2013;22(2):204-212

Bartnickova L, Sterzenbach T, Nell S, Kops F, Schulze J, Venzke A, Brenneke B, Bader S, Gruber AD, Suerbaum S, Josenhans C. Hcp and VgrG1 are secreted components of the *Helicobacter hepaticus* type VI secretion system and VgrG1 increases the bacterial colitogenic potential. *Cell Microbiol*; 2012;DOI: 10.1111/cmi.12094

Behrens W, Bonig T, Suerbaum S, Josenhans C. Genome Sequence of *Helicobacter pylori* hpEurope Strain N6. *J Bacteriol*; 2012;194(14):3725-3726

Bode J, Dutow P, Sommer K, Janik K, Glage S, Tümmler B, Munder A, Laudeley R, Sachse KW, Klos A. A New Role of the Complement System: C3 Provides Protection in a Mouse Model of Lung Infection with Intracellular *Chlamydia psittaci*. *PLoS One*; 2012;7(11):e50327

Bruchmann S, Dötsch A, Nouri B, Chaberny IF, Häussler S. Quantitative contribution of target alteration and decreased drug accumulation to *Pseudomonas aeruginosa* fluoroquinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother*; 2013;57(3):1361-1368

Bücker R, Azevedo-Vethacke M, Groll C, Garten D, Josenhans C, Suerbaum S, Schreiber S. *Helicobacter pylori* colonization critically depends on postprandial gastric conditions. *Sci Rep*; 2012;2:994

Chassin C, Hempel C, Stockinger S, Dupont A, Kübler JF, Wedemeyer J, Vandewalle A, Hornef MW. MicroRNA-146a-mediated downregulation of IRAK1 protects mouse and human small intestine against ischemia/reperfusion injury. *EMBO Mol Med*; 2012;4(12):1308-1319

Gastmeier Petra, Schwab Frank, Chaberny Iris, Geffers Christine. Individual units rather than entire hospital as the basis for improvement: the example of two Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* cohort studies. *Antimicro Res Infect Control*; 2012;1(1):8

Guidi R, Guerra L, Levi L, Stenerlöw B, Fox JG, Josenhans C, Masucci MG, Frisan T. Chronic exposure to the cytolethal distending toxins of Gram-negative bacteria promotes genomic instability and altered DNA damage response. *Cell Microbiol*; 2013;15(1):98-113

Gupta K, Subramanian H, Klos A, Ali H. Phosphorylation of C3a Receptor at Multiple Sites Mediates Desensitization, beta-Arrestin-2 Recruitment and Inhibition of NF-kappaB Activity in Mast Cells. *PLoS One*; 2012;7(10):e46369

Henke-Gendo C, Ganzenmueller T, Kluba J, Harste G, Raggub L, Heim A. Improved quantitative PCR protocols for adenovirus and CMV with an internal inhibition control system and automated nucleic acid isolation. *J Med Virol*; 2012;84(6):890-896

Hitzmann A, Bergmann S, Rohde M, Chhatwal GS, Fulde M. Identification and characterization of the arginine deiminase system of *Streptococcus canis*. *Vet Microbiol*; 2013;162(1):270-277

Hofreuter D, Mohr J, Wensel O, Rademacher S, Schreiber K, Schomburg D, Gao B, Galan JE. Contribution of Amino Acid Catabolism to the Tissue Specific Persistence of *Campylobacter jejuni* in a Murine Colonization Model. *PLoS One*; 2012;7(11):e50699

Kennemann L, Brenneke B, Andres S, Engstrand L, Meyer TF, Aebischer T, Josenhans C, Suerbaum S. In vivo sequence variation

in HopZ, a phase variable outer membrane protein of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*; 2012;80(12):4364-4373

Lindner C, Wahl B, Föhse L, Suerbaum S, Macpherson AJ, Prinz I, Pabst O. Age, microbiota, and T cells shape diverse individual IgA repertoires in the intestine. *J Exp Med*; 2012;209(2):365-377

Menne J, Nitschke M, Stingle R, Abu-Tair M, Beneke J, Bramstedt J, Bremer JP, Brunkhorst R, Busch V, Dengler R, Deuschl G, Fellermann K, Fickenscher H, Gerigk C, Goettsche A, Greeve J, Hafer C, Hagenmüller F, Haller H, Herget-Rosenthal S, Hertenstein B, Hofmann C, Lang M, Kielstein JT, Klostermeier UC, Knobloch J, Kuehbacher M, Kunzendorf U, Lehnert H, Manns MP, Menne TF, Meyer TN, Michael C, Münte T, Neumann-Grutzeck C, Nuernberger J, Pavenstaedt H, Ramazan L, Renders L, Repenthin J, Ries W, Rohr A, Rump LC, Samuelsson O, Sayk F, Schmidt BM, Schnatter S, Schocklmann H, Schreiber S, von Seydewitz CU, Steinhoff J, Stracke S, Suerbaum S, van de Loo A, Vischedyk M, Weissenborn K, Wellhoner P, Wiesner M, Zeissig S, Buning J, Schiffer M, Kuehbacher T, EHEC-HUS consortium. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ*; 2012;345:e4565

Moccia C, Krebs J, Kulick S, Didelot X, Kraft C, Bahlawane C, Suerbaum S. The nucleotide excision repair (NER) system of *Helicobacter pylori*: Role in mutation prevention and chromosomal import patterns after natural transformation. *BMC Microbiol*; 2012;12(1):67

Moodley Y, Linz B, Bond RP, Nieuwoudt M, Soodyall H, Schlebush CM, Bernhöft S, Hale J, Suerbaum S, Mugisha L, van der Merwe SW, Achtman M. Age of the association between *Helicobacter pylori* and man. *PLoS Pathog*; 2012;8(5):e1002693

Ott E, Bange FC, Sohr D, Teebken O, Mattner F. Risk factors associated with surgical site infections following vascular surgery at a German university hospital. *Epidemiol Infect*; 2012;1-7

Pott J, Stockinger S, Torow N, Smoczek A, Lindner C, McInerney G, Bäckhed F, Baumann U, Pabst O, Bleich A, Hornef MW. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility. *PLoS Pathog*; 2012;8(5):e1002670

Pramann O, Graf K, Albrecht UV. Tablet-PC im Krankenhaus: hygienische Aspekte beachten. *Deutsches Arzteblatt*; 2012;109(14):A706-A707

Schemuth H, Dittmer S, Lackner M, Sedlacek L, Hamprecht A, Steinmann E, Buer J, Rath PM, Steinmann J. In vitro activity of colistin as single agent and in combination with antifungals against filamentous fungi occurring in patients with cystic fibrosis. *Mycoses*; 2012;DOI: 10.1111/myc.12022

Schiffer L, Henke Gendo C, Wilsdorf N, Hussein K, Pape L, Schmitt C, Haller H, Schiffer M, Klein C, Kreipe H, Maecker Kolhoff B. CXCL13 as a Novel Marker for Diagnosis and Disease Monitoring in Pediatric PTLD. *Am J Transplant*; 2012;12(6):1610-1617

Schmalreck AF, Willinger B, Haase G, Blum G, Lass-Flörl C, Fegeler W, Becker K, Antifungal Susceptibility Testing-AFST Study Group. Species and susceptibility distribution of 1062 clinical yeast isolates

to azoles, echinocandins, flucytosine and amphotericin B from a multi-centre study. *Mycoses*; 2012;55(3):e124-37

Skiebe E, de Berardinis V, Morczinek P, Kerrinnes T, Faber F, Lepka D, Hammer B, Zimmermann O, Ziesing S, Wichelhaus TA, Hunfeld KP, Borgmann S, Grobner S, Higgins PG, Seifert H, Busse HJ, Witte W, Pfeifer Y, Wilharm G. Surface-associated motility, a common trait of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*, depends on 1,3-diaminopropane. *Int J Med Microbiol*; 2012;302(3):117-128

Steinwede K, Maus R, Bohling J, Voedisch S, Braun A, Ochs M, Schmiedl A, Länger F, Gauthier F, Roes J, Welte T, Bange FC, Niederweis M, Bühling F, Maus UA. Cathepsin G and Neutrophil Elastase Contribute to Lung-Protective Immunity against Mycobacterial Infections in Mice. *J Immunol*; 2012;188(9):4476-4487

Thol F, Kölking B, Damm F, Reinhardt K, Klusmann JH, Reinhardt D, von Neuhoff N, Brugman MH, Schlegelberger B, Suerbaum S, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Next-generation sequencing for minimal residual disease monitoring in acute myeloid leukemia patients with FLT3-ITD or NPM1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer*; 2012;51(7):689-695

Weigoldt M, Meens J, Bange FC, Pich A, Gerlach GF, Goethe R. Metabolic adaptation of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* to the gut environment. *Microbiology*; 2013;159(Pt.2):380-391

Übersichtsarbeiten

de Tejada GM, Sanchez-Gomez S, Razquin-Olazaran I, Kowalski I, Kaconis Y, Heinbockel L, Andra J, Schurholz T, Hornef M, Dupont A, Garidel P, Lohner K, Gutschmann T, David SA, Brandenburg K. Bacterial cell wall compounds as promising targets of antimicrobial agents I. Antimicrobial peptides and lipopolyamines. *Curr Drug Targets*; 2012;13(9):1121-1130

Graf K, Stiesch M, Müller CM, Chaberny IF. Vermeidung postoperativer Wundinfektionen. *MKG-Chirurg*; 2012;5(3):200-207

Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF. Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society For Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int*; 2012;109(3):39-45

Pott J, Hornef M. Innate immune signalling at the intestinal epithelium in homeostasis and disease. *EMBO Rep*; 2012;13(8):684-698

Schuerholz T, Domming S, Hornef M, Dupont A, Kowalski I, Kaconis Y, Heinbockel L, Andra J, Garidel P, Gutschmann T, David S, Sanchez-Gomez S, de Tejada GM, Brandenburg K. Bacterial cell wall compounds as promising targets of antimicrobial agents II. Immunological and clinical aspects. *Curr Drug Targets*; 2012;13(9):1131-1137

Vonberg RP, Gastmeier P. Prevention of Surgical Site Infections in Bone and Joint Procedures. *Curr Infect Dis Rep*; 2012;14(5):576-584

Buchbeiträge, Monografien

Bange FC. Nocardien und andere aerobe Aktinomyceten. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen*. 7.

- Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 356-358 (Springer-Lehrbuch)
- Bange FC, Fille M. Antimykobakterielle Therapeutika. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 741-743 (Springer-Lehrbuch)
- Bange FC, Hahn H, Kaufmann SHE, Ulrichs T. Mykobakterien. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 341-355 (Springer-Lehrbuch)
- Cookson B, Gastmeier P, Seto WH, Allegranzi B, Bijie H, Gould I, Lim V, Vonberg RP. Infection prevention and control in health-care facilities. In: World Health Organization The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Geneva.; 2012. S. 64-76
- Fille M, Ziesing S. Antibakterielle Wirkung. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 696-698 (Springer-Lehrbuch)
- Fille M, Ziesing S. Auswahl antimikrobieller Substanzen (Indikation). In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 706-708 (Springer-Lehrbuch)
- Fille M, Ziesing S. Kombinationen mit beta-Laktamase-Inhibitoren. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 717 (Springer-Lehrbuch)
- Fille M, Ziesing S. Lincosamine (Clindamycin). In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 732 (Springer-Lehrbuch)
- Hansen S, Vonberg RP. Contaminated substance. In: Saini S, Saini R Hospital Infection Control - Clinical Guidelines. Hyderabad: Paras Medical Publisher, 2012. S. 115-121
- Heim A, Vonberg RP, Ziesing S. Gewinnung und Handhabung von Materialien zur mikrobiologischen Diagnostik. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 229-258 (Springer-Lehrbuch)
- Höck M, Ziesing S. Tetracycline (Doxycyclin) und Glycylcycline. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 729-731 (Springer-Lehrbuch)
- Hornef M. Vibriolen, Aeromonas. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 260-264 (Springer-Lehrbuch)
- Hornef M. Weitere medizinisch bedeutsame Bakterien. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 416-420 (Springer-Lehrbuch)
- Josenhans C, Hahn H: Bakterien: Definition und Aufbau. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 173-182 (Springer-Lehrbuch)
- Josenhans C, Hahn H: Bakterien: Vermehrung und Stoffwechsel. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 183-186 (Springer-Lehrbuch)
- Josenhans C, Suerbaum S, Hofreuter D. Campylobacter. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 275-280 (Springer-Lehrbuch)
- Klos A. Chlamydien. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 405-415 (Springer-Lehrbuch)
- Suerbaum S. Helicobacter. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 281-286 (Springer-Lehrbuch)
- Suerbaum S, Bockemühl J, Karch H. Enterobakterien. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 229-258 (Springer-Lehrbuch)
- Suerbaum S, Hahn H. Die Medizinische Mikrobiologie im 21. Jahrhundert. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 3-6 (Springer-Lehrbuch)
- Vonberg RP, Graf K. Prävention von Bakterien- und Virusinfektionen. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 157-163 (Springer-Lehrbuch)
- Vonberg RP, Ziesing S, Heim A. Klinische Diagnostik. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 119-122 (Springer-Lehrbuch)
- Ziesing S, Fille M. Pharmakokinetik. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 702-703 (Springer-Lehrbuch)
- Ziesing S, Fille M. Resistenz. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 699-701 (Springer-Lehrbuch)
- Ziesing S, Fille M, Dierich MP. Nebenwirkungen. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl.Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 705 (Springer-Lehrbuch)

Ziesing S, Heim A, Vonberg RP. Methoden der mikrobiologischen Diagnostik. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 129-147 (Springer-Lehrbuch)

Herausgeberschaften

Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 900 S.

Abstracts

2012 wurden 76 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bartonicková, Lucie (PhD): Characterisation of the virulence and colonisation factors T6SS and motility of *Helicobacter hepaticus*.

Bode, Jenny (Dr. rer. nat.): Eine neue Rolle des Komplementsystems in der Infektion mit *Chlamydia psittaci* im Mausmodell.

Decker, Evalotte (Dr. med.): Mode of delivery and enteric inflammatory diseases.

Goldbecker, Christoph (Dr. med.): Der Nachweis invasiver Pilzinfektionen mittels Polymerasekettenreaktion (PCR): Evaluation und Erweiterung der Methode bei Risikopatienten.

Kellner, Christiane (Dr. med.): Pseudoausbrüche: ein systematischer Review.

Kennemann, Lynn (Dr. rer. nat.): Genetic adaptation of *Helicobacter pylori* to the host individual.

Müller, Burkhard Wilhelm (Dr. med. dent.): Risikofaktoren und Folgen der primären nosokomialen Sepsis mit multiresistenten gramnegativen Erregern in einem Universitätskrankenhaus.

Schwadtke, Laura (Dr. med.): Kostenanalyse von Infektionen mit Vancomycin-resistenten Enterokokken.

Thon, Simone (Dr. med.): Polyphasische nosokomiale Ausbrüche: ein systematisches Review.

Wende, Elisabeth (PhD): Functional effects of C5a receptor-like 2 (C5L2) co-expression with C5a receptor (C5aR) and the roles of C3a receptor (C3aR) and of C5L2 in a dextran sulfate-induced model of inflammatory bowel disease.

Master

Leno Eugenia (M.Sc. Biomedizin): Charakterisierung von *Campylobacter* Virulenzfaktoren, Immunantwort in Hühnern und wirtsspezifische TLR5-Aktivierbarkeit.

Bothe Miriam (M.Sc. Biomedizin): Establishment of chlamydial transformation system for functional studies on virulence genes AND Further characterization of chlamydial factor CT166 and homologues.

Bachelor

Barke Birthe Hilka (B.Sc.): Characterisation of complement receptor 3 (CR3) during *Chlamydia pneumoniae* infection.

Wissenschaftspreise

Ott, Ella (Dr. med.): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) e.V. für die Arbeit "Risk factors and costs associated with central venous catheter-associated bloodstream infections in patients with hematological malignancy"

Sebastian Suerbaum (Prof. Dr. med.): Heinz P. R. Seeliger-Preis für seine Forschungsarbeiten über Krankheitserreger im Magen-Darm-Trakt

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): 1. Platz beim Lehrpreis Medizin für Dozentinnen und Dozenten im akademischen Jahr 2012 für das 3. Studienjahr

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): 2. Platz beim AStA-Lehrpreis Humanmedizin für Dozentinnen und Dozenten im akademischen Jahr 2012 für das 3. Studienjahr

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.): Mitglied des Senatsausschusses für die Sonderforschungsbereiche der DFG; Präsident der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina - Nationale Akademie der Wissenschaften; Sprecher des IRTG 1273 „Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections“ der MHH und des Karolinska-Instituts, Stockholm; Koordinator im BMBF-Verbund HELDIVPAT im ERA-NET PathoGenomics; Mitglied des Wiss. Beirats des Zentrums für Infektionsforschung der Universität Würzburg (ZINF); Mitglied des Wiss. Beirats der BMBF-Fördermaßnahme Medizinische Infektionsgenomik; Sprecher des Standorts "Hannover-Braunschweig" im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF); Ringversuchsleiter INSTAND e.V.; Editor der Archives of Microbiology; Editorial Board Mitglied des International Journal of Medical Microbiology; Editorial Board Member Scientific Reports (Nature Publishing Group); Gutachter für PNAS; Gutachter für Molecular Microbiology; Gutachter für Gastroenterology.

Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.): Gutachter für European Respiratory Journal; Gutachter für Annals of Hematology; Gutachter für Journal Basic Microbiology; Gutachter für Microbiology; Gutachter für PLoS ONE.

Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.): Benanntes Mitglied der Ständigen Arbeitsgemeinschaft "Allgemeine und Krankenhaushygiene" der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Gewählter Vorsitzender der Fachgruppe "Antibiotikaresistenzen und Infektionsprävention in der Krankenhaushygiene" der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Benanntes Mitglied des Arbeitskreises „Krankenhaus- & Praxishygiene“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der HICARE Gesundheitsregion Ostseeküste Aktionsbündnis gegen multiresistente Bakterien; Mitglied des Wissenschaftlichen

Beirats des „SteariHealth Projekts“ der Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V.; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Hygienenetzwerkes Südostniedersachsen; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der „MRSA Netzwerke Niedersachsen“ des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes; Sprecherin des „Netzwerks Lehre“ der MHH; Gutachter für Deutsches Ärzteblatt international; Gutachter für International Journal of Hygiene and Environmental Health.

Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für Fonds für wissenschaftliche Forschung (FWF), Österreich; Gutachter für Gut Pathogens; Gutachter für PLoS One.

Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von Journal of Innate Immunity; Editorial Board Mitglied von Microbes and Infection; Mitglied des Advisory Boards des Zentrums für Chronische Immundefizienz (CCI), Freiburg; Gutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Gutachter des European Research Council (ERC); Gutachter der Meningitis Foundation, Großbritannien; Gutachter des Institut Pasteur, Frankreich; Gutachter der Swiss National Science Foundation (SNF), Schweiz; Gutachter des Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Schweiz; Gutachter der Universitäten Berlin (Charité) und Münster; Gutachter für Science; Gutachter für Cell Host & Microbe; Gutachter für PLoS Pathogens; Gutachter für PLoS Biology; Gutachter für Mucosal Immunology; Gutachter für Journal of Immunology; Gutachter für PLoS One; Gutachter für Immunology and Cell Biology; Gutachter für Journal of Molecular Medicine; Gutachter für Infection and Immunity.

Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft; Mitglied im Vorstand des Graduiertenprogramms ZIB (Zentrum für Infektionsbiologie) der Hannover Biomedical Research School (im Exzellenzcluster HBRS-MHH); Mitglied im Vorstand des Graduiertenkollegs (DFG) IRTG 1273; Koordinatorin des Moduls Mikrobiologie II (für Naturwissenschaftler) im Bachelorstudiengang "Biologie" des ZEB Hannover; Koordinatorin des Moduls Medizinische Mikrobiologie (für Naturwissenschaftler) im Masterstudiengang "Biomedizin" der HBRS/MHH; Gutachter für Journal of Bacteriology; Gutachter für Archives in Microbiology; Gutachter für International Journal for Medical Microbiology; Gutachter für Frontiers in Cellular and Infection Microbiology; Gutachter für Microbiology; Gutachter für Infection and Immunity; Gutachter für Molecular Biology and Evolution; Gutachter für PLoS Pathogens; Gutachter für Helicobacter; Gutachter für Medical Microbiology and Immunology.

Klos, Andreas (Prof. Dr. med.): Gutachter für Journal of Immunology; Gutachter für PLoS ONE; Gutachter für PNAS; Editorial Board Mitglied von PLoS ONE.

Sedlacek, Ludwig (Dr. med.): Gutachter für Journal of Cystic Fibrosis; Gutachter für Journal of Clinical Microbiology; Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesell-

schaften (AWMF); Associate Editor für BMC Infectious Diseases; Gutachter für African Journal of Microbiology Research; Gutachter für American Journal of Infection Control; Gutachter für Antimicrobial Resistance and Infection Control; Gutachter für BMC Pediatrics; Gutachter für Canadian Medical Association Journal; Gutachter für Clinical Drug Investigation; Gutachter für Clinical Microbiology and Infection; Gutachter für Hygiene & Medizin; Gutachter für Infection; Gutachter für Intensive Care Medicine; Gutachter für International Journal of Hygiene and Environmental Health; Gutachter für Journal of Clinical Medicine; Gutachter für Journal of Dairy Science; Gutachter für Journal of Medical Case Reports; Gutachter für Journal of Medical Economics; Gutachter für Journal of Pathogens; Gutachter für Medical Principles and Practice.

Ziesing, Stefan (Dr. med.): Leiter Ringversuch Bakteriologie INSTAND e.V.

Institut für Molekularbiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Achim Gossler

Tel.: 0511/532-4443 • E-Mail: Gossler.Achim@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/218.html

Forschungsprofil

Der Arbeitsschwerpunkt der Abt. liegt auf der Analyse molekularer Mechanismen, die der Ausbildung des Körperplans sowie der Zelldifferenzierung und Organogenese zugrunde liegen. Innerhalb dieser Thematik werden musterbildende Prozesse, die Entwicklung einzelner Organe und ihrer differenzierten Zelltypen sowie zellbiologische Aspekte der Ziliogenese mit molekularbiologisch-molekulargenetischen Techniken untersucht. Darüber hinaus ist die Infektion der Leber und anderer epithelialer Gewebe durch humanpathogene Viren Thema einer Arbeitsgruppe, die in Kooperation mit der Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie besteht. Als Modellorganismus dient die Maus. Transgene Mäuse sowie durch homologe Rekombination hergestellte Mutanten sind wesentlicher Bestandteil aller bearbeiteten Fragenkomplexe und werden in der Abt. hergestellt.

Forschungsprojekte

Inhibition des Zelleintritts des Hepatitis C Virus durch oxidiertes low density Lipoprotein

Das Hepatitis C Virus (HCV) ist eine weltweit führende Ursache von Leberzirrhose und Leberzellkarzinom sowie die häufigste Indikation zur Lebertransplantation. Ein ungelöstes klinisches Problem ist die Re-Infektion der Transplantatleber durch im Blut zirkulierende Viren, die gegenwärtig in nahezu allen Fällen sofort bei Transplantation erfolgt. Unter der zum Erhalt des Organs erforderlichen Immunsuppression kommt es zu einer ungebremsten Virusvermehrung, und das Organ- und Patientenüberleben nach Lebertransplantation wegen einer HCV-assoziierten Lebererkrankung ist schlecht im Vergleich zu anderen Indikationen. Um eine Re-Infektion des Transplantats zu verhindern, könnten Substanzen, die den Viruseintritt inhibieren von großer Bedeutung sein. Oxidiertes low density lipoprotein (oxLDL), eine in geringer Menge in vivo vorkommende Subfraktion von LDL, wurde als Inhibitor des Zelleintritts bei HCV Pseudopartikeln (HCVpp) beschrieben. Bei HCVpp handelt es sich um Lentiviren, die HCV Glykoproteine in ihrer Membranhülle tragen.

Wir konnten nun zeigen, dass oxLDL den Zelleintritt authentischer Hepatitis C Viren ebenso effizient inhibiert wie den von HCV Pseudopartikeln [Abbildung1].

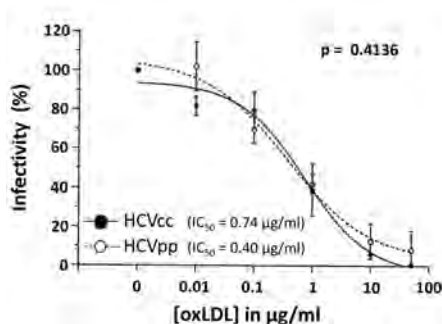


Abb. 1: Abbildung 1: Konzentrations-abhängige Hemmung des Zelleintritts von HCV Pseudopartikeln und authentischem HCV durch oxLDL.

Ein Unterschied zwischen den einzelnen Genotypen konnte nachgewiesen werden, wobei die Sensitivität von Genotyp 4 auf oxLDL am höchsten schien. Diese Beobachtung ist von potenziellem klinischen Interesse, da Genotyp 4 in Teilen der Welt, etwa in Nordafrika der dominante Genotyp ist, gleichzeitig auf die verfügbaren Therapien besonders schlecht anspricht. Weiter Phasen des viralen Replikationszyklus (intrazelluläre RNA-Replikation sowie Morphogenese und Freisetzung neuer Viruspartikel) wurden durch oxLDL nicht beeinflusst. Obwohl oxLDL und HCV beide den hepatischen high density lipoprotein-Rezeptor scavenger receptor class B type I (SR-BI) als Rezeptor nutzen, konnte gezeigt werden, dass kein direkter kompetitiver Antagonismus an einer gemeinsamen Bindungsstelle vorliegt. Auch die Expressionslevel von SR-BI und die anderen essenziellen HCV-Rezeptoren und -Korezeptoren (CD81, Claudin-1 und Occludin) blieben durch oxLDL unbeeinflusst. Eine weitgehend SR-BI-unabhängige Jc1 Variante (deltaHVR1) wies eine - allerdings nicht signifikante - Reduktion der Sensitivität gegenüber oxLDL auf. Zudem konnte gezeigt werden, dass die inhibitorische Wirkung von oxLDL auf den Viruseintritt über die Zeit vergleichbar mit einem SR-BI Antikörper abnimmt. Diese Ergebnisse legen nahe, dass oxLDL die Interaktion zwischen dem essenziellen HCV-Rezeptor SR-BI und dem Virus blockiert. Ein Einfluss von Serum oxLDL auf die Viruslast HCV-infizierten Patienten konnte nicht nachgewiesen werden, jedoch zeigen Seren von Probanden mit hohem oxLDL eine hemmende Wirkung auf die in vitro Infektiosität von HCV.

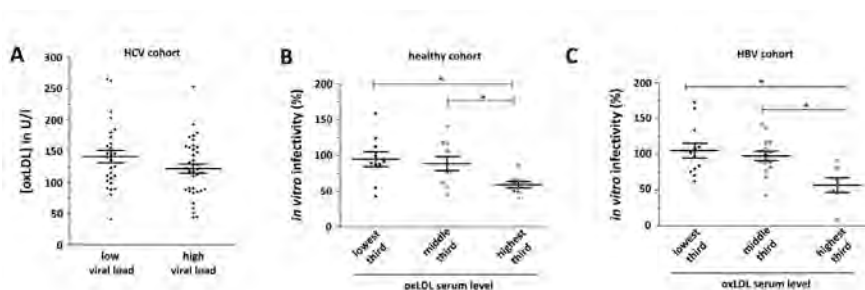


Abb. 2: Abbildung 2: Hemmung des HCV-Zelleintritts durch endogenes oxLDL. Der oxLDL Gehalt im Serum von HCV-negativen Individuen wurde mittels ELISA bestimmt und die Seren nach diesem Wert in Drittel mit niedrigem, mittlerem oder hohem oxLDL Gehalt eingeteilt. Die Seren wurden dann einzeln einem in vitro Infektionsexperiment zugesetzt. Es zeigte sich eine signifikante Hemmung des HCV-Zelleintritts durch Seren mit hohem oxLDL Gehalt.

Dies deutet darauf hin, dass endogenes oxLDL ebenso wie in vitro generiertes oxLDL einen inhibitorischen Effekt auf den HCV Zelleintritt hat.

oxLDL ist ein potenter Inhibitor, dessen Effekt in allen Genotypen nachweisbar ist. Die Hemmung scheint durch einen SR-BI abhängigen Wirkmechanismus vermittelt zu werden. Die Wirkung von oxLDL bleibt im Kontext von humanen Serums erhalten und endogenes (im Serum von Probanden vorhandenes) oxLDL hemmt HCV ebenfalls. In weiteren Untersuchungen soll die anti-viral wirksame Komponente im oxLDL Partikel identifiziert und ihr Potenzial als Therapeutikum evaluiert werden.

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.), Philipps-Universität Marburg; Förderung: DFG, Emmy Noether-Programm

Weitere Forschungsprojekte

Inhibition of filoviral cell entry by the anti-arrhythmic drug amiodaron

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Becker, Stephan (Prof. Dr.), Philipps-Universität Marburg; Förderung: DFG, Emmy Noether-Programm

Modulation of the HCV replication cycle by the acute phase response at the time of liver transplantation

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Falk, Christine S. (Prof. Dr. rer. nat.), MHH, IFB-Tx; Förderung: TUI Stiftung

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

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

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

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr. med.), Ciesek, Sandra (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Fischer, Gunter S. (Prof. Dr. rer. nat.), Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung, Halle/Saale; Förderung: Novartis Pharma

Use of tight junction components by epitheliotropic viruses

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Zender, Lars (Prof. Dr. med.), Uni Tübingen; Hooper, Jay (Ph.D.), USARIID, Fort Detrick, USA

Modulation of HCV cell entry and the course of chronic hepatitis C by genetic variants in SR-B

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med.), MHH, Paed. Pneumologie

Funktion eines neuen zentrosomalen Proteins

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, REBIRTH; Grundausrüstung

Molekulargenetische Analyse des Homeoboxtranskriptionsfaktors Noto: Regulation, Identifizierung und Charakterisierung von Zielgenen

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Breiholz-Dittrich, Oliver (Dr. rer. nat.), MHH, Physiologische Chemie; Förderung: DFG Normalverfahren/Exzellenzcluster REBIRTH

Analyse der biochemischen Äquivalenz der Notch-Liganden Dll1 und Dll3

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Haltiwanger, Robert (Prof.), Stony Brook University, New York; Förderung: DFG Normalverfahren

Struktur-Funktions Analysen des Notch-Liganden Dll1

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Normalverfahren

Untersuchungen zur Äquivalenz der Notch-Liganden Dll1 und Dll4 im vaskulären Endothel

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, REBIRTH

Identification and characterization of novel components required for cilia formation and function

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.), Stauber, Michael (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bengal, Eyal (Prof.), Keren, Aviad (Ph.D.), The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Inst.e of Technology, Haifa, Israel; Förderung: Land Niedersachsen

Funktion der intrazellulären Domäne des Notch-Liganden Dll1

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Grundausrüstung, LOM

Bedeutung der Phosphorylierung der intrazellulären Domäne des Notch-Liganden Dll1

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maek, Boris (Prof. Dr.), Proteome Center, Tübingen; Förderung: Grundausrüstung, LOM

Funktionelle Analyse des Tbx18 Gens in der Somitogenese der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.), Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), MHH, Molekularbiologie; Breiholz-Dittrich, Oliver (Dr. rer. nat.), MHH, Physiologische Chemie; Stanier, Philip (Dr.), Inst. of Child Health, London; Mansouri, Ahmed (Prof. Dr. rer. nat.), MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen; Förderung: DFG

Analyse der funktionellen Redundanz der T-Box-Transkriptionsfaktoren Tbx15 und Tbx18 in der Entwicklung der Gliedmaßen in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), MHH, Molekularbiologie; Superti-Furga, Andrea (Prof. Dr. med.), Universitätskinderklinik Freiburg; Förderung: DFG

Analyse der Funktion und Regulation von Tbx18 in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), MHH, Molekularbiologie; Breiholz-Dittrich, Oliver (Dr. rer. nat.), MHH, Physiologische Chemie; Scherer, Gerd (Prof. Dr. med.), Inst. für Humangenetik und Anthropologie, Universität Freiburg; Vanderhaeghen, Pierre (Dr.), Université Libre de Bruxelles; Kemler, Rolf (Prof. Dr. med. vet.), Max-Planck-Inst. für Immunbiologie, Freiburg; Förderung: DFG

Analyse des Tbx18 Gens in der Entwicklung des Herzens der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), MHH, Molekularbiologie; Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG, REBIRTH

Molekulare Analyse der Entwicklung des venösen Herzpols

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), MHH, Molekularbiologie; Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG, REBIRTH

Mobilisierung und Differenzierung epikardialer Zellen in Entwicklung, Homöostase und Regeneration

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG, KFO

Funktionelle Analyse der T-Box Gene Tbx2, Tbx3 und Tbx20 in der Entwicklung der Herzkammern in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG, REBIRTH; EU, FP6

Biochemische Charakterisierung der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx18 und Tbx20

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, REBIRTH

Analyse der Funktion von Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung der Mauslunge

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: DFG, REBIRTH

Musterung und Differenzierung des periotischen Mesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schweizer, Michaela (Dr. med.), Maier, Hannes (Dr. rer. nat.), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Förderung: LOM

Analyse von Tbx3 in der Entwicklung der Neurohypophyse in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam; Förderung: LOM

Semaphorine und Plexine in der Ureterentwicklung der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: LOM

Originalpublikationen

Alten L, Schuster-Gossler K, Beckers A, Groos S, Ulmer B, Hegemann J, Ochs M, Gossler A. Differential regulation of node formation, nodal ciliogenesis and cilia positioning by Noto and Foxj1. *Development*; 2012;139(7):1276-1284

Alten L, Schuster-Gossler K, Eichenlaub MP, Wittbrodt B, Wittbrodt J, Gossler A. A novel mammal-specific three partite enhancer element regulates node and notochord-specific noto expression. *PLoS One*; 2012;7(10):e47785

Greulich F, Farin HF, Schuster-Gossler K, Kispert A. Tbx18 function in epicardial development. *Cardiovasc Res*; 2012;96(3):476-483

Norden J, Grieskamp T, Christoffels VM, Moorman AF, Kispert A. Partial absence of pleuropericardial membranes in Tbx18- and Wt1-deficient mice. *PLoS One*; 2012;7(9):e45100

Rabe TI, Griesel G, Blanke S, Kispert A, Leitges M, van der Zwaag B, Burbach JP, Varoqueaux F, Mansouri A. The transcription factor Uncx4.1 acts in a short window of midbrain dopaminergic neuron differentiation. *Neural Dev*; 2012;7(1):39

Rudat C, Kispert A. Wt1 and epicardial fate mapping. *Circ Res*; 2012;111(2):165-169

Singh R, Hoogaars WM, Barnett P, Grieskamp T, Rana MS, Buermans H, Farin HF, Petry M, Heallen T, Martin JF, Moorman AF, 't Hoen PA, Kispert A, Christoffels VM. Tbx2 and Tbx3 induce atrioventricular myocardial development and endocardial cushion formation. *Cell Mol Life Sci*; 2012;69(8):1377-1389

Trowe MO, Airik R, Weiss AC, Farin HF, Foik AB, Bettenhausen E, Schuster-Gossler K, Taketo MM, Kispert A. Canonical Wnt signaling regulates smooth muscle precursor development in the mouse ureter. *Development*; 2012;139(17):3099-3108

Völker LA, Petry M, Abdelsabour-Khalaf M, Schweizer H, Yusuf F, Busch T, Schermer B, Benzing T, Brand-Saberi B, Kretz O, Höhne M, Kispert A. Comparative analysis of Neph gene expression in mouse and chicken development. *Histochem Cell Biol*; 2012;137(3):355-366

von Hahn T, Schiene-Fischer C, Van ND, Pfander S, Karavul B, Steinmann E, Potthoff A, Strassburg C, Hamdi N, Abdelaziz AI, Sarrazin C, Müller T, Berg T, Trepo E, Wedemeyer H, Manns MP, Pietschmann T, Ciesek S. Hepatocytes That Express Variants of Cyclophilin A Are Resistant to HCV Infection and Replication. *Gastroenterology*; 2012;143(2):439-447.e.1.

Westhaus S, Bankwitz D, Ernst S, Rohrmann K, Wappler I, Agne C, Luchtefeld M, Schieffer B, Sarrazin C, Manns MP, Pietschmann T,

Ciesek S, von Hahn T. Characterization of the inhibition of hepatitis C virus entry by in vitro generated and patient derived oxidized low density lipoprotein. *Hepatology*; 2012;DOI: 10.1002/hep.26190

Übersichtsarbeiten

Norden J, Kispert A. Wnt/Ctnnb1 signaling and the mesenchymal precursor pools of the heart. *Trends Cardiovasc Med*; 2012;22(5):118-122

von Hahn T. Virale Infektion von Hepatozyten. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(47):2448-2452

Buchbeiträge, Monografien

Kispert A, Gossler A. Early mouse development. In: Hedrich HJ The laboratory mouse. 2.ed. Amsterdam [u.a.]: Elsevier/Acad. Press, 2012. S. 117-143

Abstracts

2012 wurden 3 Abstracts publiziert.

Promotionen

Schmidt Martina Karin (Dr. rer. nat.): Untersuchungen zur Funktion der Transkriptionsfaktoren Tbx18 und Uncx4.1 in der Somitogenese der Maus.

Bachelor

Labuhn Maurice (B.Sc. Biologie): Interaktionspartner des murinen Tbx20 Proteins: Validierung von Kandidaten aus einem Yeast-2-Hybrid Screen.

Sedlich Anton (B.Sc. Biologie): Funktionelle Analyse des Homeobox Gens Uncx4.1 in der embryonalen Entwicklung der Mausnieren.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.): Fachgutachter für das Fach „Entwicklungsbiologie“ im Fachkollegium „Grundlagen der Biologie und Medizin“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (bis April 2012); Reviewer für die Zeitschriften *Genes and Development*, *Developmental Biology*, *Experimental Cell Research*, *PLoS One*, *Development*

Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter DFG, verschiedene Promotionen, Habilitationen, Berufungen; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften *Development*, *PLoS One*, *CMLS*; Editor *Development*, *Genes and Evolution*

von Hahn, Thomas (Dr. med.): Gutachter für die Zeitschriften *Clinical Practice*, *Future Virology*, *Journal of Hepatology*, *Journal of Infectious Diseases*, *Hepatology*, *Intervirology*

Institut für Transfusionsmedizin

■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Blasczyk

Tel.: 0511/532-6700 • E-Mail: blasczyk.rainer@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/itm.html

Forschungsprofil

Das Institut für Transfusionsmedizin befasst sich mit transplantationsimmunologischen und zelltherapeutischen Fragestellungen im Zusammenhang mit hämatopoietischen Stammzelltransplantationen sowie Zell-, Gewebe- und Organtransplantationen. Es bestehen die Forschungsschwerpunkte adoptive Immuntherapie, regenerative Zelltherapie, molekulare Immungenetik, chronische Transplantatabstoßung und Zytaphereseverfahren.

Der Schwerpunkt adoptive Immuntherapie befasst sich mit der vor allem bei allogenen hämatopoietischen Stammzelltransplantationen bedeutsamen Therapieoption mit Antigen-spezifischen T-Zellen gegen Virus- und Tumorantigene. Hierzu werden zum einen mit genomischen und proteomischen Techniken MHC-präsentierte Peptidkandidaten als Targets für Peptid-selektive T-Zellen ermittelt und zum anderen Verfahren für die ex vivo Identifizierung, Selektion und Expansion der Effektor-T-Zellen entwickelt. Dabei spielen Untersuchungen zur Beeinflussung von Crosspräsentationen zwischen den Pathways der MHC Klasse I und II Moleküle eine zentrale Rolle. Zur Translation in die klinische Anwendung wurde für mehrere Peptide die Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen unter GMP-Bedingungen umgesetzt, so dass eine Herstellungserlaubnis nach Arzneimittelgesetz erteilt werden konnte, die die Initiierung klinischer Studien ermöglicht.

Der Schwerpunkt regenerative Zelltherapie befasst sich mit Strategien zur Toleranzinduktion für ein verbessertes Engraftment zellulärer Therapeutika im Rahmen allogener regenerativer Therapiekonzepte. Durch gentechnische Modifikationen in Stammzellen und primären Zellen wird die Expression von MHC-Molekülen so weit ausgeschaltet, dass zum einen eine allogene Erkennung durch T-Zellen und zum anderen eine NK-Zell-vermittelte Zellyse verhindert werden. In in vivo Untersuchungen konnte ein erheblicher Überlebensvorteil dieser modifizierten Zellen nachgewiesen werden. Die präklinischen Untersuchungen konzentrieren sich derzeit auf universell einsetzbare allogene Endothelzellen für bioartifizielle Organe sowie pluripotente Stammzellen und den daraus differenzierten Zellen. Eine Anwendung ist die Herstellung Antigen-freier Thrombozyten zur universellen klinischen Anwendung. Zur Untersuchung der Effizienz der gentechnischen Modifikationen in 3D-Gewebestrukturen werden komplette Corneas verwendet. In einem Mausmodell wird zudem untersucht, inwieweit diese modifizierten Corneas immunologisch inert sind und einer verminderten Abstoßung unterliegen. In nicht-humanen Primaten befasst sich dieser regenerative Schwerpunkt mit der Charakterisierung embryonaler Stammzellen und der Reprogrammierung somatischer Zellen zu pluripotenten Zellen (iPS) im Weißbüschelaffen (Marmoset). Diese Arbeiten dienen insbesondere zur Entwicklung eines präklinischen Modells für regenerative Konzepte mit aus iPS Zellen differenzierten Zellen.

Der Schwerpunkt molekulare Immungenetik befasst sich mit der Strukturanalyse humaner MHC Moleküle durch massenspektrometrische Peptidanalytik und röntgenkristallographische Proteinanalytik zur Prädiktion von Funktionsunterschieden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die in bioinformatische Tools einfließen, können dazu beitragen, einzelnen Aminosäurepositionen individuelle Gewichtungen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Peptidselektionsverhalten zuzuordnen zu können, so dass ein Ranking für HLA-Mismatche entstehen kann, auf dessen Basis Spender mit dem geringsten GvHD Risiko identifiziert werden können. Die Arbeitsgruppe arbeitet eng mit dem Schwerpunkt Strukturbiologie zusammen, in dem neben röntgenkristallographischen Untersuchungen von Proteinkristallen immunologischer Schlüsselproteine insbesondere Proteine für die Kontrolle von Proliferation und Seneszenz identifiziert sowie deren Interaktionen untereinander und mit definierten Substanzen charakterisiert werden.

Der Schwerpunkt chronische Transplantatabstoßung befasst sich mit einer Verbesserung der Detektion von Antikörpern bei allogener Organtransplantation unter Verwendung rekombinanter Designer-Proteine sowie mit einer Verbesserung der funktionellen Charakterisierung dieser Antikörper. Zudem werden Untersuchungen von non-HLA Antikörpern durchgeführt, die auch die transplantationsbiologische Relevanz von Antikörpern gegen MHC class I-related chain (MIC)-A und MIC-B einschließt. Ein Focus dieser Untersuchungen beschäftigt sich mit der Rolle von HLA- und non HLA-Antikörpern bei der Pathogenese der chronisch humoralen Abstoßung nach Nieren-, Herz- und Lungentransplantation.

Der Schwerpunkt Zytaphereseverfahren befasst sich mit verschiedenen Methoden, die bei der Bereitstellung definierter Zellpopulationen wie Blutstammzellen, Granulozyten, Lymphozytensubpopulationen, Monozyten und Thrombozyten zum Einsatz kommen. Im Rahmen klinischer Studien wird hierbei untersucht, inwieweit der Zellertrag dieser Verfahren gesteigert werden kann und gleichzeitig Belastungen und Risiken für gesunde Blutspender vermindert werden können. Eine Optimierung dieser Verfahren spielt auch eine bedeutsame Rolle für die Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen innerhalb des immuntherapeutischen Forschungsschwerpunkts.

Forschungsprojekte

Detektion antigen-spezifischer T-Zellen durch pMHC Histamere

Infektionen oder Reaktivierungen von Viren wie dem humanen Cytomegalievirus (CMV) oder dem Epstein-Barr-Virus (EBV) können nach Transplantationen zu schweren klinischen Verläufen mit hoher Letalität führen. Der adoptive Transfer mit Antigen- bzw. Virus-spezifischen T-Lymphozyten von seropositiven Spendern in diesen Patienten rekonstituiert die spezifische Immunität und bereits die Gabe einer geringen Zahl dieser T-Zellen kann zu einer deutlichen klinischen Besserung führen. Zur Aufreinigung dieser Lymphozyten werden im Wesentlichen zwei Strategien verfolgt: (1) Anreicherung Antigen-spezifischer T-Zellen aufgrund der Sekretion von Effektor-Molekülen (z.B. Interferon- γ (IFN- α), Cytokine capture assay) oder der Expression von Zelloberflächenmarkern (z.B. CD154) nach kurzer in vitro Antigenstimulation, und, (2) Anreicherung spezifischer T-Zellen über den T-Zell-Rezeptor (TZR) unter Verwendung Peptid-MHC (pMHC) multimerer Moleküle.

Antigene Epitope, die durch MHC Moleküle präsentiert werden, binden mit hoher Spezifität an den TZR. Diese Bindung ist jedoch kurzlebig und zeigt geringe Bindungsaffinitäten mit einer verzögerten Assoziation und raschen Dissoziation. Mit der Beschreibung von multimeren pMHC Molekülen gelang es, eine dauerhafte Markierung der T-Zellen durch eine stabile pMHC-TZR Bindung zu ermöglichen. Hiermit konnten Antigen-spezifische T-Zellen direkt mittels Durchflusszytometrie identifiziert und quantifiziert werden.

Mittlerweile sind verschiedene Methoden zur Herstellung epitop-bindender multimerer pMHC Moleküle wie Dimere, Tetramere, und Dextramere etabliert. Mit der Entwicklung reversibler pMHC Multimere, die die komplette Dissoziation der Reagenzien zur Markierung von T-Zellen ermöglichen, finden diese nun auch Einsatz in der Aufreinigung spezifischer Zellen. Zur Generierung multimerer pMHC Histamere werden rekombinante MHC Klasse I schwere Ketten, die mit einer spezifischen Markierung (6xHis Tag) versehen sind, mit rekombinantem β 2-Mikroglobulin (für HLA Klasse I) und einem entsprechenden Peptid-Liganden zu kompletten MHC Klasse I Molekülen (pMHC) zusammengesetzt (Tischer, Kaireit et al., Int. Immunol. 2012). Die Multimerisierung dieser Monomere zu Histameren erfolgt durch die Bindung des 6xHis Tags am pMHC-Molekül an Kobalt-beschichtete magnetischen Beads. Der multimerer Komplex aus identischen MHC-Ketten und gebundenem Peptid wird von einer T-Zelle mit dem entsprechend passenden TZR erkannt und spezifisch gebunden. Die pMHC-Moleküle der Histamere werden mit Fluoreszenzfarbstoffen konjugiert, um die T-Zellen durchflußzytometrisch sichtbar machen zu können. Durch Zugabe des natürlichen Kompetitors L-Histidin kommt es zur Dissoziation der 6xHis Tag pMHC-Moleküle von den magnetischen Beads. Die resultierende monovalente pMHC-TZR-Interaktion ist so

schwach, dass die pMHC-Monomere spontan von dem TZR dissoziieren (reversible Färbung). Die Geschwindigkeit der Dissoziation der monomeren pMHC-Moleküle von der T-Zelle hängt von der Bindungsaffinität des pMHC-TZR-Komplexes ab. Eine wichtige Voraussetzung für den effektiven Einsatz von Histamer-aufgereinigten T-Lymphozyten im Rahmen der Immuntherapie ist die Kenntnis immundominanter T-Zellepitope für verschiedene HLA Allele und Erreger. Nicht immer ist die Seropositivität eines potentiellen T-Zell-Spenders auch ein Hinweis für das Vorhandensein der entsprechenden peptidspezifischen Memory-T-Zellpopulation. In eigenen Studien konnte gezeigt werden, dass für das immundominante HLA-A*02:01-restringierte CMV-pp65 (495-503)-Epitop nur in 48 bis 71% HLA-A*02:01, CMV-seropositiver gesunder Spender spezifische T-Zellen gegen dieses Antigen detektierbar sind (Sukdolak et al., eingereicht). Diese Ergebnisse zeigen, dass neben der serologischen Testung ein genaues T-Zell-Spender-Screening einschließlich der Histameranalyse zur Spenderauswahl notwendig sind.

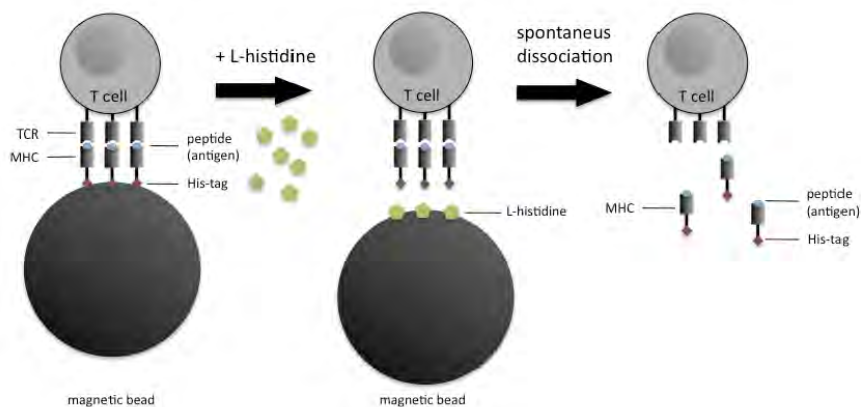


Abb. 1: pMHC Histamer Technologie: Histamere bieten den Vorteil einer reversiblen Zellmarkierung und ermöglichen damit die Anreicherung unmanipulierter T-Lymphozyten.

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Weitere Forschungsprojekte

Identification of antiviral T cells by high-throughput screening

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung Immuntherapie

Identification of adenoviral-specific T cell epitopes and generation of antiviral T cells for adoptive immunotherapy

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells for patients with relapsed or refractory EBV-associated post-transplant malignancies

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maecker-Kohlhoff, Britta (PD Dr. med.), Päd. Hämatologie; Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Lentivirus-induced dendritic cell vaccine co-expressing GM-CSF/ IFN- / pp65 against cytomegalovirus in post-transplant patients

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

Establishment of reversible pMHC Histamers complexed with new identified adenoviral epitopes to improve diagnostic and therapeutic options in adoptive T-cell therapy

■ Projektleitung: Tischer, Sabine (Dr. rer. nat.); Förderung: HILF

MHC-haplotype prediction for stem cell donor selection

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.) Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Occurrence and clinical relevance of alloantibody formation to allomorphic NK cell receptors in transplant patients

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Decreasing the immunogenicity of progenitor cells by regulating MHC expression

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Improving the engraftment of cellular therapeutics

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Effect of Sema5A in the regulation of immune responses and in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy); HILF

Modulation of immunosurveillance by Semaphorin 3A

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerogenic Cell Therapy)

Generation of induced pluripotent stem cells (iPS) of the marmoset monkey

■ Projektleitung: Mueller, Thomas (Dr. rer. nat); Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Isolation, characterization and reprogramming of immunologically privileged placental derived mesenchymal stem cells of a non-human primate model

■ Projektleitung: Mueller, Thomas (Dr. rer. nat); Förderung: Stiftung

Splicing variants of transcription factor NANOG in the common marmoset monkey

■ Projektleitung: Mueller, Thomas (Dr. rer. nat); Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Differentiation of Neutrophils from induced pluripotent stem cells of the Marmoset

■ Projektleitung: Mueller, Thomas (Dr. rer. nat) Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.); Förderung: DFG (REBIRTH, SU Embryonic Stem Cells)

Influence of HLA class I polymorphism for the susceptibility to viral inhibitors

■ Projektleitung: Bade-Doeding, Christina (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Defining HLA class I polymorphism by functional and structural characterization of peptide-MHC complexes

■ Projektleitung: Bade-Doeding, Christina (Dr. rer. nat.)

Impact of HCMV immune evasions on the repertoire of antigenic peptides and the CMV-specific immune cell repertoire

■ Projektleitung: Bade-Doeding, Christina (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Immunoregulation by HLA-E restricted CD56+ lymphocytes

■ Projektleitung: Bade-Doeding, Christina (Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung

Immune response to anti-cancer therapy

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.) Bade-Doeding, Christina (Dr. rer. nat.); Förderung: Roggenbuck-Stiftung zur Förderung der Krebsforschung

Structure and function of CD7:SECTM1 complex: protein crystallography and screening compounds with potential usage as anti-leukemia therapeutics

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.); Förderung: Roggenbuck-Stiftung zur Förderung der Krebsforschung

Structure and function of pp32: retinoblastoma complex protein crystallography and screening compounds with potential usage as anti-cancer therapeutics

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

The role of SECTM1 in granulocyte differentiation

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

The role of pp32r1 in cellular proliferation and senescence

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

Diagnostic application for precise detection of HLA antibodies in transplantation patients

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (HLA-Monitor; ERA Net EuroTransBio-5)

Anti-endothelial antibodies in solid organ transplantation

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (Prograft; KMU-innovativ-6)

Role of anti-oxidant endothelial stress proteins in the pathogenesis of transplant vasculopathy

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.)

Evaluation of sterile filtration of 8-Methoxypsoralen

■ Projektleitung: Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

Open, prospective, multi center long term study to identify adverse events in hemaphereses by an internet-based hemaphereses vigilance system

■ Projektleitung: Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Originalpublikationen

Daenthanasanmak A, Salguero G, Borchers S, Figueiredo C, Jacobs R, Sundarasetty BS, Schneider A, Schambach A, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Weissinger EM, Ganser A, Strihecke R. Integrase-defective lentiviral vectors encoding cytokines induce differentiation of human dendritic cells and stimulate multivalent immune responses in vitro and in vivo. *Vaccine*; 2012;30(34):5118-5131

Föll D, Hinrichs J, Tischer S, Battermann A, Schambach A, Figueiredo C, Immenschuh S, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Closing the gap: discrimination of the expression profile of HLA questionable alleles by a cytokine-induced secretion approach using HLA-A*32:11Q. *Tissue Antigens*; 2012;79(5):340-350

Gras C, Eiz-Vesper B, Seltsam A, Immenschuh S, Blasczyk R, Figueiredo C. Semaphorin 7A protein variants differentially regulate T-cell activity. *Transfusion*; 2013;53(2):270-283

Hanazawa K, Müller T, Becker T, Heistermann M, Behr R, Sasaki E. Minimally invasive transabdominal collection of preimplantation embryos from the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). *Theriogenology*; 2012;78(4):811-816

Heuft HG, Moog R, Fischer EG, Zingsem J, German and Austrian Plateletpheresis Study Group. Donor safety in triple plateletpheresis: results from the German and Austrian Plateletpheresis Study Group multicenter trial. *Transfusion*; 2013;53(1):211-220

Huyton T, Ladas N, Schumacher H, Blasczyk R, Bade-Doeding C. Pocketcheck: updating the HLA class I peptide specificity roadmap. *Tissue Antigens*; 2012;80(3):239-248

Huyton T, Schumacher H, Blasczyk R, Bade-Doeding C. Residue 81 confers a restricted C-terminal peptide binding motif in HLA-B*44:09. *Immunogenetics*; 2012;64(9):663-668

Immenschuh S, Rahayu P, Bayat B, Saragih H, Rachman A, Santoso S. Antibodies against dengue virus nonstructural protein-1 induce heme oxygenase-1 via a redox-dependent pathway in human endothelial cells. *Free Radic Biol Med*; 2012;54C:85-92

Jaimes Y, Gras C, Goudeva L, Buchholz S, Eiz-Vesper B, Seltsam A, Immenschuh S, Blasczyk R, Figueiredo C. Semaphorin 7a Inhibits Platelet Production From Cd34(+) Progenitor Cells. *J Thromb Haemost*; 2012;10(6):1100-1108

Paine A, Kirchner H, Immenschuh S, Oelke M, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. IL-2 upregulates CD86 expression on human CD4(+) and CD8(+) T cells. *J Immunol*; 2012;188(4):1620-1629

Pincha M, Sundarasetty BS, Salguero G, Gutzmer R, Garritsen H, Macke L, Schneider A, Lenz D, Figueiredo C, Blasczyk R, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Puff C, Modlich U, von der Leyen H, Wicke DC, Ganser A, Stripecke R. Identity, potency, in vivo viability, and scaling up production of lentiviral vector-induced dendritic cells for melanoma immunotherapy. *Hum Gene Ther Methods*; 2012;23(1):38-55

Plentz RR, Palagani V, Wiedemann A, Diekmann U, Glage S, Naujok O, Jörns A, Müller T. Islet microarchitecture and glucose transporter expression of the pancreas of the marmoset monkey display similarities to the human. *Islets*; 2012;4(2):123-129

Tischer S, Kaireit T, Figueiredo C, Hiller O, Maecker-Kolhoff B, Geyeregger R, Immenschuh S, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Establishment of the reversible peptide-major histocompatibility complex (pMHC) class I Histamer technology: tool for visualization and selection of functionally active antigen-specific CD8+ T lymphocytes. *Int Immunol*; 2012;24(9):561-572

Ukena SN, Velaga S, Goudeva L, Ivanyi P, Olek S, Falk CS, Ganser A, Franzke A. Human Regulatory T Cells of G-CSF Mobilized Allogeneic Stem Cell Donors Qualify for Clinical Application. *PLoS One*; 2012;7(12):e51644

Wachstein J, Tischer S, Figueiredo C, Limbourg A, Falk C, Immenschuh S, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. HSP70 Enhances Immunosuppressive Function of CD4(+)CD25(+)FoxP3(+) T Regulatory Cells and Cytotoxicity in CD4(+)CD25(-) T Cells. *PLoS One*; 2012;7(12):e51747

Wiedemann A, Hemmer K, Bernemann I, Göhring G, Pogozhykh O, Figueiredo C, Glage S, Schambach A, Schwamborn JC, Blasczyk R, Müller T. Induced Pluripotent Stem Cells Generated from Adult Bone Marrow-Derived Cells of the Nonhuman Primate (*Callithrix jacchus*) Using a Novel Quad-Cistronic and Excisable Lentiviral Vector. *Cell Reprogram*; 2012;14(6):485-496

Wilkinson FL, Holley RJ, Langford-Smith KJ, Badrinath S, Liao A, Langford-Smith A, Cooper JD, Jones SA, Wraith JE, Wynn RF, Merry CL, Bigger BW. Neuropathology in mouse models of mucopolysaccharidosis

type I, IIIA and IIIB. *PLoS One*; 2012;7(4):e35787

Wilsdorf N, Eiz-Vesper B, Henke-Gendo C, Diestelhorst J, Schlies I, Hussein K, Pape L, Baumann U, Tonshoff B, Pohl M, Höcker B, Wingen AM, Klapper W, Kreipe H, Schulz TF, Klein C, Maecker-Kolhoff B. EBV-Specific T-Cell Immunity in Pediatric Solid Organ Graft Recipients With Posttransplantation Lymphoproliferative Disease. *Transplantation*; 2013;95(1):247-255

Zeitvogel J, Dalpke A, Eiz-Vesper B, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Werfel T, Wittmann M. Human primary keratinocytes show restricted ability to up-regulate suppressor of cytokine signaling (SOCS)3 protein compared with autologous macrophages. *J Biol Chem*; 2012;287(13):9923-9930

Zhang H, Yang Y, Cui J, Zhang Y. Gaining a comprehensive understanding of pruritus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*; 2012;78(5):532-544

Übersichtsarbeiten

Lundvig DM, Immenschuh S, Wagener FA. Heme oxygenase, inflammation, and fibrosis: the good, the bad, and the ugly? *Front Pharmacol*; 2012;3:81

Buchbeiträge, Monografien

Eiz-Vesper B, Blasczyk R. Relevance of HLA Expression Variants in Stem Cell Transplantation. In: Demirer T *New Advances in Stem Cell Transplantation*. Rijeka: InTech, 2012. S. 39-58

Kaufmann SHE, Blasczyk R. Antigen-Antikörper-Reaktion: Grundlagen serologischer Methoden. In: Suerbaum S, Hahn H, Gerd-Dieter Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer-Verlag, 2012. S. 65-58

Abstracts

2012 wurden 56 Abstracts publiziert.

Promotionen

Kessler, Kianmard (Dr. med.): Mobilisation von neutrophilen Granulozyten bei gesunden Spendern mit glykosyliertem G-CSF (Lenograstim): optimaler Zeitpunkt für den Start der Leukapherese nach einmaliger Applikation von Lenograstim mit oder ohne Dexamethason.

Tischer, Sabine (Dr. rer. nat.): Novel strategies for the characterization, selection and expansion of antigen-specific T lymphocytes for adoptive immunotherapy.

Master

Kraemer, Thomas (M.Sc.): Functional Analysis of HLA-E restricted CD56+ Lymphocytes.

Stipendien

Antarianto, Radiana (M.Sc.): Stipendiatin des Japan Indonesia Presidential Scholarship Program (JIPS)

Brzic, Matea (B.Sc.): Stipendiatin des ERASMUS program

Skaik, Younis (M.Sc.): Stipendiat des Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD)

Bunse, Carola (M.Sc.): Stipendiatin der HBRS

Wissenschaftspreise

Badrinath, Soumya: Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI), Liverpool (Großbritannien), Juni 2012

Badrinath, Soumya: Travel Bursary der European Federation for Immunogenetics (EFI), 2012, Liverpool (Großbritannien), Juni 2012

Badrinath, Soumya: Best Abstract Award der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), Köln, September 2012

Badrinath, Soumya: Travel Award der International Summer School on Immunogenetics (ISSI), Victor Harbor (Australien), November 2012

Tischer Sabine (Dr. rer. nat.): Travel Award, 18th Annual Meeting "Perspectives in Cell- and Gene-Based Medicine" (DGGT), Frankfurt, März 2012

Tischer Sabine (Dr. rer. nat.): Best Poster Prize, Euroscicon Meeting "Taking the heat out of chaperone function" (Bioscience Catalyst), Stevenage (Großbritannien), Mai 2012

Tischer Sabine (Dr. rer. nat.): Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI), Liverpool (Großbritannien), Juni 2012

Bunse, Carola: Best Poster der European Federation for Immunogenetics (EFI), Liverpool (Großbritannien), Juni 2012

Bunse, Carola: Travel Grant der European Federation of Immunological Societies für den European Congress of Immunology, Glasgow (Großbritannien), September 2012

Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.): Next Generation Award der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), Köln, September 2012

Gras, Christiane: Travel Award der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Graz (Österreich), September 2012

Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.): Best Abstract Award der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Graz (Österreich), September 2012

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Blaszyk, Rainer (Prof. Dr. med.): 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), 2. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Mitglied des Scientific Committee der European Federation for Immunogenetics (EFI), Mitherausgeber der Zeitschrift Transfusionsmedizin, Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Tissue Antigens sowie für zahlreiche Förderinstitutionen und wissenschaftliche Fachzeitschriften gutachterlich tätig.

Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.): als Gutachter für die Einstein-Stiftung (Berlin) sowie für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Figueiredo, Constanca (Dr. rer. nat.): als Gutachter für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.): ist Associate Editor der Zeitschrift Transfusion Medicine and Hemotherapy, Vorsitzender der Kommission Präparative und Therapeutische Hämapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und ist gutachterlich für die DGTI und zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Immenschuh, Stephan (PD Dr. med.): ist für die Forschungsorganisationen Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) (Großbritannien), Wellcome Trust (Großbritannien) und FWF (Österreich) sowie für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften gutachterlich tätig.

Mueller, Thomas (Dr. rer. nat.): Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutsch-Indonesischen Gesellschaft für Medizin (DIGM).

Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Huyton, Trevor (Dr. phil.): ist als Gutachter für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Institut für Versuchstierkunde

■ **Direktor: Prof. Dr. Hans-Jürgen Hedrich** (bis 30.09.2012)

■ **Direktor: Prof. Dr. André Bleich** (ab 01.10.2012)

Tel.: 0511-532 6567 • E-Mail: bleich.andre@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/219.html

Forschungsprofil

Die Abteilung Versuchstierkunde sieht ihre Aufgabe in der Förderung tierexperimenteller Forschung einerseits und Umsetzung eines angewandten Tierschutzes andererseits. Sie fungiert somit als Mittlerin zwischen Human- und Veterinärmedizin mit spezifischen Projekten der vergleichenden Medizin. Besondere Themenschwerpunkte sind Prävention, Diagnose, Kontrolle von und sofern vertretbar, therapeutische Interventionen bei Erkrankungen der Versuchstiere. Da insbesondere virale und parasitäre Infekte den Versuchstierhaltungen durch den intensiven Austausch gentechnisch modifizierter Tierstämme Probleme bereiten, muss die hygienische Überwachung der verschiedenen Kollektive effizient gestaltet und permanent optimiert werden. Zu den prävalenten Infektionen bei Nagern zählen weiterhin neben Oxyuren und Protozoen vor allem Infekte mit Corona-, Parvo-, Rota-, und Noroviren.

Da tierexperimentelle Untersuchungen einen breiten Raum in der Forschung an der MHH einnehmen besteht auch der Bedarf nach einer effizienten pathologischen Diagnostik der untersuchten Versuchstiere. In Kooperation mit der Abt. Pathologie steht daher die kooperative Einheit xPa (experimentelle Pathologie) koordiniert von der Abt. Versuchstierkunde bei Bedarf den verschiedenen Arbeitsgruppen für die pathologisch-morphologische Phänotypisierung von Versuchstieren zur Verfügung und stützt sich dabei auf die spezifische Expertise der beteiligten veterinär- und humanmedizinischen Mitarbeiter beider Abteilungen.

Die große Zahl gentechnisch modifizierter Stämmen, überwiegend mit identischer (schwarzer) Fellfarbe, kann leicht zu unbewussten genetischen Kontaminationen durch Fehlverpaarungen führen. Hier ist sowohl bei der Eingangsuntersuchung möglichst eine Überprüfung der Authentizität als auch nachfolgend eine permanente genetische Überwachung erforderlich. Dazu sind praktikable und ökonomisch tragbare Lösungen zu erarbeiten und bereitzustellen. Wir bieten die Untersuchung von SNPs und STRs sowie bei Bedarf weitere geeignete Kontrollverfahren zur Genotypisierung bzw. zur Authentizitätskontrolle an.

Die Erkennung, Vermeidung, und/oder Behandlung von Schmerzzuständen bei den Versuchstieren ist eine unverzichtbare und eine durch die Tierschutzgesetzgebung geforderte Aufgabe. Die Abt. Versuchstierkunde schenkt diesem Aspekt besondere Beachtung, berät und unterstützt im Sinne des Refinements durch optimale Narkose- und Analgesieverfahren. Ein weiterer Aufgabenschwerpunkt wird in der Identifizierung, Entwicklung und Beschreibung neuer Tiermodelle gesehen, die pathophysiologische Prozesse bei Menschen analog oder homolog abbilden. Diese Modelle sollen zur Aufklärung der fundamentalen Ursachen dieser Funktionsstörungen bzw. Erkrankungen beitragen. Ihre funktionelle und genetische Charakterisierung steht dabei im Mittelpunkt. Viele dieser Tiermodelle beruhen auf spontanen oder induzierten Veränderungen im Genom der jeweiligen Spezies, bzw. in der Interaktion von mutierten Allelen mit dem Restgenom und/oder Umweltfaktoren, wodurch ggf. besondere Haltungsmethoden (axenisch, gnotoxenisch) erforderlich werden und bereitgestellt werden können.

Forschungsprojekte

Einfluss des murinen Norovirus auf Tiermodelle für chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Ein Forschungsschwerpunkt am Inst. für Versuchstierkunde ist die Erforschung der Pathophysiologie der intestinalen

Mukosa, hier steht vor allem die Untersuchung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) im Tiermodell im Vordergrund. CED wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa entstehen als multifaktorielle Erkrankungen durch die komplexe Interaktion verschiedener Umwelteinflüsse im Zusammenspiel mit einer genetisch beeinflussten Dysregulation der mukosalen Immunreaktion auf die natürliche bakterielle Besiedlung des Darmes. Im Einzelnen bilden Untersuchungen zum Einfluss der genetischen Komponenten sowie der mikrobiellen Faktoren bei den Tiermodellen Forschungsschwerpunkte unserer Arbeitsgruppe. In diesem Zusammenhang wurde der Einfluss des murinen Norovirus auf die Immunantwort und Krankheitsentwicklung, insbesondere hinsichtlich einer Störung der intestinalen mukosalen Integrität, in einem genetischen Tiermodell für CED, der Interleukin 10-defizienten Maus, untersucht.

Interleukin 10 (IL10) ist ein regulatorisches Zytokin, das von zahlreichen Immunzellen gebildet wird und die Effektorfunktionen von Th1/Th17-Zellen, NK-Zellen und Makrophagen unterdrückt. Da diese suppressiven Effekte bei IL10-defizienten Mäusen ausbleiben, reagiert das Immunsystem mit einer überschießenden Antwort gegen luminal Antigenen. Diese überschießende Reaktion ist in ihrer Ausprägung abhängig von der Zusammensetzung der mikrobiellen Flora einerseits und dem Hintergrundstamm andererseits. Bei Murinen Noroviren (MNV) handelt es sich um weitverbreitete, unbehüllte RNA-Viren, die im Gegensatz zu der beim Menschen vorkommenden Erkrankung bei immunkompetenten Mausstämmen eine in der Regel symptomlose Infektion hervorrufen. Allerdings wurden kürzlich unterschiedliche histopathologische Veränderungen nach MNV-Infektion bei verschiedenen Modellen für gastrointestinale Entzündung beschrieben. Im Zuge unserer Untersuchungen konnten wir nachweisen, dass MNV in IL10-defizienten Mäusen eine intestinale Entzündung induziert. Diese Entzündung war im Kolon gekennzeichnet durch eine milde Hyperplasie, Ödematisierung und gemischtzellige Infiltration der Lamina propria und der Submukosa (Abb. 1). Interessanterweise war die Entzündung zum einen abhängig vom genetischen Hintergrund und zum anderen von der mikrobiellen Besiedlung der infizierten Tiere. So zeigten susceptible C3-IL10-defiziente Mäuse eine stärkere Entzündung als resistente B6-IL10-defiziente Mäuse. Keimfreie Tiere zeigten nach MNV-Infektion keine Entzündungsreaktion, so dass MNV eine intestinale Entzündung nur in Kombination mit einer aktiven endogenen Mikroflora zu induzieren scheint und hier als kolitogener Trigger wirkt. Um den Mechanismus bzw. die Wirkweise dieses Stimulus aufzuklären, wurden IL10-defiziente Mäuse hinsichtlich struktureller und funktionaler Veränderungen der intestinalen Barriere nach MNV-Infektion untersucht. Hier

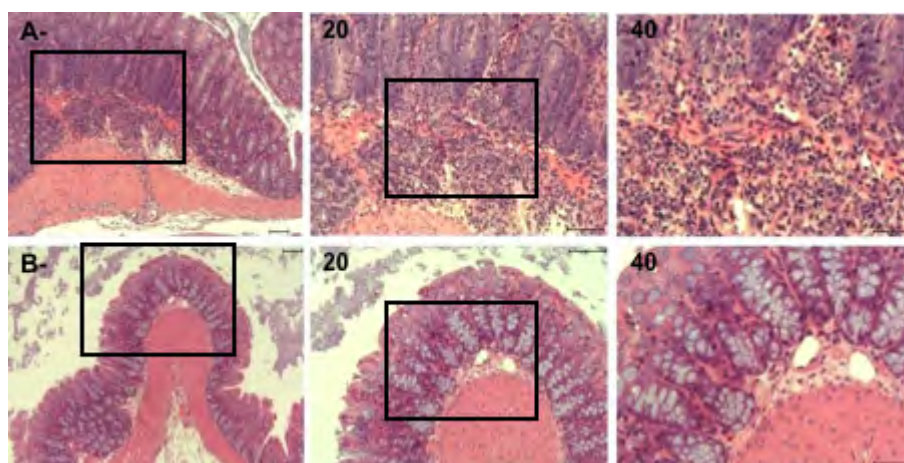


Abb. 1: MNV induziert eine intestinale Entzündungsreaktion in IL10-defizienten Mäusen. Kolon einer C3-IL10-defizienten Maus (A) und einer Wildtyp-Maus (B) vier Wochen nach MNV-Infektion. Die Vergrößerungen zeigen die gemischtzellige Infiltration der Lamina propria und der Submukosa (A). Im Wildtyp-Kolon wurden keine Veränderungen nach MNV-Infektion beobachtet.

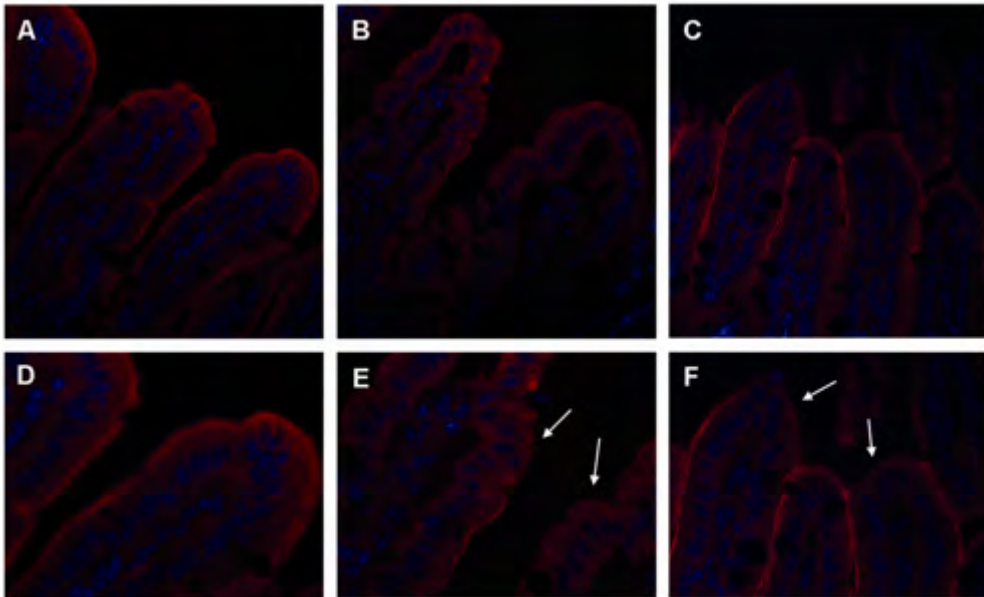


Abb. 2: Störung der epithelialen Barriere in MNV infiziertem Darm. Immunfluoreszenzfärbung von Darmgewebe einer IL10-defizienten Maus 48 Stunden nach MNV-Infektion (B-C, E-F) und einer nichtinfizierten Kontrolle (A, D). Occludin in rot; Zellkerne in blau. Die Pfeile kennzeichnen Stellen in der apikalen epithelialen Plasmamembran mit Signalverlust.

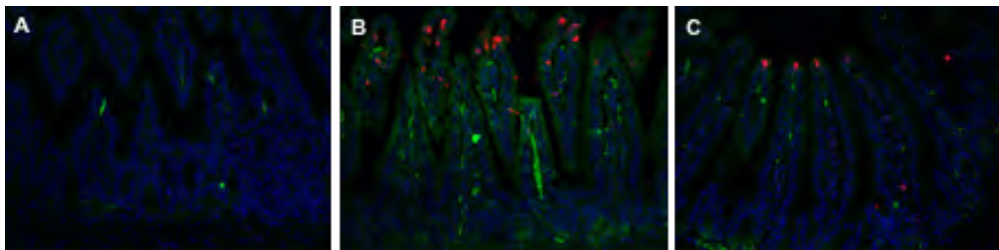


Abb. 3: MNV induzierte epitheliale Apoptose. Darmgewebe einer nichtinfizierten Kontrolle (A) und einer IL10-defizienten Maus 24 (B) und 48 (C) Stunden nach MNV-Infektion (TUNEL-Färbung). Zellkerne in blau, Aktin in grün.

wiesen erhöhte Mannitol-Fluxraten nach Infektion auf eine gesteigerte parazelluläre Permeabilität hin. Des Weiteren war nach MNV-Infektion die Expression bestimmter „tight junction“-Proteine wie Occludin, Claudin-4 und Claudin-8 im Darm reduziert (Abb. 2) und die Apoptoserate signifikant erhöht (Abb. 3). Somit scheint MNV im IL10-defizienten Mausmodell über einen Mechanismus, der die Funktion der intestinalen Barriere beeinträchtigt, eine Darmentzündung zu initiieren. Da außerdem die Entstehung einer intestinalen Entzündung durch diesen kolitogenen Trigger von der Präsenz einer endogenen Flora abhängig war, unterstützen unsere Daten die Hypothese, dass Umweltfaktoren (wie z.B. eine Infektion) eine Entzündungsreaktion in Individuen mit einem suszeptiblen genetischen Hintergrund auslösen und hier als Ko-faktoren in der Krankheitsentwicklung dienen können.

■ Projektleitung: A. Bleich (Prof., PhD, DipECLAM)

Weitere Forschungsprojekte

Einsatz von Informations- und Kommunikationstechnologien zur Optimierung der biomedizinischen Forschung in Südost-Niedersachsen, Teilprojekt Tierhausverwaltungssoftware.

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Förderung: EFRE

Bedeutung von Cd14 für intestinale Barriere- und Abwehrmechanismen im Darm.

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Förderung: DFG, BL 953/4.1

Etablierung eines virologischen Untersuchungspanels für Gerbils.

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM.); Förderung: Gesellschaft für Versuchstierkunde

Einsatz der Magnetresonanztomographie zur Phänotypisierung einer experimentellen Darmentzündung im Modell der Interleukin-10 defizienten Maus.

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Keubler, Lydia Maria (Ph.D.); Förderung: Gesellschaft für Versuchstierkunde

Experimentelle Pathologie

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM); Förderung: DFG, SFB 621, Projekt Z1

Zucht und Haltung keimfreier Mausstämme und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleitung: Hedrich, Hans-Jürgen (Prof. Dr. med. vet., DipECLAM), Dorsch, Martina (PD Dr. rer. nat.), Bleich, André (Prof., PhD., DipECLAM); Förderung: DFG, SFB 621, Projekt Z1

Quantifizierung der Narkosetiefe mittels klinischer Zeichen, end-tidaler Narkosegaskonzentration und EEG-Analyse während kardiopulmonaler Bypass-Operationen im Schafmodell.

■ Projektleitung: Otto, Klaus (Prof. Dr. med. vet., DipECLAM); Förderung: (Sachmittel): DFG, ECLAM-ESLAV-Foundation

Funktionelle und genetische Charakterisierung eines Rattenmodells für das Usher Syndrom - LEW/Ztm-Myo15ci2

■ Projektleitung: Wedekind, Dirk (PD Dr. rer. nat.); Förderung: GV-SOLAS

Anwendung und Weiterentwicklung von Bildgebungsverfahren im Tiermodell

■ Projektleitung: Meier, Martin (Dr. rer. nat.); Förderung: Rebirth

Implantatmonitoring mit bioresorbierbaren Materialien

■ Projektleitung: Meier, Martin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Witte, Frank (PD Dr. med.), Klinik für Orthopädie; Förderung: HZG MetBioMat (VH-VI-532)

Charakterisierung des Hauptsuszeptibilitätslocus Cdcs1 für chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM)

Entwicklung von Methoden zur Steigerung der Spermiogenese bei Mäusen

■ Projektleitung: Dorsch, Martina (PD Dr. rer. nat.), Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM)

Generierung einer Rag1-defizienten Ratte durch neuartige Zinkfinger-Nuklease Technologie

■ Projektleitung: Hedrich, Hans-Jürgen (Prof. Dr. med. vet., DipECLAM); Kooperationspartner: Kooperation mit Sigma

Funktionelle und genetische Charakterisierung eines Rattenmodells für den T1D - LEW.1AR1/Ztm-iddm

■ Projektleitung: Wedekind, Dirk (PD Dr. rer. nat.)

Entwicklung eines neuen Mausmodells für Infektionen mit Gammaherpesviren.

■ Projektleitung: Ottinger, Matthias (PhD)

Originalpublikationen

- Avalos A. M., Kirak O., Oelkers J. M., Pils M. C., Kim Y. M., Ottinger M., Jaenisch R., Ploegh H. L., Brinkmann M. M.. Cell-Specific TLR9 Trafficking in Primary APCs of Transgenic TLR9-GFP Mice. *J.Immunol.*; 2013;190(2):695-702
- Baraki H., Zinne N., Wedekind D., Meier M., Bleich A., Glage S., Hedrich H. J., Kutschka I., Haverich A.. Magnetic resonance imaging of soft tissue infection with iron oxide labeled granulocytes in a rat model. *PLoS One*; 2012;7(12):e51770
- Baru A. M., Ganesh V., Krishnaswamy J. K., Hesse C., Untucht C., Glage S., Behrens G., Mayer C. T., Puttur F., Sparwasser T.. Absence of Foxp3(+) Regulatory T Cells during Allergen Provocation Does Not Exacerbate Murine Allergic Airway Inflammation. *PLoS One*; 2012;7(10):e47102
- Beermann S., Glage S., Jonigk D., Seifert R., Neumann D.. Opposite effects of mepyramine on JNJ 7777120-induced amelioration of experimentally induced asthma in mice in sensitization and provocation. *PLoS One*; 2012;7(1):e30285
- Bleich E. M., Keubler L. M., Smoczek A., Mähler M., Bleich A.. Hygienic monitoring of Mongolian gerbils: which mouse viruses should be included? *Lab.Anim.*; 2012;46(2):173-175
- Bode J., Dutow P., Sommer K., Janik K., Glage S., Tümmler B., Munder A., Laudeley R., Sachse K. W., Klos A.. A New Role of the Complement System: C3 Provides Protection in a Mouse Model of Lung Infection with Intracellular Chlamydia psittaci. *PLoS One*; 2012;7(11):e50327
- Büchler G., Wos-Oxley M. L., Smoczek A., Zschemisch N. H., Neumann D., Pieper D. H., Hedrich H. J., Bleich A.. Strain-specific colitis susceptibility in IL10-deficient mice depends on complex gut microbiota-host interactions. *Inflamm.Bowel Dis.*; 2012;18(5):943-954
- Danisch S., Qiu Q., Seth S., Ravens I., Dorsch M., Shibuya A., Shibuya K., Förster R., Bernhardt G.. CD226 interaction with CD155 impacts on retention and negative selection of CD8 positive thymocytes as well as T cell differentiation to follicular helper cells in Peyer's Patches. *Immunobiology*; 2013;218(2):152-158
- Daws M. R., Dai K. Z., Zinöcker S., Naper C., Kveberg L., Hedrich H. J., Rolstad B., Vaage J. T.. Identification of an MHC class I ligand for the single member of a killer cell lectin-like receptor family, KLRH1. *J.Immunol.*; 2012;189(11):5178-5184
- Elsner M., Terbish T., Jörns A., Naujok O., Wedekind D., Hedrich H. J., Lenzen S.. Reversal of diabetes through gene therapy of diabetic rats by hepatic insulin expression via lentiviral transduction. *Mol. Ther.*; 2012;20(5):918-926
- Glage S., Lewis A. L., Mertens P., Baltes S., Geigle P., Brinker T.. Evaluation of biocompatibility and anti-glioma efficacy of doxorubicin and irinotecan drug-eluting bead suspensions in alginate. *Clin. Transl.Oncol.*; 2012;14(1):50-59
- Glage S., Wittur I., Elfers C., Hedrich H. J., Dorsch M.. Treatment of male mice with gonadotropins to improve the fertilization rate and reproduction. *Lab.Anim.*; 2013;47(1):26-30
- Grothusen C., Schuett H., Hillmer A., Lumpe S., Grote K., Ballmaier M., Bleich A., Glage S., Tietge U. J., Luchtefeld M., Schieffer B.. Role of suppressor of cytokine signaling-1 in murine atherosclerosis. *PLoS One*; 2012;7(12):e51608
- Hesse D., Badar M., Bleich A., Smoczek A., Glage S., Kieke M., Behrens P., Müller P. P., Esser K. H., Stieve M., Prenzler N. K.. Layered double hydroxides as efficient drug delivery system of ciprofloxacin in the middle ear: an animal study in rabbits. *J.Mater.Sci.Mater. Med.*; 2013;24(1):129-136
- Hiller B., Achleitner M., Glage S., Naumann R., Behrendt R., Roers A.. Mammalian RNase H2 removes ribonucleotides from DNA to maintain genome integrity. *J.Exp.Med.*; 2012;209(8):1419-1426
- Kulka A. M., Otto K. A., Bergfeld C., Beyerbach M., Kastner S. B.. Effects of isoflurane anesthesia with and without dexmedetomidine or remifentanyl on quantitative electroencephalographic variables before and after nociceptive stimulation in dogs. *Am.J.Vet.Res.*; 2012;73(5):602-609
- Lenzing R., Bleich A., Smoczek A., Glage S., Ehlert N., Luessenhop T., Behrens P., Müller P. P., Kietzmann M., Stieve M.. Efficacy of nanoporous silica coatings on middle ear prostheses as a delivery system for antibiotics: An animal study in rabbits. *Acta Biomater.*; 2013;9(1):4815-4825
- Lenzen H., Lünemann M., Bleich A., Manns M. P., Seidler U., Jörns A.. Downregulation of the NHE3-binding PDZ-adaptor protein PDZK1 expression during cytokine-induced inflammation in interleukin-10-deficient mice. *PLoS One*; 2012;7(7):e40657
- Michael S., Keubler L. M., Smoczek A., Meier M., Gunzer F., Pohlmann C., Krause-Buchholz U., Hedrich H. J., Bleich A.. Quantitative Phenotyping of Inflammatory Bowel Disease in the IL-10-deficient Mouse by Use of Noninvasive Magnetic Resonance Imaging. *Inflamm.Bowel Dis.*; 2013;19(1):185-193
- Northrup E., Held N., Hedrich H. J., Bleich A.. Mice may become caught in nesting material. *Lab.Anim.(NY)*; 2012;41(6):147-147
- Northrup E., Zschemisch N. H., Eisenblätter R., Glage S., Wedekind D., Cuppen E., Dorsch M., Hedrich H. J.. The ter Mutation in the Rat Dnd1 Gene Initiates Gonadal Teratomas and Infertility in Both Genders. *PLoS One*; 2012;7(5):e38001
- Plentz R. R., Palagani V., Wiedemann A., Diekmann U., Glage S., Naujok O., Jörns A., Müller T.. Islet microarchitecture and glucose transporter expression of the pancreas of the marmoset monkey display similarities to the human. *Islets*; 2012;4(2):123-129

Pöhlmann C., Thomas M., Förster S., Brandt M., Hartmann M., Bleich A., Gunzer F. Improving health from the inside: Use of engineered intestinal microorganisms as in situ cytokine delivery system. *Bioengineered*; 2012;4(3):

Pott J., Stockinger S., Torow N., Smoczek A., Lindner C., McInerney G., Bäckhed F., Baumann U., Pabst O., Bleich A., Hornef M. W. Age-dependent TLR3 expression of the intestinal epithelium contributes to rotavirus susceptibility. *PLoS Pathog.*; 2012;8(5):e1002670

Rodt T., Luepke M., Boehm C., Hueper K., Halter R., Glage S., Hoy L., Wacker F., Borlak J., von Falck C. Combined Micro-PET/Micro-CT Imaging of Lung Tumours in SPC-raf and SPC-myc Transgenic Mice. *PLoS One*; 2012;7(9):e44427

Scheumann M., Roser A. E., Konerding W., Bleich E., Hedrich H. J., Zimmermann E. Vocal correlates of sender-identity and arousal in the isolation calls of domestic kitten (*Felis silvestris catus*). *Front. Zool.*; 2012;9(1):36

Sommer T., Meier M., Bruns F., Pabst R., Breves G., Hadamitzky C. Quantification of Lymphedema in a Rat Model by 3D-Active Contour Segmentation by Magnetic Resonance Imaging. *Lymphat Res.Biol.*; 2012;10(1):25-29

Sterenczak K. A., Meier M., Glage S., Meyer M., Willenbrock S., Wefstaedt P., Dorsch M., Bullerdiek J., Murua Escobar H., Hedrich H., Nolte I. Longitudinal MRI contrast enhanced monitoring of early tumour development with manganese chloride (MnCl₂) and superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIOs) in a CT1258 based in vivo model of prostate cancer. *BMC Cancer*; 2012;12:284

Wiedemann A., Hemmer K., Bernemann I., Göhring G., Pogozhykh O., Figueiredo C., Glage S., Schambach A., Schwamborn J. C., Blasczyk R., Müller T. Induced Pluripotent Stem Cells Generated from Adult Bone Marrow-Derived Cells of the Nonhuman Primate (*Callithrix jacchus*) Using a Novel Quad-Cistronic and Excisable Lentiviral Vector. *Cell.Reprogram*; 2012;14(6):485-496

Willenbrock S., Knippenberg S., Meier M., Hass R., Wefstaedt P., Nolte I., Murua Escobar H., Petri S. In vivo MRI of intraspinally injected SPIO-labelled human CD34+ cells in a transgenic mouse model of ALS. *In Vivo*; 2012;26(1):31-38

Witte F., Kalla K., Meier M. Magnesium corrosion associated gas cavity formation imaged in vivo using MRI. *Eur Cell Mater*; 2012;23(Suppl.2):38

Wos-Oxley M., Bleich A., Oxley A. P., Kahl S., Janus L. M., Smoczek A., Nahrstedt H., Pils M. C., Taudien S., Platzer M., Hedrich H. J., Medina E., Pieper D. H. Comparative evaluation of establishing a human gut microbial community within rodent models. *Gut Microbes*; 2012;3(3):234-249

Wunderlich S., Haase A., Merkert S., Beier J., Schwanke K., Schambach A., Glage S., Göhring G., Curnow E. C., Martin U. Induction of pluripotent stem cells from a cynomolgus monkey using a polycistronic simian immunodeficiency virus-based vector, differentiation toward functional cardiomyocytes, and generation of stably expressing reporter lines. *Cell.Reprogram*; 2012;14(6):471-484

Zschemisch N. H., Glage S., Wedekind D., Weinstein E. J., Cui X., Dorsch M., Hedrich H. J. Zinc-finger nuclease mediated disruption of Rag1 in the LEW/Ztm rat. *BMC Immunol.*; 2012;13(1):60

Übersichtsarbeiten

Bleich A., Hansen A. K. Time to include the gut microbiota in the hygienic standardisation of laboratory rodents. *Comp.Immunol. Microbiol.Infect.Dis.*; 2012;35(2):81-92

Buchbeiträge, Monografien

Dorsch M. Cryopreservation of Preimplantation Embryos and Gametes, and Associated Methods. In: Hedrich H. J. [Hrsg.]: *The laboratory mouse*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2012. S. 675-693

Hedrich H. J. H., Nicklas W. Housing and Maintenance. In: Hedrich H. J. [Hrsg.]: *The laboratory mouse*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2012. S. 521-545

Nicklas W., Bleich A., Mähler M. Viral Infections of Laboratory Mice. In: Hedrich H. J. [Hrsg.]: *The laboratory mouse*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2012. S. 427-480

Otto K., von Thaden A. K. Anaesthesia, Analgesia and Euthanasia. In: Hedrich H. J. [Hrsg.]: *The laboratory mouse*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2012. S. 739-759

Wedekind D., Reifenberg K., Hedrich H. J. Genetic Monitoring of Inbred Strains of Mice. In: Hedrich H. J. [Hrsg.]: *The laboratory mouse*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2012. S. 621-637

Abstracts

2012 wurden 2 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Dorsch, Martina Maria (PD Dr. rer. nat.): Sicherung von Versuchstierstämmen: Kryokonservierung von Gameten und Embryonen bei Labornagern und Methoden zur Revitalisierung.

Stipendien

Marijana, Basic: ZIB-DEWIN, 01.10.2010 bis 30.09.2013.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

André, Bleich (Prof. Dr. PhD; DipECLAM): Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS); Mitglied des Beirates und des Ausschuss für Hygiene; Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Strategie; ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine); Mitglied des „Training Committee“ und des „Examination Committee“; Tierschutzbeauftragter der MHH; Tierschutzbeauftragter Nife; Mitglied des wissenschaftlichen Komitees des FELASA-Meetings 2013. Reviewer Tätigkeiten für Fachzeitschriften.

Martina, Dorsch (PD Dr. rer. nat.; Fachwissenschaftler für Versuchstierkunde): Mitglied der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS); seit 2006 Mitglied des Vorstandes; Mitglied der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM); Mitglied der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V. (DVG) seit 2007; Member of the Committee of Management of Laboratory Animals Limited seit 2008; Board member of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) as

Representative of the GV-SOLAS; Tätigkeiten als Reviewer für; Laboratory Animals; The international Journal of Laboratory Animal Science and Welfare; JAALAS; Journal of the American Association für Laboratory Animal Science; Reproduction in Domestic Animals; Mitglied des Arbeitskreises „wissenschaftliche Tagungen“ der GV-SOLAS seit 2009; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH; Strahlenschutzbeauftragte für das ZTL.

in Deutschland (Vbio); seit 2011 Schatzmeister des Landesverbandes Niedersachsen; Mitglied der Gesellschaft für Genetik (GfG); Tätigkeiten als Reviewer für Laboratory Animals; The international Journal of Laboratory Animal Science and Welfare. Stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH und Tierschutzbeauftragter der Justus von Liebigschule; Standort Höfestr.

Hedrich, Hans J. (Prof. Dr. med. vet.; DipECLAM; DACLAM): ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine); Interim President des Colleges (Januar 2009-2011); Mitglied des Beirats; Mitglied des Examination Committees; Mitglied der Tierschutzkommission beim BMELV (seit 1995); Tierärztekammer Niedersachsen: Vorsitzender der Prüfungskommission für die Prüfung zum Fachtierarzt für Versuchstierkunde; Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS): Mitglied des Beirats; Mitglied des Ausschusses für Versuchstierzucht und Genetik (bis Ende 2011); Gesellschaft zur Förderung der biomedizinischen Wissenschaft (GFBF): Vorsitzender & Mitglied des Beirats; Mitglied; Intl. Rat Genome and Nomenclature Committee (RGNC); Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe (ABAS) - UA 2 „Schutzmaßnahmen“; Arbeitskreis „Versuchstierhaltung“; Fachgutachter der DFG sowie weiterer in- & ausländischer Forschungsförderungseinrichtungen; Editorial Board Laboratory Animals; Tierschutzbeauftragter der MHH (bis Sept. 2012).

Glage, Silke (Dr. med. vet.; DipECLAM): Mitglied der European Society for Laboratory Animal Veterinarians (ESLAV); Mitglied der Scientific Working Group (ESLAV); Mitglied im Scientific Committee; Mitglied der ESTP (European Society of Toxicologic Pathology); Tätigkeiten als Reviewer für Laboratory Animals; The international Journal of Laboratory Animal Science and Welfare; stellvertretender Strahlenschutzbeauftragter (RöVO) für das ZTL; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH.

Otto, Klaus (Prof. Dr. med. vet.; DACVA; DipECVAA; DipECLAM): ECVAA (European College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia); Präsident des Colleges; ECLAM (European College of Laboratory Animal Medicine); Mitglied des Credentials Committee; Tierärztekammer Niedersachsen; Vorsitzender der Prüfungskommission für die Prüfung zum Fachtierarzt für Anästhesiologie; Intensivmedizin und Schmerztherapie; Editorial Board Member - Veterinary Anaesthesia and Analgesia; Reviewer; Laboratory Animals; Research in Veterinary Science; Veterinary Anaesthesia and Analgesia; Veterinary Record; Gutachterliche Tätigkeit; External Expert for Promotion to Professor; Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science; Swedish University of Agricultural Sciences; Uppsala; Sweden; Externer Gutachter in einem Habilitationsverfahren für das Fach „Anästhesiologie und perioperative Intensivmedizin“ an der Veterinärmedizinischen Universität Wien; Strahlenschutzbeauftragter (RöVO) und Leiter der tierärztlichen Hausapotheke; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH.

Wedekind, Dirk (PD Dr. rer. nat.; Fachwissenschaftler für Versuchstierkunde): Mitglied der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS); seit 2004 Mitarbeit im Ausschuss für Genetik und Labortierzucht; seit 2008 Mitarbeit im Wissenschaftlichen Beirat der GV-SOLAS; seit 2009 Mitarbeit im Arbeitskreis „Strategie“; Mitglied des Verbandes Biologie; Biowissenschaften & Biomedizin

Institut für Virologie

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Schulz

Tel.: 0511/532-6736 • E-Mail: Schulz.Thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/virologie.html

Forschungsprofil

Forschungsschwerpunkte des Instituts für Virologie sind die Untersuchung der Pathogenese der Herpesvirus- und Adenovirus-Infektionen sowie der molekularen Mechanismen des Zelleintritts, der Latenz und der Assemblierung dieser Viren. Des Weiteren werden die Zell- und Molekularbiologie von Retroviren und des Hepatitis C Virus analysiert. Infektionen mit Herpes- und Adenoviren stellen ein großes, teilweise lebensbedrohliches Risiko für immunsupprimierte Patienten wie z.B. Transplantatempfänger dar, einer für die MHH besonders wichtigen Patientengruppe. Im Jahr 2012 waren am Inst. sieben Arbeitsgruppen tätig:

- Dr. rer. nat. Jens Bohne (Zell- und Virusgenetik)
- Dr. med. Tina Ganzenmüller (Klinische Virologie)
- PD Dr. med. Albert Heim (Adenoviren, Enteroviren)
- Prof. Dr. rer. nat. Martin Messerle (Cytomegalovirus)
- Prof. Dr. med. Thomas F. Schulz (Kaposi-Sarcoma-assoziiertes Herpesvirus / Humanes Herpesvirus 8)
- Prof. Dr. rer. nat. Beate Sodeik (Zellbiologie viraler Infektionen, Herpes-simplex-Virus)
- Dr. med. Benno Wölk (Hepatitis C Virus, Hepatotrope Viren)

Im Jahr 2012 wurden substantielle, begutachtete Drittmittel in einem Umfang von ca. 1,3 Mio. € von der DFG, der EU, dem BMBF, dem Land Niedersachsen, der Helmholtz-Gesellschaft, dem Robert-Koch-Institut und dem DAAD ausgegeben. An dem im Jahr 2010 konstituierten DFG-Sonderforschungsbereich SFB 900 „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle“ ist das Inst. mit 4 Projekten beteiligt (M. Messerle zusammen mit Prof. Förster, Inst. für Immunologie; B. Sodeik; T. F. Schulz; B. Wölk, zusammen mit Prof. H. Wedemeyer, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie). Sprecher des SFB 900 ist der Leiter des Instituts für Virologie, Prof. Dr. Thomas F. Schulz. Weiterhin ist das Inst. mit Forschungsprojekten im Sonderforschungsbereich SFB 587 (M. Messerle), dem DFG-Schwerpunktprogramm SPP1175 „Dynamics of Cellular Membranes and their Exploitation by Viruses“ (B. Sodeik zusammen mit Dr. Bauerfeind, Inst. für Zellbiologie) sowie am Virtual Institute VISTRIE (Viral Strategies of Immune Evasion) der Helmholtz-Gesellschaft vertreten.

Im Inst. forschten 27 naturwissenschaftliche Doktoranden (mit Förderung aus dem internationalen Graduiertenkolleg DFG-IRTG 1273 und der „HBRS - Hannover Biomedical Research School“ in den Graduiertenprogrammen „Infektionsbiologie“ und „Molecular Medicine“. Das Inst. verfügt über besondere Expertise in der molekularen Virologie (J. Bohne, M. Messerle, B. Sodeik, T. F. Schulz), der Zellbiologie von DNA- (B. Sodeik) und RNA-Viren (B. Wölk), der Virusgenetik (J. Bohne), modernsten bildgebenden Verfahren zur Darstellung intrazellulärer Virusstrukturen (B. Sodeik, B. Wölk) und der molekularen Diagnostik von Virusinfektionen (T. Ganzenmüller, A. Heim, B. Wölk). Mehrere Arbeitsgruppen des Instituts (M. Messerle, T. F. Schulz, B. Sodeik, B. Wölk) sind an Projekten des im Jahr 2012 gegründeten „Deutschen Zentrums für Infektionsforschung“ (DZIF) beteiligt. Hierzu gehören insbesondere ein gemeinsam von M. Messerle, T.F. Schulz und B. Sodeik verfolgtes Projekt zur Entwicklung neuer Inhibitoren gegen Herpesviren, sowie ein Projekt zum adoptiven T-Zell-Transfer (M. Messerle, zusammen mit Prof. Dr. Evi Mischak-Weissinger, Klinik für Hämatologie und Prof. Dr. Luka Cicin-Sain, HZI, Braunschweig).

Forschungsprojekte

Hochdurchsatzsequenzierung zur viralen Genom- und Transkriptomanalyse

In den letzten Jahren hat sich das sogenannte Hochdurchsatz- oder Next Generation Sequencing (NGS) als eine neue biomedizinische Schlüsseltechnologie etabliert und neue Perspektiven für Forschung und Diagnostik eröffnet. In der Infektionsforschung wird NGS beispielsweise zur Analyse von Metagenomen, d.h. der Gesamtheit von (z.B. viralen und/oder bakteriellen) Genomen in einer Probe, angewendet. Metagenom-basierte Ansätze ermöglichen die Entdeckung neuer Erreger sowie die Charakterisierung der Erregerzusammensetzung bestimmter Kompartimente, z.B. dem Mikrobiom von Meereswasser oder Organen wie der Lunge. Weitere Anwendungen von NGS in der Virologie sind die Sequenzierung von viralen Gesamtgenomen, die Analyse der viralen Genomvariabilität oder der Dynamik bzw. Evolution von Viren (z.B. Quasispeziesanalyse).

Auf dem 454 Hochdurchsatzsequenzierer (FLX, Roche), der seit 2009 im Inst. für Mikrobiologie etabliert ist, haben wir metagenomische Analysen zur Identifikation von Viren auf der Transkriptebene in Non-melanoma skin cancer Tumorproben durchgeführt (T. Ganzenmüller, T. F. Schulz, Kooperation mit R. Gutzmer). Non-melanoma skin cancer (NMSC, "heller Hautkrebs"), der unter anderem das Plattenepithelkarzinom der Haut (squamous cell carcinoma, SCC) umfasst, ist der häufigste maligne Tumor bei Organtransplantierten. NMSC tritt bei diesem Kollektiv bis zu 250mal so häufig auf wie in der Normalbevölkerung. Zudem verhalten sich die Tumoren bei diesen Patienten tendenziell aggressiver und zeigen eine höhere Progressionsrate. Neben UV-Licht ist auch Immunsuppression ein etablierter Risikofaktor für das NMSC. So zeigen nicht nur Patienten nach Organtransplantation sondern auch HIV/AIDS-Patienten eine deutliche erhöhte NMSC-Rate, was auf eine infektiöse Genese der Tumoren hindeutet. Als ein möglicher Co-Faktor für die NMSC-Entstehung werden z.B. kutane humane Papillomviren (HPV) diskutiert. Allerdings bleibt im Gegensatz zu den high-risk genitalen HPV-Typen, die eng mit genitalen Tumoren (z.B. Zervixkarzinom) assoziiert sind, der kausale Zusammenhang von kutanen HPV und Hautkrebs trotz vielfältiger molekularbiologischer und serologischer Studien unklar.

Aufgrund dieser unklaren Assoziation von NMSC mit HPV und den epidemiologisch deutlichen Hinweisen auf eine Beteiligung eines infektiösen Agens an der Hautkrebsentstehung, sollten NMSC-Proben auf die aktive Expression von bekannten sowie potentiell neuen, unbekannter Viren untersucht werden. Hierzu ist die 454-Hochdurchsatzsequenzier-Plattform besonders geeignet, da sie sich gegenüber anderen Sequenzier-Plattformen durch eine längere Leselänge der Sequenzen auszeichnet, und damit gut zur Identifikation neuer viraler Sequenzen mit einer bestimmten Homologie zu bereits bekannten Sequenzen geeignet ist. Ein Beispiel für die erfolgreiche Entdeckung eines neuen Virus aus Tumorproben mittels der 454-Technologie ist das Merkelzell-Polyomavirus (Feng et al., 2008), das im seltenen Merkelzell-Karzinom mittels BLAST-basierter digitaler Transkriptom Subtraktion (DTS) aus mehr als 300000 sequenzierten cDNA-Sequenzen identifiziert wurde. Die NGS-Analyse von Tumorproben auf der Transkriptebene wurde für dieses Projekt angestrebt, um aktiv exprimierte Viren von sog. „Passenger“-Viren, deren Genome auf der Haut vorhanden sind, zu unterscheiden.

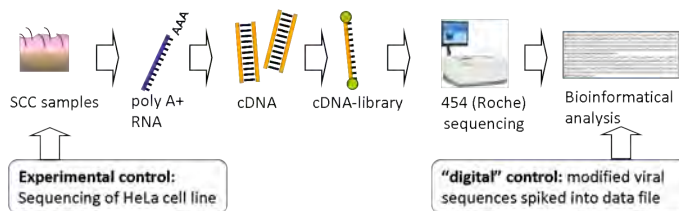


Abb. 1: Arbeitsablauf für die 454-Sequenzierung von NMSC Tumorproben. Die aus den Tumorproben extrahierte m-RNA wird in cDNA umgeschrieben, eine cDNA-Bibliothek wird nach Angaben des Herstellers erstellt, amplifiziert und auf dem 454-Gerät hochdurchsatzsequenziert (Roche, Titanium FLX). Im Anschluss erfolgt die bioinformatische Analyse zur Depletion humaner Sequenzen sowie Identifikation der digitalen Kontrollen und potentiell in den Proben vorhandener humaner Virussequenzen. Die HPV-18-positive HeLa-Zelllinie wurde als Positivkontrolle parallel sequenziert.

Nach der Etablierung von Protokollen für die mRNA-Extraktion aus dem Tumorgewebe, die Herstellung und 454-Sequenzierung von c-DNA-Bibliotheken (Arbeitsablauf siehe Abb. 1) und die für Sequenzanalyse benötigten bioinformatischen Algorithmen (BLAST-basierte digital transcriptome subtraction sowie sogenanntes „mapping“ gegen Referenzdatenbanken) konnten wir erfolgreich drei NMSC Tumorproben von Organtransplantatempfängern auf das Vorliegen von bekannten oder unbekanntem, neuen Viren untersuchen (Ganzenmüller et al., 2012). Sowohl die von uns eingeführten digitalen Kontrollen als auch eine parallel durchgeführte Hochdurchsatzsequenzierung von HPV-18-positiven HeLa-Zellen (0.3% HPV-18 Transkripte konnten im HeLa-Datensatz identifiziert werden) waren valide, jedoch konnte in den Hauttumoren aus den mehr als 700000 gewonnenen Transkripten kein neues Virus identifiziert werden. Interessanterweise wurde aber auch keine Expression von Transkripten anderer, bekannter Viren wie z.B. Polyomaviren oder HPV gefunden, was eher gegen eine Beteiligung dieser Viren an der NMSC-Entstehung sprechen könnte. Ähnliche Ergebnisse wurden von einer anderen Gruppe berichtet, die mehrere NMSC-Proben mittels Illumina-Sequenzierung, einer anderen NGS-Technologie, analysiert haben und ebenfalls keine aktiven HPV-Transkripte nachweisen konnten (Arron et al., 2011).

Ein weiteres aktuelles Projekt zur Transkriptom-Sequenzierung von humanen Tumorproben auf der 454-Plattform ist die Analyse von Warzen-ähnlichen Hauttumoren, die bei Melanompatienten unter BRAF-Inhibitor-Therapie auftreten. Da ca. die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom Mutationen im BRAF-Gen zeigen, sind sogenannte BRAF-Kinaseinhibitoren (z.B. Vemurafenib) als neue Substanzen zur Therapie dieser Patienten entwickelt worden („targeted therapy“) und haben zu einer Verbesserung des Überlebens geführt (Chapman et al., 2011). Als Nebeneffekt der BRAF-Inhibitor-Therapie tritt jedoch bei ca. 30% der behandelten Patienten NMSC auf (z.B. SCC oder Keratoakanthome), sowie nicht-maligne „Warzen-ähnliche“ Hautläsionen (Flaherty et al., 2010; Gutzmer et al., 2012). Letztere verrukösen Tumoren treten an multiplen Stellen auf und ähneln morphologisch Viruswarzen, seborrhoischen Keratosen oder follikulären Hyperkeratosen. Erste Studien zur Ätiologie dieser Läsionen beschreiben RAS-Mutationen in kutanen SCCs unter BRAF-Inhibitor Therapie, die zu einer paradoxen Aktivierung des MAPK-Signalwegs und damit schnellerem Wachstum der Tumoren führen (Fei Su et al., 2012). Diese RAS-Mutationen treten jedoch nicht in allen Tumoren auf und eine infektiöse Ätiologie der Warzen-ähnlichen Hautläsionen wurde noch nicht erforscht. Daher untersuchen wir derzeit einige dieser Tumoren mittels NGS auf das Vorliegen von humanen Viren auf Transkriptebene. Erste Ergebnisse zeigen jedoch, dass ähnlich wie bei den NMSCs in Organtransplantierten keine bekannten oder unbekanntem Viren in den Tumoren vorhanden zu sein scheinen (Ganzenmüller, Schulz, Gutzmer et al., unpublizierte Daten).

Weitere NGS-Projekte an unserem Inst. befassen sich mit der viralen Genomsequenzierung. So konnte mittels 454-Hochdurchsatzsequenzierung das komplette Genom des KSHV-BAC 36 (Kaposi's sarcoma herpes virus bacterial artificial chromosome), einem wichtigen Werkzeug für die Erforschung von KSHV, das weltweit verwendet wird, erfolgreich sequenziert werden (T.F. Schulz, Kooperation: A. Grundhoff). Die bioinformatische Analyse ergab eine Duplikation eines 9-kb Fragments in der terminal repeat Region des Virusgenoms (Yakushko et al., 2011). Da die Duplikation mehrere open reading frames (ORFs) und die sog. BAC-Kassette umfasst, hat diese Beobachtung unmittelbare Konsequenzen für künftige Experimente mit dem KSHV-BAC36.

Folgearbeiten auf dem Gebiet des NGS zielen auf eine Anwendung der bislang etablierten Analyseabläufe auf weitere klinische Materialien ab, wie z.B. respiratorische oder Stuhlproben sowie interessante Virusisolate. Ziel ist es beim Vorliegen interessanter klinischer Proben, z.B. bei einer Anhäufung von respiratorischen Infektionen ohne Nachweis eines bekannten Erregers rasch ein potentiell unbekanntes oder mit Standardmethoden schwierig zu diagnostizierendes Pathogen zu identifizieren. 2012 wurde im Rahmen des SFB-900 ein MiSeq-Sequencer (Illumina) angeschafft, dessen Eigenschaften die bereits vorhandene 454-Plattform ideal ergänzen. So können auf der MiSeq-Plattform eine relativ große Anzahl von Proben gepoolt und relativ kostengünstig sequenziert werden. Der Austausch von Proben zwischen verschiedenen Laboren, die ebenfalls mit NGS arbeiten, soll dazu dienen die Sensitivität der verschiedenen Protokolle auf den unterschiedlichen Sequenzierplattformen zu bestimmen und zu optimieren (Kooperation A. Grundhoff, N.

Fischer). Erste Testläufe zur Gesamtgenom-Sequenzierung von Virusisolaten auf der MiSeq-Plattform konnten bereits erfolgreich durchgeführt werden, z.B. mit klinischen Adenovirusisolaten von Patienten mit epidemischer Keratokonjunktivitis (Kooperation A. Heim, Konsiliarlabor Adenoviren). Durch diese Anwendungen könnten beispielsweise Mutationen identifiziert werden, die zu einer höheren Virulenz eines bestimmten Virusstammes führen oder auch Ausbrüche genauer untersucht werden.

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.); Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gutzmer, Ralf (PD. Dr. med.), Hautklinik, MHH; Grundhoff, Adam (Dr. rer. nat.), Heinrich-Pette-Institut Hamburg; Fischer, Nicole (Dr. rer. nat.), Universitätsklinikum Eppendorf; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; DFG SFB 900, Z-Projekt; BMBF DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung)

Weitere Forschungsprojekte

Untersuchungen zur post-transkriptionellen Genregulation and Virus-Wirtsinteraktionen beim Kaposi Sarkoma Herpesvirus (KSHV)

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Mandel-Gutfreund, Y. (Prof. Dr.), Technion University, Haifa, Israel; Förderung: Land Niedersachsen MWK: VW ZN2628

Molekulare Mechanismen von Immundefizienzen

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klein, Christoph (Prof. Dr.), Dr. Hauners Kinderhospital, LMU München

Regulation of RNA export: the interplay of quality control and processing signals

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Cordes, V. (Dr. rer. nat.), MPI für biophysikalische Chemie Göttingen; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine“

Searching for a novel oncogenic virus in human carcinoma samples by high-throughput sequencing

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.), Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gutzmer, Ralf (PD Dr. med.), Hautklinik, MHH; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Prospektive diagnostische Studie zum Nutzen der quantitativen CMV-PCR im Stuhl für die Diagnose der CMV-Kolitis

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.), Heim, Albert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Becker, Jan-Ulrich (Dr. med.), Inst. für Pathologie, MHH

Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Atemwegs-Infektionen

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Robert-Koch-Institut, Netzwerk Atemwegsinfektionen

Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Gastroenteritis

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Robert-Koch-Institut, Netzwerk Enterale Infektionen

Identification of adenoviral T-cell epitopes and generation of adenovirus-specific T cells for adoptive immunotherapy

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff, Britta (Dr. med.); Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DKS 2011.05

Tropismus und Virulenz von pneumotropen und nicht-pneumotropen humanen Adenovirustypen in polarisierten Bronchialepithelzellen

- Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine“

Entwicklung von Gewebe- und Zellkulturmodellen für die adenovirale epidemische Keratokonjunktivitis

- Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: MHH StrucMed

Mechanismen der Latenz und der Reaktivierung von Cytomegalovirus in der Lunge

- Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 587, Projekt A13

Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort sowie deren Modulation

- Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Inst. für Immunologie, MHH; Förderung: DFG SFB 900, TP B1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Mechanismen der Kapsidreifung von HCMV

- Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Einzelförderung (Me 1102/3-1); Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Interference of CMV with CD8 TCR Signaling and with costimulation

- Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Helmholtz-Gesellschaft, VISTRIE - Viral Strategies of Immune Evasion

Identification of novel epitope-specific T cell populations correlating with disease control.

- Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Evi Mischak-Weissinger (Prof. Dr. med., Klinik für Hämatologie, MHH); Luka Cicin-Sain (Prof. Dr. med.), Helmholtz-Institut, Braunschweig; Förderung: BMBF DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung), TTU Infections of the Immunocompromised Host - Adoptive Immunotherapy

Properties and functions of RL11 proteins in cytomegalovirus infection

- Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG IRTG1273

Characterization of mouse cytomegalovirus genes affecting surface molecules on antigen presenting cells

- Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Inhibitors of herpesviral capsid or virus assembly and egress

- Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Ruzsics, Zsolt (PD Dr. med.), LMU München; Brune, Wolfram (Prof. Dr. med., HPI Hamburg); Förderung: BMBF DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung), TTU Infections of the Immunocompromised Host - Antiviral Therapies

Die Funktion zellulärer BET Proteine bei der Etablierung und Erhaltung der Latenz von Gamma-Herpesviren

- Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG SFB 900, TP C1

Die Funktion des latenten Membranproteins (TMP/K15) des Kaposi Sarkoma Herpesvirus

- Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG SFB 566, TP B11

Experimentelle Infektion von B-Zellen durch das KSHV/HHV8

- Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: EU IP INCA LSHC-CT-2005-018704; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Die Bedeutung zellulärer chromatinmodulierender BET Proteine für die Integration von Retroviren

- Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG IRTG1273

Die Rolle des Tumorsuppressorproteins p73 in der latenten Persistenz des Kaposi Sarkoma Herpesvirus

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG IRTG1273

Die Rolle eines viralen Interferon Regulatory Factor Homologs bei der Regulation der Latenz des Kaposi Sarkom Herpesvirus (KSHV)

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DAAD

Neue Inhibitoren des Kaposi Sarcoma Herpesvirus

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Identifizierung neuer Interaktionspartner des Kaposi Sarkom Herpesvirus Latenten Nukleären Antigens und ihrer Rolle in der viralen Persistenz

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: Chinese Scholarship Foundation

Der Zelleintritt der Herpes-Simplex-Viren in Epithelzellen und die Etablierung der Infektion in Ganglien des peripheren Nervensystems

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP C2; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Identifizierung und Charakterisierung zellulärer Wirtsfaktoren als potentielle Zielstrukturen für eine anti-virale Therapie von Herpesvirus-Infektionen

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Pelkmans, Lucas (Prof. Dr.), ETH Zürich, Schweiz; Förderung: DFG-MHH REBIRTH EXC 62/1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; MWK Land Niedersachsen

Genom-Freisetzung von Herpesviren - Rolle der Importfaktoren und Kernporenproteine

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Wuite, Gijs (Prof. Dr. rer. nat.), Vrije Universiteit Amsterdam, Holland; Grünewald, Kay (Dr. rer. nat.), Oxford University, Großbritannien; A. Harel, Amnon (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG EraNet NanoSci-E+ (So 403/4-1)

Funktionen des inneren Teguments für Assemblierung und Zelleintritt von Herpesviren

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.), Abt. für Zellbiologie, MHH; Förderung: DFG-SPP1175 „Dynamics of Cellular Membranes and their Exploitation by Viruses“; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Die Interaktion von Herpes-Simplex-Virus-Kapsiden mit Mikrotubuli-Motoren

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Kann, Michael (Prof. Dr. med.), Universite Bordeaux 2, CNRS UMR 5234, France; Förderung: DAAD-Procope; Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine“

Bedeutung der Hepatitis C Virus-Quasi-Spezies für die Chronifizierung der HCV-Infektion

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: DFG SFB 900, TP A5

Early diagnostic differentiation of virus infection/reactivation versus liver graft rejection by gene expression profiling viral and liver cell transcripts in liver biopsies

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.); Kooperationspartner: Barg-Hock, H. (Dr. med.), Klinik für Allgemein-, Viszeral und Transplantationschirurgie, MHH; Heim, A. (Dr. med.), Inst. für Virologie, MHH; Lehner, F. (Dr. med.), Klinik für; Förderung: BMBF (IFB-Tx)

Die Bedeutung viraler und zellulärer Faktoren für die Replikation des Hepatitis-C-Virus

■ Projektleitung: Wölk, Benno (Dr. med.); Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

Originalpublikationen

- Bala K, Bosco R, Gramolelli S, Haas DA, Kati S, Pietrek M, Hävemeier A, Yakushko Y, Singh VV, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Schulz TF. Kaposi's Sarcoma Herpesvirus K15 Protein Contributes to Virus-Induced Angiogenesis by Recruiting PLCgamma1 and Activating NFAT1-dependent RCAN1 Expression. *PLoS Pathog*; 2012;8(9):e1002927
- Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, Lucas JM, Nelson PS, Pöhlmann S, Soilleux EJ. Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. *PLoS One*; 2012;7(4):e35876
- Borchers S, Bremm M, Lehrbecher T, Dammann E, Pabst B, Wölk B, Esser R, Yildiz M, Eder M, Stadler M, Bader P, Martin H, Jarisch A, Schneider G, Klingebiel T, Ganser A, Weissinger EM, Koehl U. Sequential anti-cytomegalovirus response monitoring may allow prediction of cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation. *PLoS One*; 2012;7(12):e50248
- Borst EM, Kleine-Albers J, Gabaev I, Babic M, Wagner K, Binz A, Degenhardt I, Kalesse M, Jonjic S, Bauerfeind R, Messerle M. The human cytomegalovirus UL51 protein is essential for viral genome cleavage-packaging and interacts with the terminase subunits pUL56 and pUL89. *J Virol*; 2013;87(3):1720-1732
- Ebermann L, Ruzsics Z, Guzman CA, van Rooijen N, Casalegno-Garduno R, Koszinowski U, Cicin-Sain L. Block of death-receptor apoptosis protects mouse cytomegalovirus from macrophages and is a determinant of virulence in immunodeficient hosts. *PLoS Pathog*; 2012;8(12):e1003062
- Erdbruegger U, Scheffner I, Mengel M, Schwarz A, Verhagen W, Haller H, Gwinner W. Impact of CMV infection on acute rejection and long-term renal allograft function: a systematic analysis in patients with protocol biopsies and indicated biopsies. *Nephrol Dial Transplant*; 2012;27(1):435-443
- Ganzenmueller T, Yakushko Y, Kluba J, Henke-Gendo C, Gutzmer R, Schulz TF. Next-generation sequencing fails to identify human virus sequences in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*; 2012;131(7):E1173-9
- Gnirss K, Kühl A, Karsten C, Glowacka I, Bertram S, Kaup F, Hofmann H, Pöhlmann S. Cathepsins B and L activate Ebola but not Marburg virus glycoproteins for efficient entry into cell lines and macrophages independent of TMPRSS2 expression. *Virology*; 2012;424(1):3-10
- Henke-Gendo C, Ganzenmueller T, Kluba J, Harste G, Raggub L, Heim A. Improved quantitative PCR protocols for adenovirus and CMV with an internal inhibition control system and automated nucleic acid isolation. *J Med Virol*; 2012;84(6):890-896
- Jäger W, Santag S, Weidner-Glunde M, Gellermann E, Kati S, Pietrek M, Viejo-Borbolla A, Schulz TF. The ubiquitin-specific protease USP7 modulates the replication of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latent episomal DNA. *J Virol*; 2012;86(12):6745-6757
- Kiene M, Marzi A, Urbanczyk A, Bertram S, Fisch T, Nehlmeier I, Gnirss K, Karsten CB, Palesch D, Münch J, Chiodi F, Pöhlmann S, Steffen I. The role of the alternative coreceptor GPR15 in SIV tropism for human cells. *Virology*; 2012;433(1):73-84
- Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Bostuz K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U, Puchalka J, Bohne J, Egritas O, Dalgic B, Kolho KL, Sauerbrey A, Buderus S, Güngör T, Enninger A, Koda YK, Guariso G, Weiss B, Corbacioglu S, Socha P, Uslu N, Metin A, Wahbeh GT, Husain K, Ramadan D, Al-Herz W, Grimbacher B, Sauer M, Sykora KW, Koletzko S, Klein C. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology*; 2012;143(2):347-355
- Langemeier J, Schrom EM, Rabner A, Radtke M, Zychlinski D, Saborowski A, Bohn G, Mandel-Gutfreund Y, Bodem J, Klein C, Bohne J. A complex immunodeficiency is based on U1 snRNP-mediated poly(A) site suppression. *EMBO J*; 2012;31(20):4035-4044
- Marcinowski L, Tanguy M, Krmptic A, Radle B, Lisnic VJ, Tuddenham L, Chane-Woon-Ming B, Ruzsics Z, Erhard F, Benkartek C, Babic M, Zimmer R, Trgovcic J, Koszinowski UH, Jonjic S, Pfeffer S, Dolken L. Degradation of cellular mir-27 by a novel, highly abundant viral transcript is important for efficient virus replication in vivo. *PLoS Pathog*; 2012;8(2):e1002510
- Mattner F, Hesse N, Fegbeutel C, Strüber M, Gottlieb J, Sohr D, Welte T, Schulz TF, Simon AR, Engemann I. Viremia after lung transplant: a cohort study on risk factors and symptoms associated with detection of Epstein-Barr virus. *Prog Transplant*; 2012;22(2):155-160
- Nagel CH, Döhner K, Binz A, Bauerfeind R, Sodeik B. Improper tagging of the non-essential small capsid protein VP26 impairs nuclear capsid egress of herpes simplex virus. *PLoS One*; 2012;7(8):e44177
- Pischke S, Gösling J, Engelmann I, Schlue J, Wölk B, Jäckel E, Meyer-Heithuis C, Lehmann U, Strassburg CP, Barg-Hock H, Becker T, Manns MP, Schulz T, Wedemeyer H, Heim A. High intrahepatic HHV-6 virus loads but neither CMV nor EBV are associated with decreased graft survival after diagnosis of graft hepatitis. *J Hepatol*; 2012;56(5):1063-1069
- Pischke S, Stiefel P, Franz B, Bremer B, Suneetha PV, Heim A, Ganzenmueller T, Schlue J, Horn-Wichmann R, Raupach R, Darnedde M, Scheibner Y, Taubert R, Haverich A, Manns MP, Wedemeyer H, Bara CL. Chronic hepatitis e in heart transplant recipients. *Am J Transplant*; 2012;12(11):3128-3133
- Pritschet K, Donhauser N, Schuster P, Ries M, Haupt S, Kittan NA,

- Korn K, Pohlmann S, Holland G, Bannert N, Bogner E, Schmidt B. CD4- and dynamin-dependent endocytosis of HIV-1 into plasmacytoid dendritic cells. *Virology*; 2012;423(2):152-164
- Puppe W, Weigl J, Gröndahl B, Knuf M, Rockahr S, von Bismarck P, Aron G, Niesters HG, Osterhaus AD, Schmitt HJ. Validation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of 19 respiratory tract pathogens. *Infection*; 2013;41(1):77-91
- Rehren F, Ritter B, Dittrich-Breiholz O, Henke A, Lam E, Kati S, Kracht M, Heim A. Induction of a broad spectrum of inflammation-related genes by Coxsackievirus B3 requires Interleukin-1 signaling. *Med Microbiol Immunol*; 2013;202(1):11-23
- Rodriguez-Martin S, Kropp KA, Wilhelmi V, Lisnic VJ, Hsieh WY, Blanc M, Livingston A, Busche A, Tekotte H, Messerle M, Auer M, Fraser I, Jonjic S, Angulo A, Reddehase MJ, Ghazal P. Ablation of the regulatory IE1 protein of murine cytomegalovirus alters in vivo pro-inflammatory TNF-alpha production during acute infection. *PLoS Pathog*; 2012;8(8):e1002901
- Sandbaumhüter M, Döhner K, Schipke J, Binz A, Pohlmann A, Sodeik B, Bauerfeind R. Cytosolic herpes simplex virus capsids not only require binding inner tegument protein pUL36 but also pUL37 for active transport prior to secondary envelopment. *Cell Microbiol*; 2013;15(2):248-269
- Santag S, Jäger W, Karsten CB, Kati S, Pietrek M, Steinemann D, Sarek G, Ojala PM, Schulz TF. Recruitment of the tumour suppressor protein p73 by Kaposi's Sarcoma Herpesvirus latent nuclear antigen contributes to the survival of primary effusion lymphoma cells. *Oncogene*; 2012;DOI: 10.1038/onc.2012.385
- Schiffer L, Henke Gendo C, Wilsdorf N, Hussein K, Pape L, Schmitt C, Haller H, Schiffer M, Klein C, Kreipe H, Maecker Kolhoff B. CXCL13 as a Novel Marker for Diagnosis and Disease Monitoring in Pediatric PTLD. *Am J Transplant*; 2012;12(6):1610-1617
- Schipke J, Pohlmann A, Diestel R, Binz A, Rudolph K, Nagel CH, Bauerfeind R, Sodeik B. The C terminus of the large tegument protein pUL36 contains multiple capsid binding sites that function differently during assembly and cell entry of herpes simplex virus. *J Virol*; 2012;86(7):3682-3700
- Schlischewsky E, Fuehner T, Warnecke G, Welte T, Haverich A, Ganzenmueller T, Heim A, Gottlieb J. Clinical significance of quantitative cytomegalovirus detection in bronchoalveolar lavage fluid in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*; 2012;
- Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Grohennig A, Hussein K, Baumann U, Pape L, Schubert S, Wingen AM, Jack T, Koch A, Klein C, Maecker-Kolhoff B. Characteristics of Early and Late PTLD Development in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*; 2013;95(1):240-246
- Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Bröcker V, Rieck D, Framke T, Raggub L, Haller H. Factors influencing viral clearing and renal function during polyomavirus BK-associated nephropathy after renal transplantation. *Transplantation*; 2012;94(4):396-402
- Snijder B, Sacher R, Rämö P, Liberali P, Mench K, Wolfrum N, Burleigh L, Scott CC, Verheije MH, Mercer J, Moese S, Heger T, Theusner K, Jurgeit A, Lamparter D, Balistreri G, Schelhaas M, De Haan CA, Marjomaki V, Hyytia T, Rottier PJ, Sodeik B, Marsh M, Gruenberg J, Amara A, Greber U, Helenius A, Pelkmans L. Single-cell analysis of population context advances RNAi screening at multiple levels. *Mol Syst Biol*; 2012;8:579
- Stankov MV, Panayotova-Dimitrova D, Leverkus M, Vondran FW, Bauerfeind R, Binz A, Behrens GM. Autophagy inhibition due to thymidine analogues as novel mechanism leading to hepatocyte dysfunction and lipid accumulation. *AIDS*; 2012;26(16):1995-2006
- Taubert R, Pischke S, Schlue J, Wedemeyer H, Noyan F, Heim A, Lehner F, Barg-Hock H, Klempnauer J, Olek S, Manns MP, Hardtke-Wolenski M, Jäckel E. Enrichment of Regulatory T Cells in Acutely Rejected Human Liver Allografts. *Am J Transplant*; 2012;12(12):3425-3436
- Vieyres G, Brohm C, Friesland M, Gentsch J, Wölk B, Roingard P, Steinmann E, Pietschmann T. Subcellular localization and function of an epitope-tagged p7 in hepatitis C virus-producing cells. *J Virol*; 2013;87(3):1664-1678
- Wilsdorf N, Eiz-Vesper B, Henke-Gendo C, Diestelhorst J, Oschlies I, Hussein K, Pape L, Baumann U, Tonshoff B, Pohl M, Höcker B, Wingen AM, Klapper W, Kreipe H, Schulz TF, Klein C, Maecker-Kolhoff B. EBV-Specific T-Cell Immunity in Pediatric Solid Organ Graft Recipients With Posttransplantation Lymphoproliferative Disease. *Transplantation*; 2013;95(1):247-255
- Winkler M, Bertram S, Gnirss K, Nehlmeier I, Gawanbacht A, Kirchhoff F, Ehrhardt C, Ludwig S, Kiene M, Moldenhauer AS, Goedecke U, Karsten CB, Kühl A, Pöhlmann S. Influenza A virus does not encode a tetherin antagonist with Vpu-like activity and induces IFN-dependent tetherin expression in infected cells. *PLoS One*; 2012;7(8):e43337
- Wölk B, Trautwein C, Büchele B, Kersting N, Blum HE, Rammensee HG, Cerny A, Stevanovic S, Moradpour D, Brass V. Identification of naturally processed hepatitis C virus-derived major histocompatibility complex class I ligands. *PLoS One*; 2012;7(1):e29286

Buchbeiträge, Monografien

- Heim A, Vonberg RP, Ziesing S. Gewinnung und Handhabung von Materialien zur mikrobiologischen Diagnostik. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen*. 7. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 229-258 (Springer-Lehrbuch)
- Schmitt C. Rötelnvirus. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Adler K *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 215 Tabellen*. 7., überarb. Aufl. Berlin u.a.: Springer Medizin, 2012. S. 469-471 (Springer-Lehrbuch)
- Schmitt C, Pöhlmann S. Orthomyxoviren: Influenza. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF, Adler K *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie: mit 215 Tabellen*. 7., überarb. Aufl. Berlin u.a.: Springer Medizin, 2012. S. 476-481 (Springer-Lehrbuch)

Sodeik B, Messerle M, Schulz TF. Herpesviren. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 540-561 (Springer-Lehrbuch)

Vonberg RP, Ziesing S, Heim A. Klinische Diagnostik. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 119-122 (Springer-Lehrbuch)

Ziesing S, Heim A, Vonberg RP. Methoden der mikrobiologischen Diagnostik. In: Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 129-147 (Springer-Lehrbuch)

Herausgeberschaften

Suerbaum S, Hahn H, Burchard GD, Kaufmann SHE, Schulz TF Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie mit 215 Tabellen. 7. Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2012. S. 900 S.

Abstracts

2012 wurden 39 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bala Kiran (PhD M.Sc. Biochemistry): A role for Kaposi's Sarcoma Herpesvirus K15 protein in virus-induced invasion and angiogenesis.

Darr Sebastian (Dr. med.): Strukturanalysen, Phylogenie und Tropismusstudien als Grundlage für die Entwicklung gewebespezifischer adenoviraler Gentherapie-Vektoren.

Haas Darya (Dr. rer. nat. Dipl. Biol.): Identification of cellular kinases involved in the reactivation of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus.

Hofmayer Sören (Dr. med.): Die Genomsequenz des humanen Adenovirus Typ 31: besondere, potentiell virulenzassoziierte Motive des Laborstammes sind in klinischen Isolaten konserviert.

Jäger Wiebke (Dr. rer. nat.): The interplay of LANA, p53 and USP7 in KSHV latent replication.

Kati Semra (Dr. rer. nat.): An in vitro model to study Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in B-cells.

Kieneke Daniela (Dr. rer. nat. Dipl. Biochem.): Role of dynein light chains in herpes simplex virus type 1 infection.

Melhorn Vanessa (Dr. rer. nat. Dipl.-Biol.): Dissection of RNA export and quality control in retroviruses.

Peter Christoph Jakob (Dr. rer. nat.): Charakterisierung des immunmodulatorischen Gens modB7-2 des murinen Cytomegalovirus.

Rust Volker (Dr. rer. nat.): Characterization of fluorescent HCV core fusion constructs in the context of infectious particle production.

Sandbaumhüter Malte (Dr. rer. nat. Dipl. Biol.): The role of pUL37 during assembly, egress and entry of Herpes Simplex Virus.

Santag Susann Corinna (Dr. rer. nat.): The influence of latent KSHV

infection on cellular DNA damage response pathways.

Yakushko Yuri (Dr. rer. nat.): Next generation sequencing for viral genomic and transcriptomic analysis.

Master

Elsner Carina (M.Sc. Biomedizin): Regulation der alternativen Polyadenylierung beim humanen Immundefizienz-Virus Typ-1.

Hegemann Maïke (M.Sc. Biomedizin): Charakterisierung einer HSV1-UL20 Nullmutante bezüglich des intrazellulären Transports während der Assemblierung.

Radtke Maximilian (M.Sc. Microbiology): Counteracting elements in the downstream region of p14/robl3 pre-mRNA regulate 3' end processing.

Reib Anna (M.Sc. Biomedizin): Detection of HCMV Fc̄-receptor migration pattern and endocytosis.

Bachelor

Baron Anna-Lena (B.Sc. Biochemie): Interaktion des Cytomegalovirus UL11-Proteins mit Varianten der Rezeptor-Tyrosin-Phosphatase CD45.

Stipendien

Gabaev, Ildar (Dr. rer. nat.): Travel Award (Reisestipendium) des International Herpesvirus Workshops in Calgary Canada

Devadas, Deepika: Travel Award (Reisestipendium) des International Herpesvirus Workshops in Calgary Canada

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bohne, Jens (Dr. rer. nat.): Mitglied des Redaktionsstabs für die Homepage der Gesellschaft für Virologie (GfV), Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Molecular Therapy, Gene Therapy, Current Opinions in Molecular Therapeutics, Journal of General Virology und PLoS One

Ganzenmüller, Tina (Dr. med.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Transplantation, PLoS One, International Journal of Infectious Diseases.

Heim, Albert (PD Dr. med.): Associate Editor des Journal of Medical Microbiology, Leiter des Redaktionsstabs für die Homepage der Gesellschaft für Virologie (GfV). Mitglied der Diagnostikkommission der GfV und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV), Vorsitzender des Arbeitskreises Klinische Virologie der GfV. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Infectious Diseases, Journal of General Virology, Journal of Clinical Virology, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Medical Virology, Journal of Virological Methods, Medical Microbiology and Immunology.

Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied im Editorial Board von Virus Genes. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Virology, Journal of General Virology, Journal of Clinical Investigations, Nucleic Acids Research, PLoS Pathogens and PLoS One. Gutachter der DFG.

Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.): Vorsitz des Wissenschaftlichen Beirats des Deutschen Primatenzentrums; Vorsitz des Wissenschaftlichen Beirats des Heinrich-Pette-Inst.s für Virologie; Sprecher des DFG Sonderforschungsbereichs 900 ‚Chronische Infektionen‘; Academic Editor bei PLoS One; Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Virology, Journal of General Virology, Journal of Medical Virology, Journal of Clinical Virology, International Journal of Cancer, Proceedings of the National Academy of Sciences, Blood, PLoS One, PLoS Pathogens, Journal of Infectious Diseases; Gutachter für DFG, Leukaemia Research Fund, Cancer Research UK, Leukaemia Research Fund, Bayerische Forschungsstiftung.

Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied im Beirat der Gesellschaft für Virologie (GfV); Mitglied des Scientific Advisory Boards des International Herpesvirus Workshops; Mitglied des Vorstands des DFG SFB 900; Stellvertretendes Mitglied der MHH-Forschungskommission sowie Mitglied der Studien- und Prüfungskommissionen des MHH M.Sc. Studienganges Biomedizin; Mitglied in den Editorial Boards von Cellular Microbiology und Traffic; Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Cell Host & Microbes, Cellular Microbiology, PLoS Pathogens, Journal of Cell Biology, Journal of Virology, Traffic. Gutachter für die DFG, Medical Research Council (U.K.).

Wölk, Benno (Dr. med.): Mitglied des Executive Committee des PhD-Programms „Infection Biology“ des Zentrums für Infektionsbiologie. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Clinical Virology. Gutachter der DFG und des International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses.

Institut für Allgemeinmedizin

■ **Direktor: Prof. Dr. Nils Schneider, kommissarische Leitung ab 01.04.2012**

Tel.: 0511/532-2744 • E-Mail: allgemeinmedizin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/allgemeinmedizin.html

Forschungsprofil

Das Inst. für Allgemeinmedizin forscht und lehrt auf dem Gebiet der hausärztlichen Versorgung, die charakterisiert ist durch ihre Zuständigkeit als erste ärztliche Anlaufstelle für Menschen jeden Alters mit Gesundheitsproblemen aller Art. Das Inst. kooperiert eng mit rund 230 hausärztlichen Lehr- und über 100 Forschungspraxen in Niedersachsen und darüber hinaus. Schwerpunkte sind vor allem die hausärztliche Versorgungsforschung, aber auch klinische Forschung in Praxen. Zur Anwendung kommt ein breites Spektrum qualitativer und quantitativer Methoden.

Der Arbeitsbereich „Gesundheit im Alter“ bündelt einen Großteil der Drittmittelprojekte. Zum einen geht es um die besonderen Versorgungsbedürfnisse und zum anderen um Versorgungsrealitäten älterer und hochaltriger Patienten. So befasst sich die qualitativ angelegte ELFOP-Studie (End of Life Care for Frail Older People) mit der Versorgungssituation und dem Bedarf bei fortgeschrittener Altersgebrechlichkeit (Frailty), wobei die Perspektiven der Patienten selbst, ihrer Angehörigen und Hausärzte untersucht werden. In welchem Ausmaß ältere Patienten einzelne hausärztliche Leistungen in Anspruch nehmen, ist bisher kaum untersucht, jedoch für eine bedarfsgerechte Versorgungsplanung relevant. Deshalb gilt eine weitere Studie den Sekundärdatenanalysen aus elektronischen Patientenakten unserer Beobachtungspraxen im Forschungspraxisnetzwerk. Weiterhin beschäftigen wir uns mit neuen ärztlichen Handlungskonzepten angesichts einer zunehmend alternden Klientel. Hervorzuheben sind: die Erarbeitung eines Konzepts zur individuellen Priorisierung von Behandlungen bei Multimorbidität (PräCheck-Studie), die Forschung zum hausärztlich geriatrischen Assessment (PriscusI-Forschungsverbund) sowie die Entwicklung evidenzbasierter ärztlicher Entscheidungshilfen bei Polypharmakotherapie (PriscusII-Studie). Der Schwerpunkt „Gesundheit im Alter“ zielt mit seinen spezifischen Forschungsanliegen auf eine Qualitätsverbesserung der Versorgung und hat durch die Entwicklung praxisnaher Versorgungsformen mehrfach Forschungspreise erhalten.

Der Arbeitsbereich „Klinische Forschung in Hausarztpraxen“ beschäftigt sich damit, klinische Forschung nicht nur in spezialisierten Einrichtungen, sondern auch in den Versorgungsalltag hausärztlicher Praxen zu etablieren. Um hierfür methodische Qualitätsstandards zu schaffen, nimmt das Inst. eine aktive Rolle im DFG-Netzwerk „Klinische Studien in der Allgemeinmedizin“ ein. Derzeit läuft im Rahmen des Förderprogramms „Clinical Trials“ (DFG/BMBF) an unserem Inst. die klinische Studie „ICUTI“ (Immediate versus conditional antibiotic therapy in uncomplicated urinary tract infection). Es wird geprüft, ob eine zunächst symptomatische Therapie eines unkomplizierten Harnwegsinfektes eine Verminderung der Antibiotikaeinnahme bewirken kann, ohne dass negative Einflüsse auf den Symptomverlauf bestehen. In Zusatzprojekten wird die Motivation von Patienten zur Teilnahme an der doppelblinden Arzneimittelstudie untersucht (PatMoS, PatStud).

Des Weiteren beschäftigt sich unser Inst. mit der Nutzenbewertung unkonventioneller Therapieverfahren häufig auftretender Erkrankungen, wie z.B. in der ManRück Studie, mit der hausärztliche chiropraktische Manipulationen bei unkomplizierten Rückenschmerzen getestet werden.

Der Forschungsschwerpunkt „Palliativversorgung“ wird zusammen mit dem Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung betrieben und ist dort beschrieben.

Im Verlauf des letzten Jahres ist es gelungen, die Lehr- und Forschungsstruktur weiter auszubauen und zu festigen. Ein eigens hierfür programmiertes Verwaltungsprogramm dient der Koordinierung der Praxen über alle Projekte und Lehrveranstaltungen hinweg. Niedersachsenweit fand eine Institutsveranstaltung „Tag der Allgemeinmedizin“ statt sowie ein „Großes Lehrpraxentreffen“, um (lehrenden) Hausärzten Fortbildungen zu aktuellen Lehrthemen und -techniken anzubieten.

Forschungsprojekte

ELFOP: End of life care for frail older people/Gebrechliche alte Menschen in der Hausarztpraxis - eine qualitative Längsschnittstudie zu Bedürfnissen und Versorgungsangeboten am Lebensende.

Hintergrund

Die bedarfsgerechte Versorgung von Menschen im letzten Lebensabschnitt ist eine der großen Herausforderungen im Gesundheitssystem. Im Jahr 2007 wurde die spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV) in Sozialgesetzbuch V eingeführt, die für schätzungsweise 10-15% der schwerstkranken und sterbenden Menschen in Betracht kommt. Der weitaus größte Teil der Menschen im letzten Lebensabschnitt benötigt jedoch keine spezialisierte Palliativversorgung, sondern eine angemessene ärztliche und pflegerische Primärversorgung, einhergehend mit einer palliativen Grundhaltung. Dies gilt ganz besonders für die in Anbetracht des demographischen Wandels weiter zunehmende Zahl älterer Patienten mit chronisch-progredienten Erkrankungen, die einen großen Anteil der Patienten in der Hausarztpraxis ausmachen. Innerhalb dieser Patientengruppe gewinnt das Syndrom der Altersgebrechlichkeit (frailty) zunehmend an Bedeutung. Bislang ist wenig bekannt über die Bedürfnisse älterer Patienten mit Altersgebrechlichkeit im Hinblick auf die hausärztliche Versorgung im letzten Lebensabschnitt.

Forschungsziele

Die Ziele des Projekts sind:

- (1) die Bedürfnisse älterer, gebrechlicher Patienten und ihrer Angehörigen zu erfassen; dabei sollen auch Veränderungen der Bedürfnisse über die Zeit mit fortschreitender Krankheit erkannt werden, wobei der letzte Lebensabschnitt im Mittelpunkt der Betrachtung steht.
- (2) die Inanspruchnahme von Versorgungsangeboten durch die Patienten und ihre Angehörigen zu beschreiben und zu verstehen, fokussierend auf die Perspektiven der Betroffenen hinsichtlich Angemessenheit und Zugang.
- (3) die Wahrnehmung von Hausärzten zum Versorgungsbedarf von und den verfügbaren Angeboten für ältere gebrechliche Patienten und ihre Angehörigen zu beschreiben und zu verstehen.
- (4) die Sichtweisen der Patienten, Angehörigen und Hausärzte zusammenzuführen, um Ansätze zur Optimierung der Versorgung älterer, gebrechlicher Patienten im letzten Lebensabschnitt zu entwickeln.

Im Einzelnen werden folgende Forschungsfragen bearbeitet:

Bedürfnisse: Welche Bedürfnisse haben Patienten mit fortgeschrittener Altersgebrechlichkeit (und ihre Angehörigen) hinsichtlich medizinischer, pflegerischer, psychosozialer und spiritueller Aspekte sowie hinsichtlich Informationen zu Versorgungsmöglichkeiten? Wie verändern sich die Bedürfnisse über die Zeit im Krankheitsverlauf? Wie werden die Bedürfnisse in der gegenwärtigen Versorgung befriedigt?

Inanspruchnahme: Welche Versorgungsangebote und Dienste werden von den Patienten und ihren Angehörigen in unterschiedlichen Krankheitsphasen genutzt? Gehen diese Angebote und Dienste aus Sicht der Betroffenen angemessen auf die Bedürfnisse ein? Welche Erwartungen werden an die Hausärzte und andere Gesundheitsprofessionen gelegt?

Hausärzte: Welche Aufgaben und Herausforderungen sehen die Hausärzte in Hinblick auf die Versorgung dieser Patienten im letzten Lebensabschnitt? Welche Selbstwahrnehmung haben die Hausärzte bezüglich ihrer eigenen Rolle und Verantwortlichkeiten in diesem Versorgungskontext? Welche Rolle und Verantwortlichkeiten weisen die Hausärzte anderen Gesundheitsprofessionen zu? Wie unterscheiden sich die Sichtweisen der Hausärzte von denen

der Patienten und Angehörigen?

Andere Gesundheitsprofessionen: Was sind die wesentlichen Sichtweisen von medizinischen Fachspezialisten (Geriatern, Palliativmedizinerinnen) und Pflegekräften bezüglich der Versorgung älterer, gebrechlicher Patienten im letzten Lebensabschnitt?

Forschungsrahmen

Die Studie baut auf dem aus Kohortenstudien bekannten Konzept der Verlaufsmuster chronisch-progredienter Erkrankung auf (illness trajectories), die durch nachlassende Funktionalität der Patienten mit näher rückendem Lebensende gekennzeichnet sind. Drei Verlaufsmuster sind beschrieben: (a) bei unheilbaren Krebserkrankungen, (b) schweren nicht-malignen Organversagen (z.B. bei Herzinsuffizienz) bzw. (c) fortschreitender Altersgebrechlichkeit. Sie unterscheiden sich in Hinblick auf die Dauer der Krankheitsverläufe, das Ausmaß der Beeinträchtigungen in unterschiedlichen Phasen und die Abgrenzbarkeit einer Sterbephase im engeren Sinne. Für die Verläufe bei Altersgebrechlichkeit (c) liegen bisher kaum Studien vor, die die Patientenperspektive in den Mittelpunkt stellen.

Für den letzten Lebensabschnitt wird, dem Syndrom der Altersgebrechlichkeit Rechnung tragend, in dieser Studie ein vergleichsweise weites Verständnis zu Grunde gelegt, dass die letzten Lebenstage, -wochen, -monate bis -jahre umfasst.

Studiendesign und Methoden

In Phase 1 (Hauptphase) werden qualitative, leitfadengestützte Interviews mit Patienten mit schwerer Altersgebrechlichkeit und ihren Angehörigen in einem prospektiven Längsschnittdesign durchgeführt. Dafür werden 30 Patienten rekrutiert. Haupteinschlusskriterien sind: 70 Jahre oder älter; mäßige/ schwere Altersgebrechlichkeit (Stadium 6/7 gemäß CSHA Clinical Frailty Scale). Die Rekrutierung erfolgt in städtischen und ländlichen Hausarztpraxen Niedersachsens. Nach den Erstinterviews finden Folgeinterviews alle 6 Monate über einen Zeitraum bis zu 18 Monaten statt, so dass bis zu 4 Interviews pro Patient möglich sind. Zusätzliche Interviews im Intervall sind geplant, falls einschneidende Veränderungen eintreten (z.B. Krankenhausaufenthalte, Verlegung ins Heim). Aufgrund des Alters und Gesundheitszustandes der Patienten wird mit einer Ausfallquote von ca. 60% über den 18-Monats-Zeitraum gerechnet (eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit, Versterben). Verstirbt ein Patient im Befragungszeitraum, soll je ein Interview mit den Hinterbliebenen und mit dem Hausarzt durchgeführt werden, um retrospektiv ihre Sichtweisen auf die Versorgung in der Sterbephase zu erhalten.

Parallel zu den Patienteninterviews werden zu den entsprechenden Interviewzeitpunkten semistrukturierte Interviews mit den behandelnden Hausärzten durchgeführt mit dem Ziel, auch ihre Sichtweise auf das Versorgungsgeschehen zu erfassen.

Die Interviews werden digital aufgezeichnet, wörtlich transkribiert und mit narrativen Methoden (Patienten, Angehörige) bzw. inhaltsanalytischen Verfahren (Ärzte) analysiert. Feldnotizen und Interviewerprotokolle dienen dazu, die Interviewaussagen vor dem Hintergrund von Rahmenbedingungen (Umgebung, Interviewort, beobachteter (Gesundheits)zustand der Befragten, Unterbrechungen im Interviewverlauf) einordnen zu können.

Die Interviews werden sowohl im Längsschnitt, als auch im Querschnitt analysiert, um einerseits Entwicklungen im Zeitverlauf vor dem Hintergrund der sich vermutlich verschlechternden gesundheitlichen Situation zu erfassen und andererseits Vergleiche zu bestimmten Zeitpunkten (z.B. Baseline, nach 6 Monaten) zu ziehen.

In einem weiteren Analyseschritt werden die Sichtweisen von Patienten, Angehörigen und Hausärzten verglichen (Selbst- und Fremdwahrnehmung der Patientenbedürfnisse und Versorgungssituation).

In Phase 2 werden fünf Fokusgruppen-Diskussionen mit Hausärzten, Geriatern, Palliativmedizinerinnen und Pflegekräften durchgeführt, um die Ergebnisse aus Phase 1 zu diskutieren und Implikationen für die Versorgungspraxis zu gewinnen. Die Gruppendiskussionen werden wie die Einzelinterviews digital aufgezeichnet und wörtlich transkribiert. Die Auswertungen erfolgen qualitativ-inhaltsanalytisch.

In Phase 3 findet ein interdisziplinärer Workshop mit Experten aus dem In- und Ausland statt (Wissenschaftler,

Vertreter von Fachgesellschaften und Selbstverwaltung, Patientenorganisationen). Die in Phase 1 und 2 empirisch gewonnenen Ergebnisse werden mit Hilfe einschlägiger Moderations- und Gruppentechniken diskutiert, Schlussfolgerungen für die Gesundheitssystem-Ebene gezogen und Strategien zur Verwertung der Erkenntnisse entwickelt (z.B. in Hinblick auf die Aus-, Weiter- und Fortbildung der Gesundheitsprofessionen oder die Versorgungsplanung).

Stand des Projekts und erste Ergebnisse

Bis Ende Dezember 2012 wurden 30 Patienten aus vierzehn Hausarztpraxen in die Studie aufgenommen.

Charakteristika des Samples (n=30)

| | |
|-----------------------------------|------------------|
| Geschlecht: weiblich | 18 (60%) |
| Alter: Altersdurchschnitt (range) | 78 Jahre (71-95) |
| Familienstand: alleinstehend | 15 (50%) |
| Versorgung durch | |
| • Partner/Angehörige | 25 (83%) |
| • Ambulante Pflege | 17 (57%) |

Erleben und Herausforderungen aus Patientensicht

Verluste/Herausforderungen bei mittlerer/schwerer Gebrechlichkeit

- Erschöpfung von Handlungskapazitäten und Einschränkung des Handlungsvermögens (bes. Mobilität, Konzentrationsfähigkeit)
- Identität: Wahrung vs. Wandel des Selbst- und Körperbildes
- Autonomie: Bestreben nach Wahrung von Autonomie vs. Angewiesen sein auf Hilfe – Unterstützung im Alltag als Einschränkung *und* Voraussetzung für (partielle) Autonomiewahrung
- Teilhabe: soziales Netz als zentrale Ressource vs. soziale Verluste und Tendenz zum Rückzug
- Bilanzierung des Lebens und Sinnfragen

Die erste Analyse der Baseline-Interviews zeigt ein vielschichtiges Bild an Herausforderungen für gebrechliche Menschen. Die erlebten Verluste erstrecken sich auf alle Lebensbereiche und betreffen physische, psychische, soziale und spirituelle Dimensionen. Deutlich wird die Bedeutung der Integration des umfassenden Ansatzes von Palliative Care in die hausärztliche Versorgung altersgebrechlicher Patienten, für die die Betreuung durch den vertrauten Hausarzt eine hohe Bedeutung hat.

Schlussfolgerungen

Diese prospektive Längsschnittstudie bietet die Möglichkeit, Veränderungen im Erleben älterer Menschen mit fortschreitender Gebrechlichkeit im zeitlichen Verlauf zu analysieren. Die Ergebnisse tragen zu einem besseren Verständnis des Phänomens Frailty bei - speziell in schweren Stadien und am Lebensende. Durch das multiperspektivische Studiendesign können die Ergebnisse zugleich die Bedürfnisse und Sichtweisen von älteren gebrechlichen Menschen, ihrer Angehörigen und ihrer Hausärzte transparenter machen.

- Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: BMBF

Weitere Forschungsprojekte

Reduktion inadäquater Medikamente bei älteren Hausarztpatienten (PRISCUS-Verbund)

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.); Kooperationspartner: Inst. für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Universität Witten/ Herdecke; Abt. für Medizinische Informatik, Biometrie u. Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum; Lehrstuhl für klinische Pharmakologie, Universität Witten/Herdecke; Marienhospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum; Förderung: BMBF

Entwicklung eines kurzen geriatrischen Assessments für die Hausarztpraxis (Priscus Studie, PRISCUS-Verbund)

■ Projektleitung: Barkhausen, Tanja (Dr. rer. nat.); Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.); Theile, Gudrun (Dr. med., MPH); Förderung: BMBF

Präfcheck: Proaktive partizipative Behandlungsplanung mit chronisch kranken älteren Patienten

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.); Kooperationspartner: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.) Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin, Gesundheitssystemforschung, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: BMBF

ICUTI: Immediate vs. conditional use antibiotics in uncomplicated urinary tract infections/Sofortige vs. bedarfsangepasste Antibiotikatherapie beim unkomplizierten Harnwegsinfekt

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.) Abt. Allgemeinmedizin der Universität Göttingen; Förderung: BMBF

Netzwerk Klinische Studie in der Allgemeinmedizin

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Allgemeinmedizinische Abt. bzw. Inst. e der universität Göttingen, Rostock, Heidelberg, Marburg, Freiburg, TU München, Inst. für Versorgungsforschung Lübeck; Förderung: DFG

Barrieren bei der Implementierung von Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale in der hausärztlichen Praxis - Sicht des Hausarztes und Patientenperspektive

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Barrieren bei der Implementierung der Kurzfassung der Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale in der hausärztlichen Praxis

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

Wissenstand vom hausärztlichen Weiterbildungsassistenten zur Behandlung des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

WoManPower: Motivation und Anreize für eine Tätigkeit als praktizierender Hausarzt, unter besonderer Berücksichtigung von Gender-Aspekten; europäische Studie

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Peremans, Lieve (Prof. Dr. med.) Antwerpen, Le Reste, Jean-Yves (Prof. Dr. med.) Brest; Förderung: European General Practice Research Network (EGPRN)

ManRück: Manuelle Therapie bei Rückenschmerz

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Schmiemann, Guido (Dr. med. MPH), Inst. für Public Health und Pflegeforschung Universität Bremen; Förderung: Rut- und Klaus Bahlsen Stiftung

Lehre von Naturheilverfahren

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Hochschulintern; Förderung: Rut- und Klaus Bahlsen Stiftung

Randomisierte, kontrollierte Pilotstudie zur manualtherapeutischen Behandlung des Karpaltunnelsyndroms

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Schmiemann, Guido (Dr. med. MPH), Inst. für Public Health und Pflegeforschung Universität Bremen; Förderung: Veronika- und Karl Carsten Stiftung

Das ambulante geriatrische Assessment: ein Positionspapier der DEGAM

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.); Kooperationspartner: Bölter, Regine, Inst. für Allgemeinmedizin Heidelberg; Frese, Thomas, Abt. Allgemeinmedizin Leipzig

Inanspruchnahme hausärztlicher Leistungen durch ältere und alte Patienten: Sekundärdatenanalysen aus Arzt-Informationssystemen der Praxen, 1996 bis 2006

■ Projektleitung: Junis-Walker, Ulrike (Dr. med.); Hauswaldt, Johannes (Dr. med., MPH)

Gesundheits- und Behandlungsprioritäten älterer Patienten und ihrer Hausärzte

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.)

Schmerzerhebung durch ein geriatrisches Assessment: Lokalisationen und Auswirkungen auf das Alltagsleben

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.)

PatMos: Patientinnenmotivation zur Teilnahme an einer doppelblinden Arzneimittelstudie - eine quantitative Befragung

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.)/Gágyor Ildikó (Dr. med.); Kooperationspartner: Gágyor, Ildikó (Dr. med.) Abt. Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen

PatStud: Teilnahmemotivation von Patienten an einer randomisierten, doppelblinden Arzneimittelstudie - Eine qualitative Studie mit Befragung von Teilnehmerinnen und Nichtteilnehmerinnen

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. med.) Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover, Gágyor, Ildikó (Dr. med.) Abt. Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen

Resistenzsituation bei Harnwegsinfektionen in der Primärversorgung - eine prospektive Beobachtungsstudie

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Schmiemann, Guido (Dr. med.) Inst. für Public Health und Pflegeforschung der Universität Bremen

Konzipierung und Aufbau eines allgemeinmedizinischen Forschungspraxennetzes (FoPraNet), Fokusgruppenanalyse

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med.) Bleidorn, Jutta (Dr. med.) Lingner, Heidrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Abt. für Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen

ProKaSaRe: Prospektive Katamnesestudie zu Sarkoidosepatienten in der Rehabilitation

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Schultz, Konrad (Dr. med.), Bad Reichenhall

ProKAR: Prospektive Katamnesestudie Rehabilitation von Asthmapatienten

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Schultz, Konrad (Dr. med.), Bad Reichenhall

Multimorbidity branch of FPDM, European multicenter study

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Le Reste, Jean-Yves (Prof. Dr. med.) Universität Brest

Ausbildungsforschung: Bedarf und Entwicklung der kommunikativen „soft skills“ in der Eigenwahrnehmung der Studierenden des Modellstudiengangs Hanibal nach Absolvierung des Moduls 202 und des Blockpraktikums Allgemeinmedizin

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: S.Sperlich (Dr.) Med. Soziologie

Depression branch of FPDM, European multicenter study

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Nabbe, Patrice Universität Brest

Ausbildungsforschung: Kommunikation revisited! Assessment und Entwicklung eines longitudinalen Kurikulums Kommunikation im Hanibal Studiengang

■ Projektleitung: Kruschinski, Carsten (PD Dr.med., MME); Kooperationspartner: Med. Sozio- und Psychologie (Pd. T.v. Lengerke)

Originalpublikationen

Alt-Epping B, Nauck F, Schneider N. „Leben bis zuletzt“: hausärztliche und spezialisierte Palliativversorgung schwerstkranker Patienten. *Hausarzt*; 2012;49(11):43-46

Behmann M, Schmiemann G, Lingner H, Kühne F, Hummers-Pradier E, Schneider N. Job satisfaction among primary care physicians: Results of a survey. *Deutsches Arzteblatt*; 2012;109(11):193-200

Bleidorn J, Pahlow H, Klindtworth K, Schneider N. Versorgung von Menschen am Lebensende. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(25-26):1343-1348

Bleidorn J, Voigt I, Wrede J, Dierks ML, Junius-Walker U. Anrufen ohne Ende? Über das Gewinnen hausärztlicher Praxen für ein Versorgungsforschungsprojekt. *ZFA*; 2012;88(2):61-68

Dörr C. Hausarzt und Psychotherapie. Ärztliche Psychotherapie und psychosomatische Medizin; 2012;7(2):81-86

Gagyor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Bleidorn J. Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection - a randomized-controlled comparative effectiveness study in general practices. *BMC Infect Dis*; 2012;12(1):146

Hauswaldt J, Hummers-Pradier E, Junius-Walker U. Leistungsansprüche von chronisch Kranken, Multimorbiden und Häufignutzern - Sekundäranalyse hausärztlicher Routinedaten, 1996 bis 2006. *Dtsch Arztebl Int*; 2012;109(47):814-820

Hummers-Pradier E, Bleidorn J, Schmiemann G, Joos S, Becker A, Altiner A, Chenot JF, Scherer M. General practice-based clinical trials in Germany - a problem analysis. *Trials*; 2012;13(1):205

Junius-Walker U, Wrede J, Schlee T, Diederichs-Egidi H, Wiese B, Hummers-Pradier E, Dierks ML. What is important, what needs treating? How GPs perceive older patients' multiple health problems: a mixed method research study. *BMC Res Notes*; 2012;5:443-0500-5-443

Junius-Walker U, Wrede J, Voigt I, Hofmann W, Wiese B, Hummers-Pradier E, Dierks ML. Impact of a priority-setting consultation on doctor-patient agreement after a geriatric assessment: cluster

randomised controlled trial in German general practices. *Qual Prim Care*; 2012;20(5):321-334

Kersting M, Hauswaldt J, Lingner H. Modellierung von Anforderungen an hausärztliche Routinedaten aus Sicht der Versorgungsforschung mithilfe der Unified Modeling Language (UML). *Gesundheitswesen*; 2012;74(08):e68-e75

Klindtworth K, Pestinger M, Oster O, Hager K, Schneider N. Heart Failure in the Oldest Old: A Qualitative Case Study on Patients Perception of and Communication about Illness and Prognosis. *J Palliative Care Med*; 2012;2:134

Kruschinski C, Hama Y, Skripuletz T, Vaske B, Knapp WH, Schmidt RE, Pabst R, von Hörsten S, Hofmann M. In vivo monitoring of natural killer cell-dependent clearance of lung metastasis using dynamic positron emission tomography. *In Vivo*; 2012;26(2):191-195

Kruschinski C, Wiese B, Hummers-Pradier E. Einstellungen zur Allgemeinmedizin: eine vergleichende querschnittliche Befragung von Medizinstudierenden des 1. und 5. Studienjahres. *GMS Z Med Ausbild*; 2012;29(5):DOC71

May M, Mand P, Biertz F, Hummers-Pradier E, Kruschinski C. A survey to assess family physicians' motivation to teach undergraduates in their practices. *PLoS One*; 2012;7(9):e45846

Patzelt Christiane, Deitermann Bernhilde, Heim Susanne, Krauth Christian, Theile Gudrun, Hummers-Pradier Eva, Walter U. Wie können ältere Menschen für die Inanspruchnahme des präventiven Hausbesuches motiviert werden? *Public Health Forum*; 2012;20(1):14.e1-14.e3

Peters-Klimm F, Hermann K, Gagyor I, Haasenritter J, Bleidorn J, für das Netzwerk Klinische Studien in der Allgemeinmedizin. Erfahrungen und Einstellungen zu Klinischen Studien in der Hausarztpraxis: Ergebnisse einer Befragung von deutschen Hausärzten. *Gesundheitswesen*; 2012;DOI: 10.1055/s-0032-1321742

Schmiemann G, Gagyor I, Hummers-Pradier E, Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice - an observational study. *BMC Urol*; 2012;12(1):33

Schmiemann G, Schneider-Rathert W, Gierschmann A, Kersting M. Arztförderungssysteme in Hausarztpraxen - zwischen Pflicht und Kür. ZFA; 2012;88(3):127-132

Schneider N. Primärversorgung von Menschen am Lebensende: Internationale Task Force erarbeitet Empfehlungen. Z Allgemeinmed; 2012;88(3):138-139

Theile G, Winter A, Hummers-Pradier E, Junius-Walker U. Das geriatrische Basisassessment in der Hausarztpraxis. Z Gerontol Geriatr; 2012;45(4):323-328

Wrede J, Voigt I, Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Dierks ML, Junius-Walker U. Complex health care decisions with older patients in general practice: Patient-centeredness and prioritization in consultations following a geriatric assessment. Patient Educ Couns; 2013;90(1):54-60

Übersichtsarbeiten

Boeckxstaens P, De Graaf P. Primary care and care for older persons: position paper of the European Forum for Primary Care. Qual Prim Care; 2011;19(6):369-389

Buchbeiträge, Monografien

Schmiemann G, Bleidorn J, Gaygor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM. Schmerzen beim Wasserlassen. In: Kochen MM, Abholz HH Allgemeinmedizin und Familienmedizin. 4., voll. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2012. S. 423-438 (Duale Reihe)

Theile G, Hummers-Pradier E, Junius-Walker U. Krankheiten bei alten Menschen. In: Kochen MM, Abholz HH Allgemeinmedizin und Familienmedizin. 4., voll. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2012. S. 176-189 (Duale Reihe)

Theile G, Junius-Walker U, Hummers-Pradier E. Einsatz des STEP-Assessments zur systematischen Krankheitserfassung und -bewertung älterer Menschen in Hausarztpraxen. In: Günster C, Klose J, Schmacke N Schwerpunkt: Gesundheit im Alter. Stuttgart: Schattauer, 2012. S. 193-205 (Versorgungsreport; 2012)

Walter U, Hummers-Pradier E. Ältere gezielt erreichen - Effektivität und Kosteneffektivität von Zugangswegen am Beispiel des präventiven Hausbesuchs. In: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung Ergebnisse der Präventionsforschung nutzen: 14 Beispiele aus dem BMBF Förderschwerpunkt. Präventionsprojekte für ältere Menschen. Köln: BzgA, 2012. S. 34-35

Abstracts

2012 wurden 18 Abstracts publiziert.

Promotionen

Roth Katharina (Dr. med.): Diagnosebezogene potentielle Fehlverordnungen bei älteren Patienten in der ambulanten hausärztlichen Versorgung.

Sczapanek Julia (Dr. med.): Neu aufgetretener Schwindel bei älteren Patienten: Diagnostik und Therapieentscheidung durch den Hausarzt, Bedürfnisse und Beeinträchtigungen der betroffenen Patienten.

Stecker Karl-Heinz (Dr. med.): Arzneimittelinteraktionen: Umfang und Bewertung von Arzneimittelinteraktionen bei hausärztlichen Patienten mit Polypharmakotherapie.

Winter Alexander (Dr. med.): Das hausärztlich-geriatrische Basisassessment.

Wissenschaftspreise

Nabbe p, Reste JY, Le Prielec A, Robert E, Czachowski S, Doerr Ch, Lygidakis C, Argyriadou S, Chiron B, San Martin Fernandez MI, Lingner, H, Munoz Perez MA, Claveria A, Van Marjwick H, Liétard C, Van Royen P: Family Practice Depression and Multimorbidity, Depression Part2, EGPRN, 2012.

Barkhausen, Tanja (Dr. rer. nat.); Theile, Gudrun (Dr. med.); Bruns, Annette; Heim, Susanne; Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.); Dörr, Christa (Dr. med.); Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.): ".it's MAGIC!" - Entwicklung eines kurzen geriatrischen Assessments für die Hausarztpraxis. 46. Kongress der DEGAM 2012.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH): Mitarbeit im Gremium der Leopoldina Akademie der Wissenschaften; Arbeitsgruppe: Palliativmedizin; Mitarbeit im Gremium der European Association for Palliative Care, Task Force "Palliative Care in Primary Care"; Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: Zeitschrift für Palliativmedizin, Der Schmerz, Palliative Care Research and Treatment, Journal of Pain and Symptom Management, BMJ Supportive & Palliative Care, Health Policy, Palliative Medicine; Ordentliches Mitglied im Promotionsausschuss 4.2.1 der Medizinischen Hochschule Hannover; Mitglied Netzwerk Lehre, MHH; Mitarbeit im Gremium der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin, S3-Leitlinie Palliativmedizin

Junius-Walker, Ulrike (Dr. med.): Reviewtätigkeit für die internationalen Zeitschriften: BMC Geriatrics, Eur J Gen Pract; Mitglied im Prüfungsausschuss des Studiengangs Public Health, MHH

Bleidorn, Jutta (Dr. med.): Leitung des Netzwerkes "Klinische Studien in der Allgemeinmedizin" (DFG)

Lingner, Heidrun (Dr. med., MPH): Mitglied Netzwerk Lehre, MHH; Mitglied Promotionskommission zur Erlangung des Titels Dr. PH, MHH

Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung

■ Direktor: Prof. Dr. Ulla Walter

Tel.: 0511/532-4455 • E-Mail: walter.ulla@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/epi.html

Forschungsprofil

Das Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung im Zentrum für öffentliche Gesundheitspflege beschäftigt sich aus Public Health-Perspektive mit der Gesundheit der Gesamtbevölkerung oder ausgewählter Bevölkerungsgruppen, mit dem Management von Institutionen und Gesundheitssystemen (auch im internationalen Vergleich) und der Qualität der gesundheitlichen Versorgung auf der Struktur-, Prozess- und Ergebnisebene. Weitere Schwerpunkte sind die Prävention und Rehabilitation, die systematische Bewertung von Technologien, gesundheitsökonomische Bewertungen und schließlich die Perspektive der Bürger, Versicherten und Patienten im Gesundheitswesen.

Das von dem Institut seit 1989 inaugurierte Public Health-Konzept führte zur Einrichtung eines 10-jährigen Förderungsschwerpunktes des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (von 1992 - 2001). Aus dem Konzept hervorgegangen ist der seit 1990 bestehende eigenständige Ergänzungsstudiengang „Bevölkerungsmedizin und Gesundheitswesen (Public Health)“ am Zentrum für Öffentliche Gesundheitspflege (mit bis heute 300 ausgebildeten Absolventinnen und Absolventen) sowie ein englischsprachiges internationales Studienangebot im Bereich von Health Management.

Das Institut ist Kompetenzzentrum für Health Technology Assessment in Deutschland. Von 2004 bis 2010 war der Stiftungslehrstuhl Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung (Prof. Dr. Ulla Walter) am Institut angesiedelt. Im Jahr 2006 wurde auf Initiative des Instituts die „Patientenuniversität“ gegründet. Sie ist eine unabhängige Bildungseinrichtung an der MHH und hat das Ziel die Gesundheitskompetenz der Bevölkerung und ausgewählter Teilgruppen systematisch zu verbessern, über Patientenrechte aufzuklären und die Menschen in ihrem Umgang mit Gesundheit, Krankheit und vor allem dem für viele Betroffene unübersichtlichen Gesundheitssystem zu unterstützen.

Forschungsprojekte

Bewertung von Informationsmaterialien zur Förderung der Informierten Entscheidung in der Krebsfrüherkennung. Phase II

Hintergrund und Ziele

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) möchte im Rahmen des Nationalen Krebsplans die informierte Entscheidung der anspruchsberechtigten Bürger für oder gegen die Teilnahme an Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung fördern. Die informierte Entscheidungsfindung kann neben der individuellen ärztlichen Beratung durch qualitativ hochwertige evidenzbasierte Informationsmaterialien gefördert werden. Zukünftig sollen qualitativ hochwertige Informationsangebote zu diesem Thema unter anderem über die Gesundheitsportale für Frauen- und Männergesundheit der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) zur Verfügung gestellt werden. Um geeignete Informationsmaterialien zu identifizieren, die den Vorgaben für Evidenzbasierte Gesundheitsinformationen entsprechen, führte das Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover zusammen mit der Pädagogischen Hochschule Freiburg in enger Kooperation mit der BZgA im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit seit 2008 mehrere aufeinander aufbauende Forschungsprojekte durch.

Ziel in Phase I (Laufzeit 2008-09) war der systematische Vergleich der Früherkennungsuntersuchungen nach § 25 SGB V mit dem Ziel, diese für eine Aufbereitung von evidenzbasierten Informationen zu priorisieren. Dazu erfolgte eine Ausgangsanalyse der gesetzlich verankerten Gesundheitsuntersuchungen anhand definierter Kriterien mit dem Ziel, Früherkennungsverfahren für gezielte Interventionen zur Förderung der informierten Inanspruchnahme auszuwählen. Die Auswahl der Verfahren (Priorisierung) während eines Expertenworkshops bildete den Abschluss der Phase I. Dabei wurden vier Zielerkrankungen ausgewählt: Brust-, Gebärmutterhals-, Darmkrebs sowie Herz-Kreislaufkrankungen. Die engere Anbindung an die Ziele des Nationalen Krebsplans führte im Weiteren zu einer Fokussierung auf Krebs-Früherkennungsuntersuchungen (KFU). Es wurde beschlossen, weitere Forschungsaktivitäten exemplarisch an der Zielerkrankung Darmkrebs und dem Verfahren Screening-Koloskopie durchzuführen, die seit Oktober 2003 von den gesetzlich Versicherten in Deutschland in Anspruch genommen werden kann.

Ziel in Phase II (Laufzeit 2010-12) war die systematische Bewertung von Gesundheitsinformationen am Beispiel der Screening-Koloskopie. Dieses Projekt wird im Weiteren vorgestellt.

Methoden

Nach Identifizierung von entsprechenden Printmedien zur Darmkrebs-Früherkennung wurden diese mit einer neu, nach den Kriterien evidenzbasierter Patienteninformationen entwickelten Kriterienliste analysiert. Neben dieser Experten-gestützten Bewertung wurden zusätzlich ausgewählte Gesundheitsinformationen von Nutzern im Rahmen von Gruppendiskussionen auf Verständlichkeit und Wirkung bewertet. Die Entwicklung der Kriterienliste war von Experten begleitet und die Studienergebnisse mit dem begleitenden Expertenpanel diskutiert worden.

Zur Identifikation von Informationsmaterialien zur Darmkrebsfrüherkennung wurden Leistungserbringer, Kostenträger, Fachgesellschaften, Berufsverbände sowie weitere Institutionen kontaktiert, parallel erfolgte eine Recherche auf den Websites dieser Institutionen. Eingeschlossen wurden Materialien zur Darmkrebs-Früherkennung, die gedruckt oder als Datei vorlagen und relevante Informationen bereitstellen. Ausgeschlossen wurden Informationen, die lediglich den gesetzlichen Anspruch aufzeigten, nur einen Test zur Ermittlung des Darmkrebs-Risikos enthielten oder sich ausschließlich an Darmkrebspatienten bzw. an Personen mit erhöhten Risiken, wie z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankung oder gehäuft auftretender Darmkrebs in der Familie, richteten.

Die Kriterienliste zur Bewertung von Informationsmaterialien wurde anhand einer systematischen Literaturrecherche erstellt. 31 Publikationen zu Empfehlungen, Instrumenten und Kriterien zur Bewertung von Gesundheitsinformationen wurden ermittelt und zur Erstellung der Kriterienliste herangezogen. Ein Manual mit eindeutigen Angaben, welche Antworten als korrekt bzw. inkorrekt gelten, wurde zur Unterstützung der Bewerter und zur Verringerung der Subjektivität der Bewertung entwickelt. Ein projektbegleitendes Expertenpanel prüfte vor dem Einsatz die Kriterienliste und das Manual, Ergänzungsvorschläge wurden eingearbeitet.

In den Nutzertestungen wurden Flyer und Broschüren getestet, die nach Anwendung der Kriterienliste folgende Vorgaben erfüllen: Konkrete Risiken benennen, den FOBt und die Koloskopie darstellen und primär die Früherkennung thematisieren. Die Meinungen der potenziellen Leser (Laien) wurden unter Einsatz eines teilstrukturierten Leitfadens systematisch erhoben (32). Der Leitfaden erfasste verschiedene Aspekte der Informationsmaterialien, z. B. Aufbau und Struktur, Verständlichkeit, Darstellung von Zahlen, Erfassen der erwünschten und unerwünschten Wirkungen, Wissen und Verständnis, Einfluss auf Bewältigungskompetenz, Einfluss auf Einschätzung der Möglichkeiten der Medizin generell, antizipierte Wirkungen in Bezug auf die Kommunikation mit Ärzten und Laien. Die Auswertung erfolgte auf Basis der Wortprotokolle und Audioaufzeichnungen der Gruppendiskussionen. Im Analyseprozess wurden die Einschätzungen der Teilnehmer zu den einzelnen Fragen systematisch aufgearbeitet, das Material wurde im Sinne einer offenen Kodierung erschlossen, die Kodierungen den Leitfragen zugeordnet. Zentrale Aussagen der Befragten wurden in der Ergebnisdarstellung zusammenfassend präsentiert, sofern sie die Gruppenmeinung wiedergeben.

| | Domain | category (n criteria) | Sub topic (n criteria) | Dimensions to rate |
|----------|-------------------------|---|---|---|
| specific | A. Content issues | Information on CRC and CRC screening (33) | CRC screening (12) Aetiology and epidemiology of colorectal cancer (German data) (21) | reported: yes / no correct: yes / no / unclear presentation: text / number / chart / table / figure evidence level reported: yes / no / indication of lack of evidence quotes / notes |
| | | Information on screening colonoscopy (74) | preparation (13) sedation (8) procedure (13) test characteristics (7) conduct in response to test results (3) benefit (incidence, disease-spec. and total mortality) (9) risks and adverse effects including overdiagnosis (21) | reported: yes / no correct: yes / no / unclear presentation: text / number / chart / table / figure evidence level reported: yes / no / indication of lack of evidence quotes / notes |
| | | Information on FOBT (32) | procedure (9) test characteristics (8) conduct in response to test results (3) benefit (incidence, disease-spec. and total mortality) (11) overdiagnosis (1) | reported: yes / no correct: yes / no / unclear presentation: text / number / chart / table / figure evidence level reported: yes / no / indication of lack of evidence quotes / notes |
| generic | B. Formal issues | Formal issues (33) | author and stakeholders involved (14) editorial independence (6) sources and currentness of data (8) aim and target group (5) | reported: yes / no quotes / notes |
| | | C. Presentation + understandability | Readability/Comprehensibility (30) | language (18) sentences (4) content structure (3) numbers (5) |
| | Layout (30) | | structure (11) writing/font (6) visual elements (9) design (4) | present: yes / rather yes / rather no / no quotes / notes |
| | D. Neutrality + balance | Neutrality and balance (5) | Calls for participation (1) Fear/ Downplay (3) Uneven presentation of procedures (1) | present: yes / no / unclear quotes / notes |

* Two comprehensive items on the correctness of the information and the first overall impression of the reviewer are not shown.

FOBT: fecal occult blood test

Tab. 1: Inhalte des Kriterienkatalogs zur Bewertung von Informationsmaterialien zur Darmkrebsfrüherkennung (n=231 Kriterien*)

Ergebnisse

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 28 Flyer und 13 Broschüren eingeschlossen und bewertet.

Der aus den recherchierten Items zusammengestellte Kriterienkatalog umfasste 235 Kriterien, die vier Domänen und sieben Kategorien zugeordnet werden konnten (s. Tabelle 1).

Die Bewertung mit dem Kriterienkatalog zeigte, dass viele relevante Informationen in den Materialien fehlen, z.B. Hinweise auf Quellen, die für die Erstellung der Informationen herangezogen wurden, sowie Angaben zu Interessenskonflikten. Ob Nutzer/-innen und Experten/Expertinnen bei der Erstellung der Texte einbezogen worden waren, wurde nur in Einzelfällen dargestellt. In nur 10% der Materialien fand sich der explizite Hinweis auf eine freie Entscheidung für bzw. gegen die Teilnahme an einer Früherkennungsuntersuchung. Insbesondere bei Flyern mangelte es an Informationen über den genauen Ablauf der Untersuchungen inkl. Vorbereitung und eventueller Nebenwirkungen. Während der Nutzen fast immer qualitativ dargestellt wurde, fehlten oftmals konkrete Zahlen dazu.

Auch Risiken waren in vielen Materialien nicht, nur teilweise, inkorrekt oder verharmlosend dargestellt, z.B. „ohne

nennenswerte Beschwerden“. In Abbildung 1 sind exemplarisch die in den Flyern und Broschüren angegebenen direkten Risiken der Screening-Koloskopie aufgeführt (ohne Vorbereitung und Sedierung). In etwa ein Drittel der Materialien wurden keine Angaben zu möglichen Risiken gemacht. Unter allgemeinen Risiken wurden Umschreibungen wie „risikoarm“ oder „komplikationsarm“ als korrekt gewertet. Falsche Nennungen waren „ohne nennenswerte Beschwerden“ oder „sicher“. Angaben zu Schmerzen wurden in etwa der Hälfte der Materialien gemacht, darunter waren allerdings mehr als die Hälfte falsch. Beispiele für als falsch bewertete Informationen sind: „schmerzfrei“, „nicht schmerzhaft“.

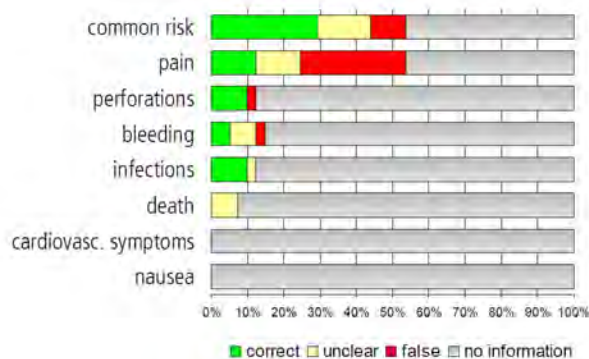


Abb. 1: Berichtete Risiken der Screening-Koloskopie (28 Flyer und 13 Broschüren)

Folgende Formulierungen wurden als unklar bewertet: „meist nicht schmerzhaft“, „manchmal schmerzhaft“. Als korrekt wurden eingeordnet: „schmerzarm“, „kann bei einem Viertel. beunruhigend, unangenehm oder schmerzhaft sein“. Andere mögliche Risiken der Screening-Koloskopie wie Perforationen oder Blutungen wurden nur in etwa 10% der Materialien erwähnt.

In sechs Nutzertestungen wurden vier Flyer und drei Broschüren getestet. Es nahmen insgesamt 46 Personen teil, davon 52% Frauen im Alter von durchschnittlich 62 Jahren (Männer 65 Jahre). Die Nutzertestungen waren gut umsetzbar. Die Teilnehmer/-innen gaben Hinweise zur Informationsgestaltung allgemeiner Art und auch zur gezielten Überarbeitung der Texte. Dabei wiesen sie z.B. auf sprachliche Ungenauigkeiten, inhaltliche Missverständnisse, fehlende bzw. unklare Aspekte oder „Falschaussagen“ hin. Generell betrachteten fast alle Tester/-innen die Texte als eine Information über Darmkrebsfrüherkennung, aber auch als „Anreiz“, „Aufruf“ und „Ein Wachrütteln“, zu einer Früherkennungsuntersuchung zu gehen. Unabhängig davon, ob die Texte tatsächlich einen Appell enthielten, fanden die Tester/-innen, dass die Materialien Aufforderungscharakter haben bzw. haben sollten. Es ist anzunehmen, dass die Vorerfahrungen der Leser und die zahlreichen medialen Kampagnen mit eindeutigen und starken Appellen hier das Bewusstsein der Tester/-innen stark geprägt haben. Die Leser/-innen hatten bei fünf der sieben Texte den Eindruck, dass eine der Botschaften darin liegt, die Entscheidung für oder gegen eine Darmkrebsfrüherkennung individuell abzuwägen, die Texte würden hierfür geeignete Entscheidungsgrundlagen bilden. Sie fühlten sich durch die Lektüre nicht „gedrängt“, zu einer Darmkrebsfrüherkennung zu gehen.

Zusammenfassend wiesen alle identifizierten Informationsmaterialien sowohl nach der Bewertung anhand wissenschaftlicher Kriterien als auch auf Grundlage der Nutzertestung maßgebliche Defizite hinsichtlich einer verständlichen, evidenzbasierten, ausgewogenen und unverzerrten Vermittlung von Gesundheitsinformationen auf.

Diskussion und Fazit

Mit der 235 Items umfassenden Kriterienliste wurde ein neuartiges Bewertungskonzept entwickelt und umgesetzt, das über bisherige Instrumente der Qualitätsbewertung von Gesundheitsinformationen weit hinausgeht. Dabei erbrachte die Kombination qualitativer und quantitativer Methoden ähnliche und ergänzende Ergebnisse, so dass dieser Methodenmix auch für zukünftige Bewertungen sinnvoll erscheint. Die Bewertung deckte detailliert Stärken und Schwächen der Materialien auf und zeigte, dass bestimmte Informationen häufig nicht enthalten sind, falsche Angaben gemacht werden, Nutzen und Risiken der Verfahren nicht konkret bzw. nicht ausgewogen dargestellt werden und Informationen teilweise irreführend formuliert sind. Lediglich eines der überprüften Informationsangebote wies keine fehlerhaften Inhalte auf.

Insgesamt besteht ein deutlicher Optimierungsbedarf hinsichtlich der ausgewogenen und quantifizierten Darstellung von Risiken und Nutzen, der Korrektheit der Inhalte basierend auf der aktuellen Evidenz, der neutralen und unverzerrten Darstellung ohne Teilnahmeappell sowie der Angabe der Entscheidungsmöglichkeit für oder gegen die Teilnahme.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung; Förderung: Bundesministerium für Gesundheit

Weitere Forschungsprojekte

Metaprojekt: Strukturbildung für nachhaltige Prävention und Präventionsforschung durch den Förderschwerpunkt „Präventionsforschung des BMBF“.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP), Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Landesvereinigung für Gesundheit und Akademie für Sozialmedizin Niedersachsen; Förderung: BMBF

Personalbedarf in der Altenhilfe und Altenpflege in Baden-Württemberg - Expertise unter Berücksichtigung des Bedarfs an nicht-medizinischen Fachkräften mit akademischer Qualifikation.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Patzelt, Christiane (Dipl.-PGW, Dipl.Ges.wirtin); Kooperationspartner: Institut für Gerontologie an der TU Dortmund; Förderung: Kommunalverband für Jugend und Soziales Baden-Württemberg (KVJS)

Geriatriekonzept für Baden-Württemberg - aktuelle Situation und Anforderungen an die ambulante Versorgung und an eine zukunftsweisende Weiterentwicklung

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Institut für Gerontologie an der TU Dortmund; Förderung: Ministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Senioren Baden-Württemberg

Bewertung von Informationsmaterialien zur Förderung der Informierten Entscheidung in der Krebsfrüherkennung. Phase III.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.), Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung; Förderung: BMG

Bewegung und Sozialverhalten von Kindern im Vorschulalter - Einflussfaktoren zur Stärkung der Gesundheitsressourcen im Kontext von Kindergarten und Familie.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Institut für Sonderpädagogik, Werning Rolf (Prof. Dr.), Urban Michael (Dr. phil.); Förderung: NIFBE

Schulentwicklung durch Gesundheitsmanagement - Entwicklung einer Kennzahlentoolbox, Bewertung der Zielerreichung, der Wirksamkeit von Kosten.

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Landesvereinigung für Gesundheit und Akademie für Sozialmedizin Niedersachsen; Förderung: BMBF

Adipositasprävention in Grundschulen der Region Hannover. Gesund essen - täglich bewegen.

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: KKH Allianz

Welche Maßnahmen zur Förderung des Gesundheitsverhaltens von Männern (vulnerabel Gruppen und sozial Belastete) sind effektiv?

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: DIMDI

Infektionsschutz in der Knieendoprothetik.

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Ärztin, MPH); Förderung: DIMDI

Diagnose der Arteriosklerose: Welchen medizinischen Nutzen hat der Nachweis der asymptomatischen Arteriosklerose?

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Ärztin, MPH); Förderung: DIMDI

Perioperative Antibiotikaprophylaxe in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Gabe und der Art der Gefäßprothesen.

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Ärztin, MPH); Förderung: DIMDI

Evaluation des Heilverfahrens der Gesetzlichen Unfallversicherung.

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: GUV

PSYGIENE - verhaltensPSYchologisch optimierte Förderung der hyGIENischEn Händedesinfektion: eine cluster-randomisierte kontrollierte Studie.

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr.), MHH, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene; von Lengerke, Thomas (PD Dr.) und Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Förderung: BMBF

EvaBegut - Evaluation und Aufwandschätzung zum Qualitätssicherungsverfahren der sozialmedizinischen Begutachtung.

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Deutsche Rentenversicherung Bund; Deutsche Rentenversicherung Nordbayern; Deutsche Rentenversicherung Oldenburg-Bremen; Bundesministerium für Bildung und Forschung; Bundesministerium für Arbeit und Soziales; Förderung: DRV Bund

CHERH - Centre for Health Economics Research Hannover.

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Kooperationspartner: Prof. Dr. med. Michael P. Manns (MHH), Prof. Dr. med. Tobias Welte (MHH); Förderung: BMBF

Cost-Effectiveness of Triple Therapy with Telaprevir for the Treatment of Treatmentnaive Genotype 1 chronic Hepatitis C Patients in Germany.

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: Janssen-Cilag, Neuss

InterQuality Financing Integrated EU.

■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Warszawski Uniwersytet Medyczny (MUW); Syddansk Universitet (SDU); Università degli Studi di Catania (UniCT); Urban Institute Washington (UI); York Health Economics Consortium Ltd (YHEC); Sopharm Sp. z o. o (SPH); Standing

Committee of European Doctors (CPME); European Patients' Forum (EPF); Förderung: EU

Telemedizinisches Betreuungsprogramm bei Herzinsuffizienz.

■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: Almeda

Kooperation im Bereich der Gesundheitsökonomie und der Gesundheitssystemforschung.

■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Förderung: AOK - Die Gesundheitskasse für Niedersachsen

Krankheitsverläufe bei Frauen mit Endometriose aus gesundheitsökonomischer Sicht.

■ Projektleitung: Brandes Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., MPH); Förderung: Takeda

MBOR-Management - Projekt zur formativen Evaluation der medizinischberuflich-orientierten Rehabilitation im Auftrag der Deutschen Rentenversicherung Bund.

■ Projektleitung: Brandes Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., MPH); Kooperationspartner: Klinik für Rehabilitationsmedizin der MHH, Schwarze, Monika (Dr.), Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften, Neudert, Silke (Dr.); Förderung: DRV Bund

Patientenuniversität

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Zahlreiche Institute und Kliniken der MHH; Förderung: Eigenmittel

Elya - Ethics Literacy in Adolescents and Young Adults. Konzeptentwicklung und -evaluation für eine Ethik-Universität am Beispiel des Themas: Regenerative Medizin.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie in der Medizin der MHH, Patientenuniversität der MHH, REBIRTH das DFG-Exzellenzcluster REBIRTH -"From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy"; Förderung: BMBF

Bewertung von Informationsmaterial für das Ringbuch Herzinsuffizienz von Nutzern und Nutzerinnen.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Förderung: GEK

Nutzertestung für die Durchführung von Gesundheitsinformationen.

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Patientenuniversität der MHH; Förderung: IQWiG

Bedürfnisse und Sichtweisen von Menschen am Lebensende und Ihren Angehörigen besser verstehen: Eine qualitative Studie am Beispiel von Menschen mit unheilbarer Lungenerkrankung.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Universitätsklinikum Göttingen, Abt. Palliativmedizin; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

ELFOP - End of life care for frail older patients in family practice. Patienten mit Altersgebrechlichkeit in der Hausarztpraxis. Eine qualitative Längsschnittstudie zu Bedürfnissen und Versorgungsangeboten am Lebensende.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Kooperationspartner: MHH, Institut für Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

Physiotherapie in der Palliativversorgung.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Förderung: Jackstädt Stiftung

Understanding the needs of older patients with severe failure in the last phase of life.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Oster, Peter (Prof. Dr.), Bethanien Krankenhaus, Geriatriisches Zentrum, Heidelberg, Hager, Klaus (Prof. Dr.), Klinik für Geriatrie der Henriettenstiftung

Hannover; Förderung: Robert-Bosch-Stiftung

MEER Merkmale einer guten und erfolgreichen Reha-Einrichtung.

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.); Förderung: DRV Bund

Optimierung des Therapiebeginns bei akutem Myokardinfarkt - eine qualitative Erhebung zum Umgang mit Risikofaktoren und Bewältigungsstrategien akuter Symptomatik.

■ Projektleitung: Dreier, Maren (Dr. med., MPH); Förderung: MHH, HiLF

Exploration von Dimensionen der Gesundheitskompetenz zur Entwicklung eines Instruments zur Messung der Gesundheitskompetenz von Nutzern der Gesundheitsversorgung.

■ Projektleitung: Seidel, Gabriele (Dr. rer. biol. hum.); Förderung: MHH, HiLF

Originalpublikationen

Amelung V, Hildebrandt H, Wolf S. Integrated care in Germany - a story but necessary road!. *Int J Integr Care*; 2012;12(1):12

Amelung V, Thiessen A, Wolf S. Managed Care in der Schweiz: Pioniere im Netzwerken. *Gesundheit und Gesellschaft*; 2012;15(4):34-37

Amelung VE, Bucholtz N. Besser sehen, weniger stürzen: Sicherstellung einer flächendeckenden augenärztlichen Versorgung in Deutschland. *Care management*; 2012;5(5/6):24-27

Behmann M, Jünger S, Radbruch L, Schneider N. Public health actions to improve palliative care in Germany: results of a three-round Delphi study. *Health Policy*; 2012;106(3):303-312

Behmann M, Schmiemann G, Lingner H, Kühne F, Hummers-Pradier E, Schneider N. Job satisfaction among primary care physicians: Results of a survey. *Deutsches Arzteblatt*; 2012;109(11):193-200

Bitzer EM, Dierks ML. Zufriedenheit in der Kinder- und Jugendarztpraxis aus Sicht der Eltern - Erheben und Analysieren mit dem Kinder-ZAP. *Kinder- und Jugendarzt*; 2012;43(6):315-319

Bitzer EM, Mehrer L, Petrucci M, Hussein R, Micheelis W, Süßlin W, Dierks ML. Zufriedenheit mit der zahnärztlichen Versorgung aus Perspektive der Patienten - Der Zahn-ZAP-V1. *Das Gesundheitswesen*; 2012;

Bitzer EM, Volkmer S, Petrucci M, Weissenrieder N, Dierks ML. Patient satisfaction in pediatric outpatient settings from the parents perspective - The Child ZAP: A psychometrically validated standardized questionnaire. *BMC Health Services Research*; 2012;12(1):347

Bleidorn J, Pahlow H, Klindtworth K, Schneider N. Versorgung von Menschen am Lebensende. *Dtsch Med Wochenschr*; 2012;137(25-26):1343-1348

Bleidorn J, Voigt I, Wrede J, Dierks ML, Junius-Walker U. Anrufen ohne Ende? Über das Gewinnen hausärztlicher Praxen für ein Versorgungsforschungsprojekt. *ZFA*; 2012;88(2):61-68

Bramesfeld A, Ungewitter C, Böttger D, El JJ, Losert C, Kilian R. What promotes and inhibits cooperation in mental health care across disciplines, services and service sectors? A qualitative study. *Epidemiol Psychiatr Sci*; 2012;21(1):63-72

Büchtemann D, Luppä M, Bramesfeld A, Riedel-Heller S. Incidence of late-life depression: A systematic review. *J Affect Disord*; 2012;142(1-3):172-179

Franz M, Fritz M, Gallhofer B, Meyer T. QLIS - development of a schizophrenia-specific quality-of-life scale. *Health Qual Life Outcomes*; 2012;10:61

Franz M, Fritz M, Meyer T. Discriminant and convergent validity of a subjective quality-of-life instrument aimed at high content validity for schizophrenic persons. *Qual Life Res*; 2012;DOI: 10.1007/s11136-012-0221-8

Gerlich MG, Klindtworth K, Oster P, Pfisterer M, Hager K, Schneider N. ‚Who is going to explain it to me so that I understand?‘ Health care needs and experiences of older patients with advanced heart failure. *European Journal of Ageing*; 2012;9(4):297-303

Gorenöi V, Schönermark MP, Hagen A. CT coronary angiography vs. invasive coronary angiography in CHD. *GMS Health Technol Assess*; 2012;8:Doc02

Hagen A, Gorenöi V, Schönermark MP. Bone graft substitutes for the treatment of traumatic fractures of the extremities. *GMS Health Technol Assess*; 2012;8:Doc04

Hartmann J, Schauer S, Krauth C, Amelung V. Methoden zur Prädiktion von Hochnutzern: ein systematischer Literatur-Review. *GMS Med Inf Biom Epidemiol*; 2012;8(1):Doc02

Hoeper K Amelung VE, Hartmann J, Krauth C. Integrierte Versorgung - zwischen Anspruch, Wirklichkeit und Evidenz in der Forschung. *Gesundheits- und Sozialpolitik*; 2012;66(5):21-28

Horch K, Hintzpeter B, Ryl L, Dierks ML. Ausgewählte Aspekte einer Bürger- und Patientenorientierung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*; 2012;55(5):739-745

Jensen S, Pettner J, Andreas L, Hermanowski T, Mühlbacher A, Krauth C, Amelung V. Pay-for Performance - A Systematic Review. *Eur J Public Health*; 2012;22(Suppl.2):150-151

Junius-Walker U, Wrede J, Schleeft T, Diederichs-Egidi H, Wiese B, Hummers-Pradier E, Dierks ML. What is important, what needs

- treating? How GPs perceive older patients' multiple health problems: a mixed method research study. *BMC Res Notes*; 2012;5:443-0500-5-443
- Junius-Walker U, Wrede J, Voigt I, Hofmann W, Wiese B, Hummers-Pradier E, Dierks ML. Impact of a priority-setting consultation on doctor-patient agreement after a geriatric assessment: cluster randomised controlled trial in German general practices. *Qual Prim Care*; 2012;20(5):321-334
- Karbach U, Stamer M, Holmberg C, Güthlin C, Patzelt C, Meyer T. Qualitative Studien in der Versorgungsforschung - Diskussionspapier, Teil 2: Stand qualitativer Versorgungsforschung in Deutschland - ein exemplarischer Überblick. *Gesundheitswesen*; 2012;74(8-9):516-525
- Kaye J, Curren L, Anderson N, Edwards K, Fullerton SM, Kanellopoulou N, Lund D, MacArthur DG, Mascialzoni D, Shepherd J, Taylor PL, Terry SF, Winter SF. From patients to partners: participant-centric initiatives in biomedical research. *Nat Rev Genet*; 2012;13(5):371-376
- Klindtworth K, Pestinger M, Oster O, Hager K, Schneider N. Heart Failure in the Oldest Old: A Qualitative Case Study on Patients Perception of and Communication about Illness and Prognosis. *J Palliative Care Med*; 2012;2:134
- Krauth C, Brümmer A, Bucholtz N, Amelung VE. Bedarfsplanung in der Augenheilkunde. *Gesundheits- und Sozialpolitik*; 2012;66(3):50-57
- Liesching F, Meyer T, Raspe H. Eine Analyse des nationalen öffentlichen Priorisierungsdiskurses in deutschen Printmedien. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*; 2012;106(6):389-396
- Meyer T, Gutenbrunner C. Die Bedeutung des World Report on Disability von Weltgesundheitsorganisation und Weltbank für die Teilhabeforschung. *Rehabilitation (Stuttg)*; 2012;51(Suppl. 1):S21-S27
- Meyer T, Karbach U, Holmberg C, Güthlin C, Patzelt C, Stamer M. Qualitative Studien in der Versorgungsforschung - Diskussionspapier, Teil 1: Gegenstandsbestimmung. *Gesundheitswesen*; 2012;74(8-9):510-515
- Meyer T, Raspe H. Priorisierung: Was ist das und wie geht das? *Rehabilitation*; 2012;51(2):73-80
- Mittag O, Kohlmann T, Meyer T, Meyer-Moock S, Meffert C, Farin E, Gerdes N, Pohontsch N, Moock J, Jelitte M, Löschmann C, Bitzer E-M, Raspe H. Empirisch gestützte Empfehlungen für die patientenberichtete Veränderungsmessung in der medizinischen Rehabilitation. *Rehabilitation*; 2012;DOI: 10.1055/s-0032-1314876
- Patzelt Christiane, Deitermann Bernhilde, Heim Susanne, Krauth Christian, Theile Gudrun, Hummers-Pradier Eva, Walter U. Wie können ältere Menschen für die Inanspruchnahme des präventiven Hausbesuches motiviert werden? *Public Health Forum*; 2012;20(1):14.e1-14.e3
- Petri M, Broese M, Simon A, Lioudakis E, Ettinger M, Guenther D, Zeichen J, Krettek C, Jagodzinski M, Haasper C. CaReS((R)) (MACT) versus microfracture in treating symptomatic patellofemoral cartilage defects: a retrospective matched-pair analysis. *J Orthop Sci*; 2013;18(1):38-44
- Plaumann M, Linden S, Nöcker G, Pawils S, Walter U. Elderly people in the focus of the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) - Promotional emphasis' preventive research. *Public Health Forum*; 2012;20(1):5.e1-5.e3
- Pohontsch N, Welti F, Raspe H, Meyer T. Das Wunsch- und Wahlrecht des §9 SGB IX bei der Beantragung einer medizinischen Rehabilitation: Ergebnisse eines regionalen Surveys unter Versicherten der Gesetzlichen Renten- und Krankenversicherung. *Gesundheitswesen*; 2012;DOI: 10.1055/s-0032-1323755
- Raspe H, Meyer T. Priorisierung in der medizinischen Versorgung: Norwegen und seine Parlamentskommissionen: Nach einem Gespräch mit Prof. Dr. theol. Inge Lønning im November 2010. *Gesundheitswesen*; 2012;74(1):45-48
- Schneider N. Primärversorgung von Menschen am Lebensende: Internationale Task Force erarbeitet Empfehlungen. *Z Allgemeinmed*; 2012;88(3):138-139
- Seidel G, Dierks ML. Health Literacy und die Vermittlung von Gesundheitswissen und Gesundheitskompetenzen. *Impulse*; 2012;(74)20-21
- Stahmeyer JT, Becker H, Heidelberger S, Wiebner B, Deterding K, Cornberg M, Manns MP, Krauth C, Wedemeyer H. Kosten einer leitliniengerechten Versorgung von Hepatitis-B-Patienten in Deutschland. *Z Gastroenterol*; 2012;50(8):745-752
- Stahmeyer JT, Becker H, Heidelberger S, Wiebner B, Deterding K, Cornberg M, Manns M-P, Krauth C, Wedemeyer H. Kosten einer leitliniengerechten Versorgung von Hepatitis-B-Patienten in Deutschland. *Z Gastroenterol*; 2012;50(8):745-752
- Sterdt E, Stöcker R, Dierks ML, Urban M, Werning R, Walter U. Gesundheitsbildung und -förderung bei Kindern mit Migrationshintergrund. Entwicklung von Gesundheitsvorstellungen und -theorien im Kontext von Kindergarten und Familie. *Info-Dienst für Gesundheitsförderung*; 2012;12(1):21-22
- Walter U. Prävention - Ansätze und Perspektiven im Überblick. *Unterricht Pflege*; 2012;(5)2-7
- Walter U, Gold C, Hoffmann W, Jahn I, Töppich J, Wildner M, Dubben S, Franze M, John J, Kliche T, Lehmann H, Naegele G, Nöcker G, Plaumann M, Pott E, Robra B-P. Memorandum - Forschungsförderung Prävention. *Gesundheitswesen*; 2012;74(8-9):526-532
- Walter U, Krugmann CS, Plaumann M. Burn-out wirksam prävenieren?: Ein systematischer Review zur Effektivität individuumbezogener und kombinierter Ansätze. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*; 2012;55(2):172-182
- Walter U, Nöcker G, Plaumann M, Linden S, Pott E, Koch U, Pawils S, Altgeld T, Dierks ML, Frahsa A, Jahn I, Krauth C, Pomp M, Rehaag R, Robra BP, Süß W, Töppich J, Trojan A, Von Unger H, Wildner M, Wright M. Memorandum zur Präventionsforschung -

Themenfelder und Methoden (Langfassung). *Gesundheitswesen*; 2012;74(10):e99-e113

Worthmann H, Schwartz A, Heidenreich F, Sindern E, Lorenz R, Adams HA, Flemming A, Luettje K, Walter U, Haertle B, Dengler R. Educational campaign on stroke in an urban population in Northern Germany: influence on public stroke awareness and knowledge. *Int J Stroke*; 2012;DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00809.x

Wrede J, Voigt I, Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Dierks ML, Junius-Walker U. Complex health care decisions with older patients in general practice: Patient-centeredness and prioritization in consultations following a geriatric assessment. *Patient Educ Couns*; 2013;90(1):54-60

Zieschang T, Oster P, Pfisterer M, Schneider N. Palliative care for patients with dementia. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*; 2012;45(1):50-54

Buchbeiträge, Monografien

Amelung V, Wolf S. Ist die Zeit reif für ein Managed-Care-Gesetz? In: von Eiff W, Lorenz O *Jahrbuch Gesundheitswirtschaft 2012: Strategien und Prozesse - E-Health & Vernetzung - Trends & Best Practices*. Berlin: Wegweiser Media & Conferences, 2012. S. 71-72

Amelung V, Wolf S. Kooperation, Integration, Delegation: Die Zukunft des ambulanten Sektors am Beispiel Deutschlands. In: Wawrowsky G, Wiegele G, Pruckner J *Arzt der Zukunft*. Niedergelassene Medizin in Österreich. Wien: Verl.-Haus der Ärzte, 2012. S. 36-44

Amelung VE. Gesundheitssystem und Versorgungskonzepte, Innovatives Versorgungsmanagement: Managed Care-Instrumente und Organisationen. Hamburg; , 2012.

Amelung VE. Integrierte Versorgung. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T *Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen*; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 328-330

Amelung VE. Managed Care: neue Wege im Gesundheitsmanagement. Wiesbaden: Gabler, 2012.

Amelung VE, Buchholtz N, Brümmer A, Krauth C. Sehen im Alter Versorgungsstrukturen und -herausforderungen in der Augenheilkunde. Berlin: Med. Wiss. Verl.-Ges., 2012.

Behmann M, Dierks ML. Public-Health-Inhalte im Medizinstudium. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T *Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen*; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 804-807

Block K, Foth T, Stamer M, Schmacke N. Allgemeinmedizin und Pflege in der ambulanten und heimstationären Versorgung: der weite Weg zur Kooperation. Weinheim u.a.: Beltz Juventa, 2012. (Gesundheitsforschung)

Brandes I. Rehabilitation. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T *Public*

Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 330-335

Bundesministerium für Gesundheit, Kooperationsverbund gesundheitsziele, Blüher S, Böhm A, Geuter G, Grossmann B, Herweck R, Huber HP, Köster M, Kuhlmei A, Kümpers S, Nitsche-Neumann L, Nowossadeck S, Saß AC, Schaeffer D, Scheidt-Nave C, Schumann A, Thelen M, Walter U, Weritz-Hanf P, Zank S, Ziegelmann JP. Nationales Gesundheitsziel „Gesund älter werden“. Berlin; , 2012.

Dierks ML. Die Patientenuniversität und ihre Veranstaltungsreihen - ein Konzept auch zur Kulturvermittlung an der Schnittstelle zwischen Medizin und Kultur. In: Dannecker W, Thielking S *Öffentliche Didaktik und Kulturvermittlung*. Bielefeld: Aisthesis-Verl, 2012. S. 91-108 (Hannoversche Beiträge zu Kulturvermittlung und Didaktik; 2)

Dierks ML. Public-Health-Ausbildung in Deutschland und Berufsfelder der Absolventinnen und Absolventen. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T *Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen*; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 799-804

Dierks ML, Diel F, Schwartz FW. Stärkung der Gesundheitskompetenz: Bildung, Information und Beratung. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T *Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen*; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 379-389

Dierks ML, Schaeffer D. Autonomie und Patientenberatung. In: Rosenbrock R, Hartung S *Handbuch Partizipation und Gesundheit*. 1. Aufl. Bern: Huber, 2012. S. 285-295 (Programmbereich Gesundheit)

Dierks ML, Schwartz FW. Patienten, Versicherte, Bürger - die Nutzer des Gesundheitswesens. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T *Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen*; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 352-359

Dreier M, Kramer S, Stark K. Epidemiologische Methoden zur Gewinnung verlässlicher Daten. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T *Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen*; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 409-449

Gorenoi V, Schönermark MP, Hagen A. CT-Koronarangiografie versus konventionelle invasive Koronarangiografie bei der KHK-Diagnostik. Köln: Dimdi, 2012. (Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA); 117)

Hagen A, Gorenoi V, Schönermark MP. Knochenersatzmaterialien zur Behandlung von traumatischen Frakturen der Extremitäten. Köln: Dimdi, 2012. (Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA); 119)

- Schäfer T, Schneider A, Hussein R, Schwartz FW. BARMER GEK Zahnreport 2012 - Auswertungen von Daten des Jahres 2010. St. Augustin: Asgard-Verl, 2012. (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; 13)
- Klein-Lange M, Schwartz FW, Schneider N. Stationäre Krankenversorgung. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 318-328
- Liersch S, Henze V, Röhl M, Suermann T, Krauth C, Walter U. Täglicher Schulsport: Ergebnisse zur Nachhaltigkeit. In: Kirch W, Hoffmann T, Pfaff H Prävention und Versorgung. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 281-296
- Liersch S, Sayed M, Windel I, Altgeld T, Krauth C, Walter U. Entwicklung einer Kennzahlentoolbox als unterstützendes Instrument für schulisches Gesundheitsmanagement. In: Gesundheit Berlin-Brandenburg eV 17. Kongress Armut und Gesundheit „Prävention wirkt!“ am 9. und 10. März 2012: Dokumentations CD-ROM. 1. Auflage Berlin: Gesundheit Berlin-Brandenburg, 2012.
- Liersch S, Sayed M, Windel I, Altgeld T, Krauth C, Walter U. Innovative Ansätze zum Qualitätsmanagement für eine gesundheitsfördernde Schule. In: Nöcker G, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung Gesund aufwachsen in Kita, Schule, Familie und Quartier: Nutzen und Praxis verhaltens- und verhältnisbezogener Prävention - KNP-Tagung am 18. und 19. Mai 2011 in Bonn. Aufl. 1.3.05.12 Köln: BZgA, 2012. S. 164-174 (Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung; 34)
- Müller-Mundt G, Wünsch A. Expertenstandard Schmerzmanagement. In: Hallauer JF Umgang mit Demenz: Pflegequalität steigern und Pflegeverständnis sichern. Losebl.-Ausg. Hamburg: Behr, 2012. S. 1-56 (Pflegepraxis aktuell)
- Patzelt C, Walter U. Die alternde Gesellschaft als Herausforderung an Prävention und Rehabilitation. In: Lindner J, Peters M Psychosoziale Gesundheit im Alter: neue Herausforderungen für die Prävention und psychosomatische Rehabilitation; [Fachkongress]. Bad Homburg: VAS - Verl. für Akad. Schriften, 2012. S. 40-64 (Perspektiven - Schriften zur Pluralität in der Medizin; Sonderband)
- Remmers H, Walter U. Der Einfluss von Altersbildern auf Behandlung und Pflege. In: Kruse A, Rentsch T, Zimmermann HP Gutes Leben im hohen Alter: Das Altern in seinen Entwicklungsmöglichkeiten und Entwicklungsgrenzen verstehen. 1. Aufl. Heidelberg, Neckar: Akademische Verlagsgesellschaft AKA, 2012. S. 205-230
- Richter P, Stamer M, Schmacke N. Krankheit von Patienten und Patientinnen mit rheumatoider Arthritis - Ein ungesehenes Thema in der Interaktion. In: Hanses A, Sander K Interaktionsordnungen: Gesundheit und soziale Praxis. Wiesbaden: Springer VS, 2012. S. 239-257
- Richter P, Stamer M, Schmacke N. Krankheitsarbeit von Patienten und Patientinnen mit rheumatoider Arthritis - Ein ungesehenes Thema in der Interaktion. In: Hanses A, Sander K Interaktionsordnungen: Gesundheit und soziale Praxis. Wiesbaden: Springer VS, 2012. S. 239-257
- Schaeffer D, Dierks ML. Patientenberatung. In: Hurrelmann K, Razum O Handbuch Gesundheitswissenschaften. 5., voll. überarb. Aufl. Weinheim u.a.: Beltz Juventa, 2012. S. 757-792
- Schneider N, Weihrauch B, Klindworth K. Versorgung am Lebensende. In: Kirch W, Hoffmann T, Pfaff H Prävention und Versorgung. Stuttgart u.a.: Thieme, 2012. S. 752-765
- Schwartz FW. Public Health - Zugang zu Gesundheit und Krankheit der Bevölkerung, Analysen für effektive und effiziente Lösungsansätze. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 3-6
- Schwartz FW, Busse R. Denken in Zusammenhängen: Gesundheitssystemforschung. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 555-582
- Schwartz FW, Kickbusch I, Wismar M, Krugmann CS. Ziele und Strategien der Gesundheitspolitik. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 243-257
- Schwartz FW, Klein-Lange M. Konzepte und Strukturen der Krankenversorgung. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 301-303
- Schwartz FW, Schlaud M, Siegrist J, von Troschke J. Wer ist gesund? Wer ist krank? Wie gesund bzw. krank sind Bevölkerungen? In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 37-60
- Schwartz FW, Schneider N, Klein-Lange M. Ambulante Krankenversorgung. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 310-318
- Schwartz FW, Schneider N, Klein-Lange M. Berufsfelder in der Krankenversorgung. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 303-308

Schwartz FW, Walter U. Altsein - Kranksein? In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl.München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 167-185

Schwartz FW, Wismar M, Amelung VE. Planung und Management. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl.München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 723-741

Seidel G, Müller M, Bütchorn A, Dierks ML. Gesundheitskompetenz aus Sicht von Bürgerinnen und Bürgern. In: Gesundheit Berlin-Brandenburg eV 17. Kongress Armut und Gesundheit „Prävention wirkt!“ am 9. und 10. März 2012: Dokumentation. 1. AuflageBerlin: Gesundheit Berlin-Brandenburg, 2012.

Seidel G, Schneider N, Möller S, Walter U, Dierks ML. Patientengerechte Gesundheitsversorgung für die Ältesten in der Gesellschaft: Anforderungen aus der Sicht älterer und hochaltriger Menschen. Stuttgart: Kohlhammer, 2012.

Sterdt E, Liersch S, Henze V, Röbl M, Schnitzerling J, Mayr E, Krauth C, Suermann T, Walter U. Integration täglicher Bewegung in den Schulalltag - Das Projekt „fit für pisa“. In: Nöcker G, Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung Gesund aufwachsen in Kita, Schule, Familie und Quartier: Nutzen und Praxis verhaltens- und verhältnisbezogener Prävention - KNP-Tagung am 18. und 19. Mai 2011 in Bonn. Aufl. 1.3.05.12Köln: BZgA, 2012. S. 120-130 (Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung; 34)

Sterdt E, Walter U. Ansätze und Strategien der Prävention und Gesundheitsförderung im Kontext von Stadtplanung. In: Böhme C Handbuch Stadtplanung und Gesundheit. 1. Aufl.Bern: Huber, 2012. S. 27-36

Walter U. Ältere gezielt erreichen?! Erfolgreiche Zugangswege und zielgruppengerechte Ansprache älterer Menschen. In: Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg Präventive Hausbesuche im Spannungsfeld zwischen Ehren- und Hauptamt: Dokumentation Impulskonferenz Baden-Württemberg; Stuttgart, 21. November 2011. Stuttgart: , 2012. S. 29-43

Walter U. Gesundheit als notwendige Basis für Bildung. In: Nöcker G, Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung Gesund aufwachsen in Kita, Schule, Familie und Quartier: Nutzen und Praxis verhaltens- und verhältnisbezogener Prävention - KNP-Tagung am 18. und 19. Mai 2011 in Bonn. Aufl. 1.3.05.12Köln: BZgA, 2012. S. 14-22 (Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung; 34)

Walter U, Hummers-Pradier E. Ältere gezielt erreichen - Effektivität und Kosteneffektivität von Zugangswegen am Beispiel des präventiven Hausbesuchs. In: Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung Ergebnisse der Präventionsforschung nutzen: 14 Beispiele aus dem BMBF Förderschwerpunkt. Präventionsprojekte für ältere Menschen. Köln: BzGA, 2012. S. 34-35

Walter U, Plaumann M, Krugmann CS. Burnout interventions. In: Bährer-Kohler S Burnout for Experts: Prevention in the Context of Living and Working. Boston, MA: Springer, 2013. S. 223-246

Walter U, Reuter D. Prävention und Gesundheitsförderung als politische Strategien für Beschäftigungsfähigkeit und Teilhabe im Alter. In: Hüther M, Naegele G Demografiepolitik: Herausforderungen und Handlungsfelder. Wiesbaden: Springer VS, 2013. S. 223-244

Walter U, Robra BP, Schwartz FW. Prävention. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl.München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 196-223

Walter U, Schwartz FW, Plaumann M. Prävention. Institutionen und Strukturen. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl.München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 271-287

Walter U, Stolz M, Schneider N. Sozialpolitische Rahmenbedingungen. In: Wahl HW, Tesch-Römer C, Ziegelmann JP Angewandte Gerontologie: Interventionen für ein gutes Altern in 100 Schlüsselbegriffen. 2., voll. überarb. und erw. Aufl.Stuttgart: Kohlhammer, 2012. S. 141-147

Herausgeberschaften

Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. u erw AuflMünchen: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. XXXII, 827 S.: Ill., graph. Darst., Kt.

Abstracts

2012 wurden 69 Abstracts publiziert.

Promotionen

Debler, Stefan (Dr. med.): Untersuchungen zum Einfluss von Definitionen zur Wachstumsretardierung auf die Inzidenz schwerer Hirnblutungen bei sehr kleinen hypo- und eutrophen Frühgeborenen.

Diederichs, Claudia Patricia (Dr. PH): Entwicklung eines Multimorbiditätsindex zur standardisierten Erfassung von chronischen Erkrankungen in der älteren Bevölkerung.

Droste, Sigrid Anna (Dr. rer. biol. hum.): Gesundheitsökonomische, rechtliche und ethische Aspekte im Health Technology Assessment nachvollziehbar und transparent identifizieren und bewerten.

Eberhard, Sveja (Dr. rer. biol. hum.): Analyse der Versorgung der arteriellen Hypertonie mit Hilfe von Krankenkassen-Routinedaten.

Hussein, Rugzan Jameel (Dr. PH): Preventive activity of dentists in lower saxony and Bremen: a cross-sectional study.

Eberhard, Sveja (Dr. med.): Ist ein Screening auf Mangelernährung von geriatrischen Patienten in der hausärztlichen Praxis sinnvoll? Ergebnisse aus dem Projekt „Gesundheit Hildesheim - Sarstedt - Bockenem 70 plus“.

Gorenoi, Vitali (Dr. PH Dr. med.): Intravaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit: systematische Übersicht zur medizinischen Wirksamkeit und gesundheitsökonomische Modellierung = intravascular brachytherapy for peripheral arterial occlusive disease; systematic review of medical efficacy and health economic modelling.

Neusser, Silke (Dr. PH): Die Mutterschafts-Richtlinien als Früherkennungsprogramm: eine evidenzbasierte Bewertung der Untersuchungen.

Oeverink, Aniela Imaru (Dr. med.): Implementierung eines gesundheitsfördernden Programms in Vorschuleinrichtungen am Beispiel des Würzburger Trainingsprogramms „Hören, lauschen, lernen“: Sprachspiele für Kinder im Vorschulalter zur Vorbereitung auf den Erwerb der Schriftsprache; Erfahrungen und Akzeptanz der Erzieherinnen.

Plaumann, Martina (Dr. PH): Prävention von arbeitsbezogenem Stress: ein systematischer Review randomisierter kontrollierter Studien.

Wedegärtner, Felix (Dr. PH Dr. med.): Prädiktoren des Versorgungsbedarfs in der ambulanten psychiatrischen Behandlung: eine empirische Studie.

Master

Weber, Lara (M.A.): Evidenzbasierte Patienteninformationen zu Asthma bronchiale Bewertung aus der Perspektive der Gesundheitspädagogik und der angestrebten Nutzer.

Dymalski, Andrea (MPH): Predictors and Indicators of Pathological Internet Use in Apprentices.

Schubert, Janina (MPH): Einfluss einer täglichen Bewegungszeit in der Grundschule insbesondere auf die motorischen und kognitiven Fähigkeiten der Kinder.

Simon, Anne Kathrin (MPH): Beteiligungsmöglichkeiten an gesundheitspolitischen Prozessen als Herausforderung für die Selbsthilfe.

Penner, Erika (MPH): Einflussfaktoren auf die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen bei Endometriose in Deutschland.

Weithe, Veronika (MPH): Effekte und Nachhaltigkeit von Gesundheitsbildungsmaßnahmen am Beispiel der Patientenuniversität an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Wünsch, Andrea (MPH): Entscheidungsstrukturen für die Implementierung eines Testverfahrens zur Erkennung von psychischen Auffälligkeiten im Kindes- und Jugendalter im Rahmen der Früherkennungsuntersuchungen.

Vargas, Koudriavtsev Tatjana (MPH): Determinants of the non-uptake of the faecal occult blood test for the early detection of colorectal cancer.

Tangermann, Ulla (MPH): Patientenzufriedenheit – ein Indikator für die Erfolgsmessung in Pay-for-Performance-Programmen?

Brümmer, Anika (MPH): Vergütungsmodelle in der Integrierten Versorgung.

Winter, Regina (MPH): Konzepte der hausärztlichen Versorgung in England und den Niederlanden – Handlungsempfehlungen für das deutsche Gesundheitssystem.

Kleine-Budde, Katja (MPH): Analyse der Krankheitskosten und des Gesundheitszustandes von Endometriose-Patientinnen - Ergebnisse auf der Basis der Daten der deutschen Teilnehmerinnen der EndoCost-Studie.

Bachelor

Langer, Carolin (B.A.): Konzeption und Durchführung einer Lehreinheit zum Thema „Herz“. In Kooperation mit der Rollenden Patientenuniversität der Medizinischen Hochschule Hannover.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Walter, Ulla (Prof. Dr.): Mitglied der Arbeitsgruppe „Präventions- und Ernährungsforschung“ des BMBF; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) und des Fachbeirats, gesund und aktiv älter werden“ (BZgA); Mitglied des 6. Altenberichts der Bundesregierung; Mitglied des Nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit; Mitglied der Kommission „Gesund älter werden / Gesundheitsziele. de“; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit und Akademie für Sozialmedizin Niedersachsen e.V.; Mitglied des Beirats des AOK-Instituts für Gesundheitsconsulting; Geschäftsführendes Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSPM); Reviewertätigkeiten: u.a. European Journal of Ageing, Journal of Public Health, Das Gesundheitswesen, Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bundesgesundheitsblatt; Gutachtertätigkeit u.a. für BMBF, BMG, für den Wissenschaftsrat, Gesundheitsbeirat, Landesministerien.

Meyer, Thorsten (Prof. Dr.): Sprecher Arbeitsgruppe Qualitative Methoden im Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF); Mitglied des Reha-Ausschusses der DVfR & der DGRW; Mitglied der ISPRM Projektgruppe ICSSO-R zur Entwicklung eines Klassifikationssystems für rehabilitative Versorgung; Mitarbeit in der Entwicklung der International Classification of Health Interventions (ICHI) der WHO-Family of International Classifications (WHO-FIC); Organisation und Durchführung der Spring School der AG Methoden in der DGRW; Mitgliedschaft im Deutschen Netzwerk Evidenz-basierte Medizin (DNEBM, AG Ethik in der EbM) und in der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSPM; AG Prävention & Rehabilitation); Reviewer Tätigkeit für Disability & Rehabilitation, BMC Health Services Research, Health & Quality of Life Outcomes. Gutachter für die DFG-Nachwuchsakademie Versorgungsforschung und für die Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften NRW e.V. (GfR). Lehrverantwortlicher für Sozialmedizin.

Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.): Gutachter für das Bundesministerium für Forschung und Technologie: Förderprogramm versorgungsnahe Forschung, chronische Krankheiten und Patientenorientierung;

Mitglied des Nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit, AG Patientenorientierung; Mitglied und Gutachter in der Akkreditierungsagentur für Studiengänge im Bereich Gesundheit und Soziales (AHPGS e.V.); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit Niedersachsen e.V.; Mitglied des Evaluationsbeirates des Nationalen Gesundheitszielprozesses; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat des Instituts für Public Health und Pflege, Universität Bremen Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bertelsmann Stiftung und der AOK zur Online-Arztsuche
Reviewer Tätigkeit für: British Medical Journal, Journal of Public Health, European Journal of Public Health, Wiener Medizinische Wochenzeitschrift, Swiss National Science Foundation, Bundesgesundheitsblatt, Zeitschrift für Sozialreform.

Schneider, Nils (Prof. Dr.): Mitglied der AG „Forschung und Entwicklung“ der Nationalen Charta zur Versorgung schwerstkranker und sterbender Menschen der Bundesärztekammer, Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin und des Hospiz- und Palliativverbandes; Steuerungsgruppe der Task Force „Palliative care in the community“ der European Association for Palliative Care (EAPC); Mitarbeit in der „International primary palliative care research group“; Mitarbeit in der Expertengruppe „Palliative care im Pflegeheim“ des Deutschen Hospiz- und Palliativverbandes (DHPV) und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP); Beirat „Familiengerechte Hochschule“. Advisory Board der Zeitschrift für Palliativmedizin. Reviewer Tätigkeit für: Journal of Public Health, European Journal of Public Health, BMC Palliative Care, Zeitschrift für Palliativmedizin, Health Policy und weitere Journals. Gutachter für den Förderpreis „Ambulante Palliativversorgung“ der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin.

Amelung, Volker (Prof. Dr.): Mitglied des nationalen Krebsplans; Mitglied des Landesausschusses Ärzte und Krankenkassen Niedersachsen; Mitglied des Beirats der Zeitschrift Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der DxCG; Vorstandsvorsitzender Bundesverband Managed Care; TIAS Business School Fellow; FP-7 Evaluation für die Europäische Kommission; Gründungsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie.

Krauth, Christian (PD Dr.): Sprecher der AG „Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation“ (AG MEG) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMMP); Mitglied einer gesundheitsökonomischen Arbeitsgruppe beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Mitglied der International Economic Modelling Working Group (SAFE Network) (Koordination University of Warwick); Mitglied des Rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbundes Niedersachsen - Bremen; Mitglied des Kompetenznetzes Hepatitis (Hep-Net); Mitglied des Kompetenznetzes Hepatitis (Hep-Net); Reviewer Tätigkeit für: PharmacoEconomics, International Journal of Public Health, European Journal of Health Economics, Das Gesundheitswesen, Die Rehabilitation und andere Zeitschriften.

Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin

■ Direktor: Prof. Dr. Brigitte Lohff

Tel.: 0511/532-4278 • E-Mail: Lohff.Britte@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/medizingeschichte.html

Forschungsprofil

Geschichte der Medizin

Der Forschungsschwerpunkt Geschichte fokussiert auf die historische Rekonstruktion von aktuellen medizinischen Forschungsfragen, -konzepten und -problemen. Der spezielle Forschungsschwerpunkt „Vorgeschichte und Geschichte der Medizin in der Zeit des Nationalsozialismus“ wird in unterschiedlichen Facetten thematisiert, so z.B. im Bereich der Universitätsmedizin, der Publikationsgeschichte sowie des theoretischen und praktischen Einflusses des öffentlichen Gesundheitswesens. Die Geschichte der Medizinhistoriographie und die Mentalitätsgeschichte im Spiegel medizinischer Zeitschriften bilden weitere wissenschaftliche Schwerpunkte. Im Rahmen von Dissertationsprojekten kooperiert das Institut mit anderen Abteilungen und Kliniken der MHH, insbesondere hinsichtlich biographischer, ideen- und institutionengeschichtlicher Bezüge.

Ethik in der Medizin

Der Forschungsschwerpunkt Medizinethik befasst sich mit der Analyse von moralischen Grundlagen und ethisch-praktischen Herausforderungen in Medizin und Gesundheitswesen. Die Forschung verfolgt sowohl deskriptive als auch normative Zielsetzungen. Neben der Moralrekonstruktion (empirisch) und Moralbegründung (normativ) wird auch die Moralvermittlung, also Ethik im Kontext von Lehre und Beratungstätigkeiten, wissenschaftlich untersucht. Das Methodenspektrum umfasst daher sowohl empirische als auch analytisch-reflexive Herangehensweisen, die den empirischen Sozialwissenschaften, der analytischen Philosophie, der historisch-kritischen Methode, der Psychologie und der Pädagogik entlehnt sind. Zum Gegenstandsbereich medizinethischer Forschung am Institut zählen die Klinische Ethik, Public Health Ethik und Forschungsethik.

Philosophie der Medizin

Philosophische Einflüsse auf die Medizin werden im Hinblick auf ihre Bedeutung für eine erkenntnistheoretische Begründung gegenwärtiger wie vergangener Medizinkonzepte untersucht, speziell in der Grundlagenforschung. Einflüsse werden u.a. anhand des Organismuskonzepts verschiedener Epochen näher beleuchtet und nach ihrer Signifikanz bezüglich der Entwicklung experimenteller Forschung in der Medizin sowie der Vorstellungen von Krankheit und Gesundheit ausgewertet. Diese erkenntnistheoretischen Überlegungen umfassen u.a. Untersuchungen zum Fortschrittsbegriff der Medizin, Leibniz' Einfluss auf die Ideen von Public Health sowie Aspekte der Gender medicine. Zentrale Kategorien ärztlichen Denkens und Handelns werden mit philosophischen Mitteln untersucht. Dazu zählen Begriffe wie Diagnose, Indikation, Prognose und Evidenz.

Forschungsprojekte

Das Spektrum ethischer Aspekte in der Demenzversorgung und dessen Berücksichtigung in klinischen Leitlinien Hintergrund

Klinische Leitlinien zur Demenzversorgung bestimmen klinische Standards und professionelles Handeln. Sie zielen damit auf eine Sicherung bzw. Verbesserung der Qualität der Patientenversorgung. Gängige Determinanten für professionelles ärztliches Handeln sind 1) aktuelles medizinisch-technisches Wissen inklusive der Fähigkeit, dieses anwenden zu können, und 2) eine Sensibilität gegenüber ethischen Aspekten inklusive der Fähigkeit, angemessen

damit umzugehen. Entsprechend der Ziele von Leitlinien und den Konzepten eines medizinischen Professionalismus, sollten im Grunde beide Aspekte in klinischen Leitlinien durch Praxisempfehlungen berücksichtigt sein. Eine explizite und systematische Berücksichtigung von krankheitsspezifischen klinisch-ethischen Aspekten (KETA) ist in den gängigen Methodenmanualen zur Entwicklung von Leitlinien gegenwärtig jedoch nicht vorgesehen. Offen ist deshalb, ob bzw. inwieweit aktuelle nationale Demenzleitlinien Hilfestellungen für den adäquaten Umgang mit KETA geben. Zudem wurden die bisher beschriebenen KETA in der Demenzversorgung noch nicht systematisch untersucht und in ihrer Gesamtheit (in ihrem Spektrum) dargestellt.

Methoden

Es wurde eine systematische Literaturrecherche zu KETA in der Demenzversorgung in Pubmed und Google Books durchgeführt. Eingeschlossen wurden Texte, die KETA in der Demenzversorgung thematisieren. Diese KETA mussten weiterhin durch individuelle Personen beeinflussbar sein (und nicht etwa zunächst politische, gesetzliche Entscheidungen benötigen) und sie durften nicht ausschließlich forschungsethische Aspekte thematisieren.

Zwei Personen der Arbeitsgruppe führten unabhängig voneinander eine qualitative Textanalyse der eingeschlossenen Literatur durch. Die dabei identifizierten KETA wurden innerhalb der Forschergruppe konsentiert. Anschließend wurden die KETA thematisch geordnet und kategorisiert. Die Kategorien orientieren sich zum einen an Begriffen für klinische Versorgungsabläufe und zum anderen an dem Aufbau klinischer Leitlinien (siehe Abschnitt Ergebnisse). Das gesamte KETA-Spektrum zur Demenzversorgung wurde in einem Expertenworkshop mit Klinikern, Medizinethikern, Leitlinienexperten und Patientenvertretern diskutiert.

Im Anschluss wurden in einer weiteren Literatursuche nationale Demenzleitlinien in Pubmed und fünf spezifischen Leitliniendatenbanken recherchiert. Das KETA-Spektrum zur Demenzversorgung wurde dann als Rahmengerüst verwendet, um das aktuelle Ausmaß an berücksichtigten KETA in den identifizierten Demenzleitlinien zu evaluieren. Die Bewertung für jeden einzelnen KETA für jede einzelne Leitlinie erfolgte durch mindestens zwei Personen in vier wie folgt dargestellten Kategorien: Der jeweilige KETA wurde 1) nicht berücksichtigt, 2) implizit berücksichtigt, 3) explizit berücksichtigt ohne Praxisempfehlungen und 4) explizit berücksichtigt mit Praxisempfehlungen. Abweichende Bewertungen wurden mit weiteren Personen der Arbeitsgruppe diskutiert und einheitliche Bewertungen wurden konsentiert.

Ergebnisse

Die 12.000 Treffer bei Google-Books wurden nach „Relevanz“ sortiert und die ersten 100 Treffer wurden eingeschlossen. Die Pubmed-Recherche ergab 458 Treffer. Von diesen insgesamt 558 Referenzen, wurden schlussendlich 92 inhaltlich relevante Beiträge in der finalen Analyse berücksichtigt. In der qualitativen Auswertung dieser Beiträge wurden insgesamt 30 KETA für die Demenzversorgung ermittelt. Diese wurden sieben Hauptkategorien zugeordnet: (1) diagnosis and indication, (2) patient decision-making competence, (3) disclosure and patient information, (4) decision-making and informed consent, (5) social and context-related aspects, (6) professional conduct and evaluation, (7) specific care situations. Weitere Unterkategorien führten zu einer weiteren Binnendifferenzierung des KETA-Spektrums, welche hier nicht dargestellt werden kann.

Die Recherche ergab 12 nationale Leitlinien (für Australien, Deutschland, England, Frankreich, Kanada, Malaysia, Neuseeland, Österreich, Schottland, Schweiz, Singapur und USA).

| Clinical practice guideline | Ratings for the representation of DSEIs | | | |
|--------------------------------|---|--------|--------|---------|
| | A1 | A2 | B1 | B2 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Australia (RACGP) | 10 (33) | 6 (20) | 9 (30) | 5 (17) |
| Austria (CCIV) | 9 (30) | 7 (23) | 2 (7) | 12 (40) |
| Canada (CMA) | 12 (40) | 3 (10) | 4 (17) | 10 (33) |
| United Kingdom (NICE) | 4 (13) | 8 (27) | 2 (7) | 16 (53) |
| France (HAS) | 11 (37) | 7 (23) | 7 (23) | 5 (17) |
| Germany (DGPPN/ DGN) | 6 (20) | 8 (27) | 6 (20) | 10 (33) |
| Malaysia (MOH Malay.) | 7 (23) | 3 (10) | 3 (10) | 17 (57) |
| New Zealand (NZGG) | 10 (33) | 6 (20) | 5 (17) | 9 (30) |
| Scotland (SIGN) | 19 (63) | 3 (10) | 2 (7) | 6 (20) |
| Singapore (MOH Sing.) | 7 (23) | 2 (7) | 4 (13) | 17 (57) |
| Switzerland | 14 (47) | 9 (30) | 4 (13) | 3 (10) |
| United States of America (APA) | 4 (13) | 3 (10) | 1 (3) | 22 (73) |

Abb. 1: Quantitative representation of the 30 disease specific ethical issues (DSEI). Rating codes: A1 = DSEI not addressed, A2 = DSEI implicitly addressed, B1 = DSEI explicitly addressed and B2 = DSEI explicitly addressed with recommendations

Im Ergebnis variierte die explizite Benennung (Bewertungskategorien 3 und 4, siehe „Methoden“) der 30 KETA zwischen 23% und 77% (Meridian 49%).

Zusammen mit den implizit berücksichtigten KETA (Bewertungskategorien 2 bis 4) lag die Spanne bei 37% bis 87% (Meridian 68,5%).

Auch der Vergleich einzelner KETA zeigt große Unterschiede. Drei KETA (10%) wurden kaum benannt (Nennung in maximal einer Leitlinie), u.a. „der Gebrauch von GPS und Monitoring Techniken“ und „adäquate Berücksichtigung von Patientenverfügungen“. Dagegen wurden fünf KETA (17%) überwiegend explizit benannt (Nennungen in mindestens 11 Leitlinien), u.a. „adäquate Berücksichtigung der Komplexität einen Patienten über seine Demenzdiagnose zu Informieren“ und „supportive Betreuung von Angehörigen“.

Heterogen sind auch die Art und der Umfang der gegebenen Praxisempfehlungen. In hohem Maße (in 76% der Fälle) gaben die Leitlinien aus Malaysia und Singapur eine explizite Begründung und nannten Referenzen zu ihren Praxisempfehlungen. In mittlerem Maße taten dies die Leitlinie aus den USA und UK (in 45% bzw. 44% der Fälle). Die deutsche, australische und kanadische Leitlinie machten in geringem Maße (in 20% der Fälle) Angaben zur Begründung und zu Referenzen bei ihren Praxisempfehlungen und in der Schweizer Leitlinie fand sich für keinen KETA eine Begründung und eine Referenz.

| Clinical practice guideline | B2-ratings (total) | Rational (-), Reference (-) | | Rational (+), Reference (-) | | Rational (-), Reference (+) | | Rational (+), Reference (+) | |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----|-----------------------------|------|-----------------------------|-----|-----------------------------|-----|
| | | n= | % | n= | % | n= | % | n= | % |
| Australia (RACGP) | 5 | 3 | 60% | 1 | 20% | 0 | 0% | 1 | 20% |
| Austria (CCIV) | 12 | 0 | 0% | 3 | 25% | 3 | 25% | 6 | 50% |
| Canada (CMA) | 10 | 2 | 20% | 2 | 20% | 4 | 40% | 2 | 20% |
| United Kingdom (NICE) | 16 | 0 | 0% | 8 | 50% | 1 | 6% | 7 | 44% |
| France (HAS) | 5 | 1 | 20% | 2 | 40% | 1 | 20% | 1 | 20% |
| Germany (DGPPN/ DGN) | 10 | 3 | 30% | 4 | 40% | 1 | 10% | 2 | 20% |
| Malaysia (MOH Malay.) | 17 | 2 | 12% | 2 | 12% | 0 | 0% | 13 | 76% |
| New Zealand (NZGG) | 9 | 1 | 11% | 6 | 67% | 0 | 0% | 2 | 22% |
| Scotland (SIGN) | 6 | 0 | 0% | 3 | 50% | 1 | 17% | 2 | 33% |
| Singapore (MOH Sing.) | 17 | 1 | 6% | 3 | 18% | 0 | 0% | 13 | 76% |
| Switzerland | 3 | 0 | 0% | 3 | 100% | 0 | 0% | 0 | 0% |
| United States of America (APA) | 22 | 3 | 14% | 9 | 41% | 0 | 0% | 10 | 45% |
| Mean (in %) | | | 14% | | 40% | | 10% | | 36% |

Abb. 2: Rating results for how often a rational or reference was given as justification or support for an ethical recommendation with respect to one of the 30 DSEIs presented

Diskussion: Die in dieser Studie angewendete Methode zur systematisch-qualitativen Auswertung ethischer Abhandlungen scheint geeignet zu sein, ein umfassendes Spektrum von KETA systematisch zu entwickeln. Weiter eignet sich dieses KETA-Spektrum, die Berücksichtigung von KETA in Leitlinien zu untersuchen. Auf Grund der großen Bedeutung eines adäquaten Umgangs mit KETA für das professionelle Selbstverständnis der Medizin liegt deren systematische und transparente Integration in klinische Leitlinien nahe.

Die gegenwärtige Berücksichtigung von KETA in den 12 nationalen Leitlinien variiert 1) in der Auswahl der berücksichtigten KETA, 2) in der Art ihrer Berücksichtigung (implizit oder explizit), 3) im Umfang ihrer Berücksichtigung (mit oder ohne Praxisempfehlungen), 4) in Art und Umfang der Praxisempfehlungen (mit oder ohne Rationale/Referenz) und 5) darin wie ausführlich die einzelnen KETA jeweils erklärt und erläutert werden.

Darüber hinaus können die hier vorgestellten Ergebnisse 1) ein Grundstein für die systematische und transparente Integration von KETA in zukünftige Demenzleitlinien wie die Nationale Versorgungsleitlinie Demenz sein und 2) bei der Revision von Manualen zur Leitlinienentwicklung berücksichtigt werden.

Es besteht Forschungsbedarf zu der Frage, wie ausführlich die Erläuterungen und Begründungen zu den verschiedenen KETA im Rahmen einer klinischen Leitlinie sein können und sollen. Wie viel Simplifizierung und Reduktionismus ethischer Aspekte in klinischen Leitlinien ist angemessen?

Publikationen

Strech D, Mertz M, Knüppel H, Neitzke G, Schmidhuber M: The full spectrum of ethical issues in dementia care. Findings of a systematic qualitative review, *British Journal of Psychiatry*, 2013 (im Druck)

Knüppel H, Mertz M, Schmidhuber M, Neitzke G, Strech D: Evidence-based but ethics-free practice guidelines? - A systematic review of ethical content in dementia guidelines, 2013 under review

Strech D, Schildmann J: Quality of ethical guidelines and ethical content in clinical guidelines: the example of end-of-life decision-making. *Journal of Medical Ethics* 2011, 37(7): 390-396.

Strech D, Schildmann J: Why the "appraisal of guidelines for research and evaluation" instrument can and should further inform ethics policy work. *The American journal of bioethics: AJOB* 2012, 12(11): 25-27

Poster und Vorträge

World Congress of Nephrology (WCN) 2013, Hong Kong: Knüppel H, Mertz M, Strech D: Beyond withdrawing dialysis. A systematic review of ethical issues in clinical care for kidney failure. 6/2013

9th Guidelines International Network (GIN) Conference, Berlin: Strech D, Knüppel H, Neitzke G, Schmidhuber M, Mertz M: How can guideline recommendations on disease specific ethical issues be developed in a systematic and transparent manner? Opportunities and challenges within seven methodological steps. 8/2012

11th World Congress of Bioethics (IAB), Rotterdam: Strech D, Schmidhuber M, Knüppel H, Neitzke G, Mertz M: How clinical practice guidelines do address and should address disease specific ethical issues. The example of international dementia guidelines. 6/2012

Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF) Jahrestagung 2011, Köln: Knüppel H, Mertz M, Schmidhuber M, Strech D: Evidenzbasierte aber Ethik-freie Leitlinien? Status quo und Lösungsansätze 10/2011

European Association of Centres of Medical Ethics (EACME) Annual Conference 2011, Istanbul: Mertz M, Knüppel H, Schmidhuber M, Strech D: Mapping disease specific ethical issues. Development of a framework for identifying and classifying disease specific ethical issues and two examples of its application in clinical practice guidelines. 9/2011

25th Conference of the European Society for Philosophy of Medicine and Health Care (ESPMH), Zürich: Knüppel H, Mertz M, Schmidhuber M, Strech D: Evidence-based but ethics-free clinical practice guidelines? Findings of a systematic review of ethical content in dementia and chronic kidney disease guidelines. 8/2011

25th Conference of the European Society for Philosophy of Medicine and Health Care (ESPMH), Zürich: Schmidhuber M, Neitzke G, Mertz M, Knüppel H, Strech D: Clinical practice guidelines have not yet taken us up to 'professionalism'. Why and how clinical practice guidelines should address disease specific ethical issue. 8/2011

8th Guidelines International Network (GIN) Conference, Seoul: Schmidhuber M, Knüppel H, Mertz M, Strech D: A systematic review of disease specific ethical issues in dementia and chronic kidney disease. A new component for guideline development manuals? 8/2011

8th Guidelines International Network (GIN) Conference, Seoul: Knüppel H, Schmidhuber M, Mertz M, Strech D: The representation of disease specific ethical issues in clinical practice guidelines. A systematic review of dementia and chronic kidney disease guidelines. 8/2011

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Knüppel, Hannes (MPH), Neitzke, Gerald (Dr. med.), Schmidhuber, Martina (Dr. phil.), Mertz, Marcel (M.A.); Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Ethics Guide (Methods for a systematic integration of disease-specific ethical issues in clinical practice guidelines)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Schmidhuber, Martina (Dr. phil.); Mertz, Marcel (MA); Knüppel, Hannes (MPH); Kooperationspartner: AWMF; AZQ; Förderung: DFG

Work Package in OPEN (Overcome Failure to Publish Negative Findings)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Littmann, Jasper (MPH); Kooperationspartner: Antes, Gerd (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Freiburg; Förderung: EU/FP7

ELYA (Ethics Literacy in Adolescents and Young Adults)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Hirschberg, Irene (Dr. med, MPH), Annika Baum (MPH); Kooperationspartner: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.), Seidel, Gabriele (Dr. PH), Bütchorn, Antje, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: BMBF

Behinderung als gesellschaftliche Herausforderung. Die Integration von gliedmaßenamputierten Kriegsversehrten und deren Einfluss auf die Akzeptanz von Behinderung in der Nachkriegszeit und der frühen Bundesrepublik

■ Projektleitung: Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum., MA); Mitarbeiter: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.); Lisa Schulz (FWJ); Severin Hachenberg (FWJ); Kooperationspartner: Fangerau, Heiner (Prof. Dr.), Steinkamp, Peter (Dr.), Universität Ulm, Dinçal, Noyan (PD Dr.), Universität Paderborn, Schleiermacher, Sabine (PD Dr.), Charité Berlin; Förderung: HiLF MHH

Psychiatrische Versorgungsnetzwerke im 20. Jahrhundert am Beispiel der Region Hannover und Südniedersachsen (1924-1968)

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.); Mitarbeiter: Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum., MA), Beyer, Christof (Dr. phil.); Doktorandengruppe: Sabrina Ertmer; Katharina Skeries; Mirya Kontra; Sylvia Eisel; Rieke Voges; Peter Ansari (Dipl.-Biol.); Frauke Agena; Kooperationspartner: Kappelhoff, Bernd (Dr. phil.), Niedersächsisches Landesarchiv

Geschichte der Medizinischen Hochschule Hannover

■ Projektleitung: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.); Mitarbeiter: Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum., MA); Tino Schaft (BA); Lisa Schulz; Andreas Siegwarth, Hochschularchiv; Alina Schröder (Doktorandin); Kooperationspartner: Gesellschaft der Freunde der MHH; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

Biobankforschung und ethische Aspekte (spez. Informed consent)

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH); Knüppel, Hannes (MPH); Kooperationspartner: Hoppe, Nils (Prof. Dr. jur.), CELLS, Leibniz Universität Hannover, Illig, Thomas (Prof. Dr.), Hannover Unified Biobank, MHH, AG „Biobanken“ des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen

Geschichte des Öffentlichen Gesundheitswesens

■ Projektleitung: Stöckel, Sigrid (Dr. phil., MPH); Mitarbeiter: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.), Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Charité Centrum 1 für Human- und Gesundheitswissenschaften (ZHGB), Charité Universitätsmedizin Berlin; Institut für Sozialmedizin der Medizinischen, Universität Wien

Klinische Ethik und Ethikberatung

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.); Mitarbeiter: Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH), Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Kooperationspartner: European Clinical Ethics Network (ECEN); National Institutes of Health (NIH); Akademie für Ethik in der Medizin (AEM)

Originalpublikationen

Aceijas C, Brall C, Schröder-Bäck P, Otok R, Maeckelberghe E, Stjernberg L, Strech D, Tulchinsky TH. Teaching ethics in schools of public health in the European Region: findings from a screening survey. *Public Health Reviews*; 2012;34(1):1-10

Beyer C. Oder sollen wir etwa geheilt werden, um (...) uns immerdar die Endlosigkeit unseres Aufenthaltes hier vor Augen zu halten (...)?" - Eine Patientenperspektive in der Psychiatrie zwischen Krankheit, Normalisierung und Normalität (1921-1937)". *MedGG*; 2011;30:49-83

Janssens U, Burchardi H, Duttge G, Erchinger R, Gretenkort P, Mohr M, Nauck F, Rothärmel S, Salomon F, Schmucker P, Simon A, Stopfkuchen H, Valentin A, Weiler N, Neitzke G. Therapiezieländerung und Therapiebegrenzung in der Intensivmedizin. *MedR*; 2012;30(10):647-650

Neitzke G. Medizinische oder ärztliche indikation - Worauf kommt es an? *J Anästh Intensivbeh*; 2012;19(1):152-156

Pfennig A, Bschor T, Baghai T, Bräunig P, Brieger P, Falkai P, Geissler D, Gielen R, Giesler H, Gruber O, Kopp I, Meyer TD, Möhrmann KH, Mücke-Borowski C, Padberg F, Scherk H, Strech D, Bauer M. S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen: Entwicklungsprozess und wesentliche Empfehlungen. *Nervenarzt*; 2012;83(5):568-586

Soltmann B, Pfennig A, Weikert B, Bauer M, Strech D. „Quality of reporting“ in Studien zur bipolaren Störung: Folgen für die Leitlinienentwicklung. *Nervenarzt*; 2012;83(5):604-617

Strech D, Danis M. How can bedside rationing be justified despite coexisting inefficiency? The need for ‚benchmarks of efficiency‘. *J Med Ethics*; 2012;DOI: 10.1136/medethics-2012-100769

Strech D, Littmann J. Lack of proportionality. Seven specifications of public interest that override post-approval commercial interests on limited access to clinical data. *Trials*; 2012;13:100

Strech D, Marckmann G. Normative Versorgungsforschung: Eine orientierende Einführung in Themen, Methoden und den Status quo in Deutschland. *Gesundheits- und Sozialpolitik*; 2012;66(2):5-18

Strech D, Schildmann J. Why the „appraisal of guidelines for research and evaluation“ instrument can and should further inform ethics policy work. *Am J Bioeth*; 2012;12(11):25-27

Buchbeiträge, Monografien

Lohff B. Von der Normalität des Unglücklichseins. Überlegungen zum Phänomen Psychotherapie als Teil des Alltagslebens ab den 1960er Jahren. In: Wolters C, Beyer C, Lohff B Abweichung und Normalität: Psychiatrie in Deutschland vom Kaiserreich bis zur Deutschen Einheit. Bielefeld: Transcript, 2013. S. 325-356 (Science studies)

Lohff B, Kintrup C. Psychotherapie jenseits des Heroismus? Der Dissens zwischen theoretischem Diskurs und klinischer Umsetzung

in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts. In: Wolters C, Beyer C, Lohff B Abweichung und Normalität: Psychiatrie in Deutschland vom Kaiserreich bis zur Deutschen Einheit. Bielefeld: Transcript, 2013. S. 43-70 (Science studies)

Neitzke G. Ethikberatung auf der Intensivstation - eine klinisch orientierte Methode. In: Neander KD, Meyer G, Friesacher H, Lange R Handbuch der Intensivpflege: ein Lehr- und Arbeitsbuch für Mitarbeiter auf Intensivstationen. 29. Erg. Lfg.; 2012. S. 1-7

Neitzke G. Sedierung am Lebensende: gebotene Symptomkontrolle oder ungerechtfertigter Eingriff ins Sterben? In: Arndt-Sandrock G Was ist gutes Sterben?: 15. Locomer Hospiztagung. Neue Ausg. Rehburg-Loccum: Evangelische Akad. Loccum, 2012. S. 71-99

Stöckel S. Psychotherapie als Reformbewegung im Nachkriegsdeutschland. In: Wolters C, Beyer C, Lohff B Abweichung und Normalität: Psychiatrie in Deutschland vom Kaiserreich bis zur Deutschen Einheit. Bielefeld: Transcript, 2013. S. 309-324 (Science studies)

Stöckel S. Utopien technischer Machbarkeit versus Friedenssehnsucht. Bewertungen atomarer Technologie in britischen Fachzeitschriften der Nachkriegszeit. In: Frietsch E, Herkommer C Ideale Entwürfe einer „besseren Welt“ in der Wissenschaft, Kunst und Kultur des 20. Jahrhunderts. Berlin: Kulturverl. Kadmos, 2012. S. 271-295 (Kaleidogramme; 80)

Strech D, Marckmann G. Die Rolle der Kosten-Nutzen Effektivität in einer gerechten Rationierung. In: Brandenburg H, Kohlen H Gerechtigkeit und Solidarität im Gesundheitswesen: eine interdisziplinäre Perspektive. Stuttgart: Kohlhammer, 2011. S. 142-150

Strech D, Neitzke G, Marckmann G. Public-Health-Ethik: Normative Grundlagen und methodisches Vorgehen. In: Schwartz FW, Walter U, Siegrist J, Kolip P, Leidl R, Dierks ML, Busse R, Schneider N, Abelin T Public Health: Gesundheit und Gesundheitswesen; [mit dem Plus im Web; Zugangscode im Buch]. 3., völlig neu bearb. und erw. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 137-142

Wolters C. „Gesellschaftsunwürdige Volksgenossen“ - Psychiatrisierung von Tuberkulosekranken im Nationalsozialismus und in der Nachkriegszeit. In: Wolters C, Beyer C, Lohff B Abweichung und Normalität: Psychiatrie in Deutschland vom Kaiserreich bis zur Deutschen Einheit. Bielefeld: Transcript, 2013. S. 243-278 (Science studies)

Wolters C, Beyer C, Lohff B. Abweichung und Normalität als Problem der Psychiatrie im 20. Jahrhundert. In: Wolters C, Beyer C, Lohff B Abweichung und Normalität: Psychiatrie in Deutschland vom Kaiserreich bis zur Deutschen Einheit. Bielefeld: Transcript, 2013. S. 9-23 (Science studies)

Herausgeberschaften

Raspe H, Hüppe A, Strech D, Taupitz J Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch Ethik-Kommissionen: mit der Dokumentation der 29. Jahresversammlung des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland am 18. November 2011 in Berlin, Charité Campus Mitte. 2, überarb. u. aktual. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl, 2012. S. 257 S. (Medizin-Ethik; 25)

Wolters Christine, Beyer Christof, Lohff Brigitte Abweichung und Normalität: Psychiatrie in Deutschland vom Kaiserreich bis zur Deutschen Einheit. Bielefeld: Transcript, 2013. S. 406 S., Ill. (Science studies)

Abstracts

2012 wurden 9 Abstracts publiziert.

Promotionen

Arndt, Maja, Haase Kristin (Dr. med.): Beurteilung der Wirksamkeit ayurvedischer Behandlung am Beispiel der Symptome des Chikungunya-Fiebers in Indien: kurzer Abriss der Geschichte von Ayurveda und Chikungunya; Ausblick über die Verbreitung von Ayurveda in Deutschland und Indien.

Hadjiafxenti, Charitini (Dr. med. dent.): Interviewstudie zu psychosozialen und ethischen Aspekten des Heterozygoten-Screenings am Beispiel der Thalassämie auf Zypern.

Kintrup, Claudia (Dr. med. dent.): Diskurs über Schizophrenie und Geisteskrankheiten in der „Deutschen Medizinischen Wochenschrift“ und der Zeitschrift „Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgebiete“ in der Weimarer Republik und im Nationalsozialismus.

Oppermann, Bernd (Dr. med. dent.): Das Prinzip des Informed Consent in der Zahnheilkunde.

Stein, Charlotte (Dr. med.): Wie werden Frauen in der öffentlichen Diskussion um Technologien der assistierten Reproduktion dargestellt: eine Analyse der Jahre 1978 bis 2010 in Deutschland anhand von ausgewählten Zeitschriften und Zeitungen.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.): Wissenschaftlicher Beirat der Reihe "Kultur der Medizin. Geschichte, Theorie und Ethik"; Wissenschaftlicher Beirat der Zeitschrift "Medical Studies. International Journal for History, Philosophy and Ethics of Medicine & Allied Sciences"; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH; Dozent am Institut für Sozialmedizin (Master-Studiengang Public Health) der Medizinischen Universität Wien; Dozent am Institut für Philosophie (Studiengang Medizin und Philosophie) der Universität Luzern.

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie

■ Leiter: Prof. Dr. Karin Lange

Tel.: 0511/532-4437/4439 • E-Mail: lange.karin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/medpsych.html

Forschungsprofil

Die Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie befasst sich im Sinne von Grundlagenforschung und angewandter Forschung mit den psychosozialen Bedingungen der Entstehung, des Verlaufs und der Behandlung chronischer Krankheiten. Im Vordergrund stehen dabei Fragestellungen zur Bewältigung von, zum Therapieverhalten und zur Rehabilitation bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes, chronischen Krankheiten im Kindesalter sowie der Adipositas und ihren Folgeerkrankungen. Ein Schwerpunkt ist die ärztliche Kommunikation zur Verbesserung der Versorgungsqualität und des Therapieverhaltens in allen Altersgruppen. Ein weiterer Forschungsbereich ist die psychologische Förderung von hygienischer Händedesinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen.

Mehrere multizentrische, nationale und internationale Projekte befassen vor allem mit psychologischen Aspekten von neuen Behandlungstechnologien (z. B. der „real-time Glukosebestimmung“ und des „closed-loop-systems“ bei Diabetes) sowie der Entwicklung und Evaluation von Schulungsprogrammen für Patienten mit chronischen Erkrankungen (Adipositas, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Phenylketonurie, krankheitsübergreifende Module zur Verbesserung der Kindergesundheit) und der Elternschulung bei chronisch kranken Kindern (BMG-Projekt: ModuS). In diesem Zusammenhang wurden neue psychodiagnostische Verfahren für die Entwicklungsdiagnostik und zur Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten entwickelt. Ferner wurden in Kooperation mit dem Diabeteszentrum am Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult und weiterer pädiatrischer Diabeteszentren bundes- und weltweit empirische Studien zur Versorgungssituation und Behandlungsqualität chronisch kranker Kinder und Jugendlicher mit Typ 1 Diabetes durchgeführt. Das europäische SWEET-Projekt (Better control in paediatric and adolescent diabetes: Working to create Centres of Reference) verfolgt das Ziel, evidenzbasiert Standards einer qualifizierten Diabetesversorgung für Kinder und Jugendliche zu definieren und Referenzzentren zu etablieren. Die Koordination der Datensammlung und die Erstellung der Empfehlungen obliegen in Kooperation mit dem Diabeteszentrum am Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult der Forschungs- und Lehreinheit. In der Hvidoere Study Group werden Versorgungsdaten und Ergebnisse der Diabetestherapie aus 21 Zentren weltweit analysiert. Im Rahmen des Kompetenznetzes Diabetes werden die psychische Entwicklung sehr früh erkrankter Kinder untersucht. Daneben werden die psychischen Belastungen der Familien durch Screeninguntersuchungen zur Diabetesprädiaktion bei gesunden Geschwistern betroffener Patienten evaluiert. Ein weiteres Forschungsprojekt „Lebenschancen mit Diabetes“ untersucht die Versorgungsqualität und das metabolische sowie psychosoziale Outcome von jungen Erwachsenen mit Diabetes nach dem Wechsel in die internistische Betreuung.

In Bezug auf die Adipositas im Erwachsenenalter werden in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt im Rahmen der Forschungsplattform „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“ (KORA) bevölkerungsbezogene Quer- und Längsschnittsanalysen zur Quantifizierung der Inanspruchnahme gesundheitlicher Versorgung und direkter Krankheitskosten durchgeführt. Ein Schwerpunkt liegt dabei im Bereich der Lebensqualität bei Adipositas.

Die psychologische Förderung hygienischer Händedesinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen wird im Rah-

men des Projekts PSYGIENE in Kooperation mit der Krankenhaushygiene untersucht. Ein Schwerpunkt ist in diesem Zusammenhang die medizin- und sozialpsychologische Analyse von relevanten Einflussfaktoren auf die Compliance in diesem Bereich professionellen Versorgungshandelns.

Ein weiterer Bereich widmet sich medizinpsychologischen Fragen in der Zahnheilkunde mit den Schwerpunkten Prophylaxe, Kinder- und Jugendzahnheilkunde und Fortbildung von zahnärztlichen Prophylaxe-Assistentinnen.

Forschungsprojekte

Schwer, gutverdienend, männlich - eine besondere Kombination: Ergebnisse der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Adipositas ist laut der bisherigen evidenzbasierten S3-Leitlinie zu ihrer Prävention und Therapie eine chronische Krankheit mit eingeschränkter Lebensqualität. Eine Möglichkeit, diese Aussage zu verstehen, ist, dass adipöse Menschen im Vergleich zu Normalgewichtigen subjektiv eine geringere körperliche und eine geringere psychische Gesundheit erleben. Sollte dies zutreffen, wäre dies von hoher therapeutischer Relevanz, nicht zuletzt weil eine entsprechende Übersichtsarbeit von Teixeira und Kollegen aus dem Jahr 2005 nahelegt, dass eine geringe Lebensqualität zu Therapiebeginn ein Prädiktor für Misserfolge bei der Gewichtskontrolle ist. Allerdings spezifiziert die genannte Leitlinie an keiner Stelle, ob bei adipösen Menschen bezüglich der Komplikation „verminderte Lebensqualität“ (und damit auch des Therapieziels „Steigerung der Lebensqualität“) von adipositasassoziierten Einschränkungen in der körperlichen Lebensqualität oder in der psychischen Lebensqualität oder in beiden Bereichen auszugehen sei.

Vor diesem Hintergrund stellte sich in den vergangenen Jahren die Frage nach der Studienlage zu den Zusammenhängen von Adipositas und gesundheitsbezogener Lebensqualität neu. Die Antwort eines systematischen Reviews aus der Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie im Jahr 2011 war eindeutig: Im Gegensatz zum körperlichen Bereich ist in der Regel nicht von Einschränkungen in der psychischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei adipösen Erwachsenen auszugehen. Dies gilt auch, soweit sie separat analysiert wurde, für die Subgruppe mit schwerer Adipositas, also einem Body Mass Index von 35 oder höher, wie eine frühere, ebenfalls von der Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie durchgeführte Studie gezeigt hatte. Da jedoch zugleich die Frage, ob die Adipositas eine psychische Störung darstelle bzw. wie sie mit psychischen Störungen assoziiert sei, in der Literatur weiterhin diskutiert wird, ist die Identifikation von Moderatoren der Zusammenhänge von Adipositas und gesundheitsbezogener Lebensqualität von theoretischer und praktischer Relevanz.

Ein Cluster von Moderatorvariablen stellen dabei soziale Faktoren dar. So war im Rahmen eines früheren Projekts gezeigt worden, dass sich adipöse Männer mit hoher sozialer Unterstützung in ihrer körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht von normalgewichtigen Männern unterscheiden, wobei dieser Effekt besonders auf die wahrgenommene praktische Unterstützung zurückzuführen war. Allerdings hatten sich wiederum weder bei hoher noch bei niedriger sozialer Unterstützung signifikante Zusammenhänge mit der psychischen Dimension gesundheitsbezogener Lebensqualität gezeigt, und zwar weder bei Frauen noch Männern. In Deutschland als mögliche Moderatorvariable bisher noch nicht untersucht war der individuelle sozioökonomische Status. Diese Forschungslücke zu schließen war vor allem deshalb wichtig, weil in einer Studie des Health Survey for England von Minet Kinge und Morris aus dem Jahr 2010 nur adipöse Männer mit hohem sozioökonomischen Status in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingeschränkt waren. Zugleich waren dort allerdings weder körperliche und psychische subjektive Gesundheit als Dimensionen der Lebensqualität, noch Bildung, Einkommen und Berufstatus als Indikatoren des sozioökonomischen Status unterschieden worden.

Dementsprechend wurden nunmehr im Rahmen der Zusammenarbeit zwischen der Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie und der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) des Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt Daten zweier Bevölkerungssurveys (KORA-S4 1999/2001 und KORA-F3 2004/05) in der Region Augsburg gepoolt und analysiert. Ziel dieser Analyse war es, zu überprüfen, welche Rolle Schulbildung, Einkommen und beruflicher Status für die Zusammenhänge zwischen Adipositas und körperlicher bzw. psychischer gesundheitsbezogener Lebensqualität (im Sinne möglicher Effektmodifikatoren) spielen.

Die Analysestichprobe umfasste 3.078 Frauen und 2.929 Männer im Alter von 35 bis 74 Jahren. Ihr Body Mass-Index (BMI) wurde anthropometrisch bestimmt und im Sinne der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation in folgende vier Gruppen unterteilt: Normalgewicht, Präadipositas, moderate Adipositas (Adipositas Grad 1) und schwere Adipositas (Adipositas Grade 2-3; letztere wurden zusammengefasst, um eine hinreichende Größe auch dieser Teilstichprobe zu gewährleisten). Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem SF-12 Fragebogen zum Gesundheitszustand von Bullinger und Kirchberger im Rahmen eines computergestützten persönlichen Interviews erfasst. Im selben Interview wurden die Schulbildung, das Haushaltsnettoeinkommen und die Art der beruflichen Tätigkeit erfragt. Diese Angaben wurden gemäß der einschlägigen nationalen Leitlinien im Sinne des höchsten Schulabschlusses, des Äquivalenzeinkommens bzw. des Berufsstatus verrechnet. Die statistische Auswertung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht und umfasste neben deskriptiven Analysen altersadjustierte generalisierte lineare Modelle der SF-12 Summenskalen (körperlich und psychisch) jeweils mit den Faktoren BMI-Gruppe und einem der sozioökonomischen Statusindikatoren.

Betrachtet man die Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen zunächst unabhängig vom sozioökonomischen Status, dann war Adipositas sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit eingeschränkter gesundheitsbezogener Lebensqualität im körperlichen Bereich assoziiert (Frauen: Mittelwert bei moderater Adipositas $M=44.8$ und bei schwerer Adipositas $M=43.7$, versus $M=48.4$ bei Normalgewicht, jeweils $p<.001$; Männer: moderate Adipositas $M=47.5$ und schwere Adipositas $M=44.2$, versus $M=48.8$ bei Normalgewicht, $p<.001$ bzw. $p=.015$). Demgegenüber berichteten nur prädiipöse Frauen von einer signifikant eingeschränkten Lebensqualität in diesem Bereich ($M=47.1$, $p=.001$; Männer: $M=48.6$, $p=.888$). Im Hinblick auf die psychische Lebensqualität ergaben sich weder bei den Frauen noch bei den Männern nennenswerte Unterschiede zwischen den vier BMI-Gruppen.

Wie stellen sich die Lebensqualitätsunterschiede nach BMI nun für Menschen mit unterschiedlicher Schulbildung, unterschiedlichem Einkommen und unterschiedlichem Berufsstatus dar? Von den dazu im Rahmen der zweifaktoriellen linearen Modelle getesteten Interaktionen war nur die Wechselwirkung zwischen BMI-Gruppe und Einkommen bezüglich der körperlichen Lebensqualität bei den Männern signifikant. Wie Abb. 1 zeigt, berichteten adipöse Frauen in allen unterschiedenen Einkommensgruppen (Terzile) eine signifikant geringere körperliche Lebensqualität als die jeweilige normalgewichtige Vergleichsgruppe. Bei den Männern ergibt sich ein insgesamt anderes Muster. In den beiden unteren Einkommensgruppen (niedrig und mittel) berichteten nur die schwer adipösen Männer (Adipositas Grade 2-3) über eingeschränkte körperliche Lebensqualität. Bei Männern mit einem hohen Einkommen indes war selbst der Unterschied zwischen schwerer Adipositas und Normalgewicht eher gering ($M=46,9$ versus $M=48,7$) und auch statistisch nicht bedeutsam. In dieser Einkommensgruppe hatte also der BMI-Status keinen überzufälligen Einfluss auf die subjektive körperliche Gesundheit. Für die subjektive psychische Gesundheit war, wie erwähnt, ohnehin kein Zusammenhang mit dem BMI-Status zu verzeichnen (weder insgesamt noch in einer der sozioökonomischen Statusgruppen).

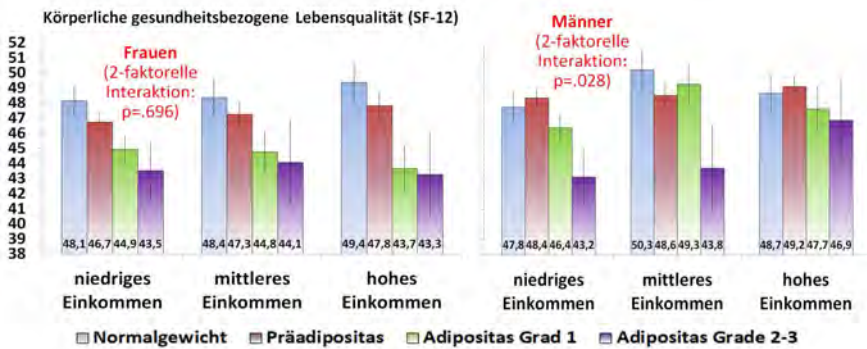


Abb. 1: Körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperliche Summenskala des SF-12) bei Frauen und Männern nach BMI-Status und Äquivalenzeinkommen (Terzile) in den KORA-Surveys S4 1999/2001 und KORA-F3 2004/05 (Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle)

Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass schwere Adipositas mit eingeschränkter körperlicher (jedoch nicht psychischer) gesundheitsbezogener Lebensqualität einhergeht - mit einer Ausnahme: bei Männern mit hohem Einkommen. Im Hinblick auf die eingangs erwähnte Studie des Health Survey for England, die zwischen körperlicher und psychischer Lebensqualität sowie Bildung, Einkommen und Berufstatus nicht unterschieden hatte, ist daher zu konstatieren, dass der Befund einer eingeschränkten Lebensqualität bei schwer adipösen Männern mit hohem sozioökonomischen Status möglicherweise auf körperliche Lebensqualität bei hohem Einkommen einzuschränken ist.

Setzt man diese Befunde mit den eingangs erwähnten früheren Projektergebnissen zur sozialen Unterstützung in Beziehung, so weist dies darauf hin, dass adipöse Männer (nicht Frauen) im Hinblick auf ihre körperliche gesundheitsbezogene Lebensqualität von sozialen Ressourcen profitieren. Diese Ressourcen scheinen bei Männern die Einschränkungen in dieser Dimension subjektiver Gesundheit zu kompensieren. Interessant ist dabei, dass dieser Effekt am ehesten auf materiell-instrumentelle Ressourcen zurückzugehen scheint, denn: Es ist, wie Abb. 2 zeigt, beim sozioökonomischen Status das Einkommen und bei der sozialen Unterstützung die praktische Unterstützung, für die sich eine Moderation des Zusammenhangs zwischen der (schweren) Adipositas und der subjektiven körperlichen Gesundheit bei Männern zeigt. Möglicherweise setzen adipöse Männer solche materiell-instrumentellen Ressourcen auf eine Weise ein, die sie weniger gesundheitsbezogene Probleme durch ihr Gewicht erleben lassen. Frauen scheinen dagegen auch in ihrer Selbstwahrnehmung unabhängig von sozialen Ressourcen gesellschaftlichen Schlankeitsvorstellungen zu folgen. Dafür spricht auch, dass - wie weitere Projektergebnisse belegen - adipöse Frauen unabhängig vom sozioökonomischen Status eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, unzufrieden mit ihrem Körpergewicht zu sein (79%), während dieser Aspekt des Körpererlebens bei adipösen Männern einem deutlichen sozialen Gradient folgt und dabei von 47% im unteren sozioökonomischen Fünftel bis zu 78% im oberen Fünftel variiert.

| SOZIOÖKONOMISCHER STATUS | SOZIALE UNTERSTÜTZUNG |
|--------------------------|--------------------------|
| Schulbildung | Emotionale Unterstützung |
| Einkommen | Praktische Unterstützung |
| Beruflicher-Status | Soziale-Integration |

* Anm.: Die durchgestrichenen Faktoren hatten jeweils keinen Einfluss auf den Effekt von Adipositas auf körperliche Lebensqualität.

Abb. 2: Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) zu sozialen Ressourcen, die adipositasassoziierte Einschränkungen körperlicher gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Männern kompensieren (fett) bzw. nicht kompensieren (--*)

Daneben können die hier vorgestellten Ergebnisse einen Beitrag zur Erklärung der geringeren Inanspruchnahme adipositas therapeutischer Maßnahmen durch Männer im Vergleich zu Frauen leisten. Auch wäre es wünschenswert, dass die als Regelfall zu konstatierende Beschränktheit des Zusammenhangs von Adipositas und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf den körperlichen Bereich Eingang in den für 2013 angekündigten Update der evidenzbasierten S3-Leitlinie zur Prävention und Therapie der Adipositas Eingang finden möge. Denn: Darstellungen der Adipositas als chronische Krankheit mit eingeschränkter Lebensqualität, die im Sinne sowohl körperlicher als auch psychischer Einschränkungen verstanden werden können, können zu Missverständnissen, Fehlversorgung und unter Umständen auch zur Diskriminierung von adipösen Menschen beitragen.

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Mitarbeit: Lange, Christiane (Dipl.-Dok. FH, MPH), und Stehr, Mareike D. (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Holle, Rolf (Prof. Dr.), und Mielck, Andreas (Dr., MPH), Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Inst. für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen; Annette Peters (Prof. Dr.) und Meisinger, Christa (PD Dr.), Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Inst. für Epidemiologie II; Förderung: Teilprojekt der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA-Projektvereinbarung K033/13)

Weitere Forschungsprojekte

Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien (ModuS)

■ Projektleitung: Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Kinderhospital Osnabrück, Lange, Karin (Prof. Dr.), Ernst, Gundula (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Diverse Universitätskinderkliniken und pädiatrische Zentren bundesweit; Förderung: Bundesministerium für Gesundheit

A better future for children and adolescents with diabetes: Paediatric Research Network based on nationwide, standardized documentation; Project: Clinical course of type 1 diabetes in children and adolescents with disease onset in preschool age

■ Projektleitung: Rosenbauer, Joachim (Dr.), Deutsches Diabetes-Zentrum Düsseldorf; Kooperationspartner: Graf, Christine (PD Dr.), Deutsche Sporthochschule Köln, Icks, Andrea (Prof. Dr.), Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, Meissner, Thomas (PD Dr.), Universitätsklinikum Düsseldorf; Förderung: BMBF "Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Diabetes"

Better control in paediatric and adolescent diabetes: working to create Centres of Reference (SWEET)

■ Projektleitung: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover; Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; pädiatrische Diabeteszentren aus acht weiteren europäischen Staaten; Förderung: Europäische Union

"Hvidore Study Group on Childhood Diabetes": Internationale Studie zu Therapie, Lebenssituation sowie zum somatischen und psychosozialen Outcome bei Kindern mit Typ 1 Diabetes in 21 Ländern weltweit

■ Projektleitung: Hvidore Study Group unter Beteiligung von Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, als Mitglied im Steering Committee; Kooperationspartner: Projektmitarbeiterin: Michels, Ann-Doreen (cand. med.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Förderung: NovoNordisk, Denmark

Entwicklung, Implementierung und Evaluation eines multidisziplinären Behandlungskonzepts für übergewichtige und adipöse Kinder und Jugendliche

■ Projektleitung: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, Ziegler, Claudia (Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, und MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Krankenkassen

"OPTISTART_DM": Psychologische Begleitung einer repräsentativen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen bei Manifestation eines Diabetes Mellitus Typ 1

■ Projektleitung: Ziegler, Claudia (Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover, und MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Förderung: DDG und Aventis Foundation

Ressource Familie - Eltern von Kindern mit Typ 1 Diabetes stärken. Entwicklung und Evaluation eines Trainingsprogramms für Eltern von Kindern mit Diabetes

■ Projektleitung: Saßmann, Heike (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie;; Kooperationspartner: Kooperationspartner: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Hannover; Förderung: Menarini-Projektförderung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

Lebenschancen mit Typ 1 Diabetes 2011/2012. Psychosozialer und metabolischer Status von jungen Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Christliches Krankenhaus Quakenbrück; Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft und Novo Nordisk Pharma Deutschland

Implementierung und Qualitätssicherung des Schulungs- und Behandlungsprogramms „Diabetes & Verhalten“

■ Projektleitung: Brinkmeier, Ulrich (PD Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Roche Diagnostics

Erfassung der Zufriedenheit von chronisch kranken Menschen mit der medizinischen Versorgung: Eine Befragung von Selbsthilfegruppen

■ Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Förderung: Pfizer Deutschland GmbH

Verhaltenspsychologisch optimierte Förderung der hygienischen Händedesinfektion (PSYGIENE)

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr.), MHH, Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene (Mitarbeit: Graf, Karolin (Dr.), Schwadtke, Laura (Dr.) und Martinovic, Gordana); Kooperationspartner: von Lengerke, Thomas (PD Dr.) und Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie (Mitarbeit: Lutze, Bettina (MSc)); Krauth, Christian (PD Dr.), MHH, Inst. für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (Mitarbeit: Stahmeyer, Jona (Dipl.-Ök.)); Förderung: Bundesministerium für Gesundheit

Lebenschancen bei Hypophyseninsuffizienz nach Kraniopharyngeom-Operaton

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), Memmesheimer, Rodica (cand. med.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Heger, Sabine (PD Dr.), Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult; Förderung: Stiftung Deutsche KinderKrebshilfe

Zusammenhänge zwischen verschiedenen Adipositasmaßen, Depression und Angst bei prä- und postmenopausalen Frauen

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (PD Dr.) und Zedler, Birk (cand. med.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit

Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Ladwig, Karl-Heinz (Prof. Dr.), Emeny, Rebecca (Dr.), Heier, Margit (Dr.) und Lacruz, Maria (Dr.), Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Inst. für Epidemiologie II; Förderung: Teilprojekt der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA-Projektvereinbarung Nr. 180/10)

Biopsychosocial predictors of health care use by obese adults: longitudinal analyses

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie; Kooperationspartner: Holle, Rolf (Prof. Dr.) und Mielck, Andreas (Dr., MPH), Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Inst. für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, sowie Peters, Annette (Prof. Dr.) und Döring, Angela, Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Inst. für Epidemiologie II; Förderung: Teilprojekt der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA-Projektvereinbarung Nr. 75/09)

TeenDIAB-Studie zur prospektiven Untersuchung von exogenen, endogenen und genetischen Risikofaktoren auf die Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes während der Pubertät

■ Projektleitung: Psychologische Aspekte: Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie. Gesamt: Ziegler, Anette-Gabriele (Prof. Dr.), Forschergruppe Diabetes der Technischen Universität München; Förderung: Kompetenznetz Diabetes mellitus, Bundesministerium für Bildung und Forschung

Originalpublikationen

Babitsch B, Gohl D, von Lengerke T. Re-visiting Andersen's Behavioral Model of Health Services Use: a systematic review of studies from 1998-2011. *Psychosoc Med*; 2012;9:Doc11

de Beaufort CE, Lange K, Swift PG, Aman J, Cameron F, Castano L, Dorchy H, Fisher LK, Hoey H, Kaprio E, Kocova M, Neu A, Njolstad PR, Phillip M, Schoenle E, Robert JJ, Urukami T, Vanelli M, Danne T, Barrett T, Chiarelli F, Aanstoot HJ, Mortensen HB, on behalf of the Hvidoere Study Group. Metabolic outcomes in young children with type 1 diabetes differ between treatment centers: the Hvidoere Study in Young Children 2009. *Pediatr Diabetes*; 2012;DOI: 10.1111/j.1399-5448.2012.00922.x

de Wit M, Winterdijk P, Aanstoot HJ, Anderson B, Danne T, Deeb L, Lange K, Nielsen AO, Skovlund S, Peyrot M, Snoek F, on behalf of the DAWN Youth Advisory Board. Assessing diabetes-related quality of life of youth with type 1 diabetes in routine clinical care: the MIND Youth Questionnaire (MY-Q). *Pediatr Diabetes*; 2012;13(8):638-646

Dehne L, Schneller T. Unterscheidung von Prophylaxe-Patienten hinsichtlich ihrer Motivierbarkeit und Mitarbeitsbereitschaft. *DZZ*; 2012;67(4):248-253

Ernst G, Hübner P. Intervallrehabilitation bei Diabetes mellitus: Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie zur Nachsorge in der medizinischen Rehabilitation. *Rehabilitation*; 2012;51(05):308-315

Jäger B, Schmid-Ott G, Ernst G, Dölle-Lange E, Sack M. Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zu Ich-Funktionen und zur Selbstregulationsfähigkeit (Hannover-Selbstregulations-Inventar, HSRI). *Fortschr Neurol Psychiatr*; 2012;80(6):336-343

Kordonouri O, Hartmann R, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Lange K, Danne T. Sensor augmented pump therapy from onset of type 1 diabetes: late follow-up results of the Pediatric Onset Study. *Pediatr Diabetes*; 2012;13(7):515-518

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*; 2012;7:S136-S142

Lange K. Individuelle Therapieziele bei Diabetes und Demenz. *Diabetologie*; 2012;8(2):136-138

Lange K. Therapieadhärenz bei Typ-1-Diabetes. *Diabetologie*; 2012;8(1):55-66

Lange K, Klotmann S, Sassmann H, Aschemeier B, Wintergerst E, Gerhardsson P, Kordonouri O, Szymowska A, Danne T, SWEET group. A pediatric diabetes toolbox for creating centres of reference. *Pediatr Diabetes*; 2012;13 Suppl 16:49-61

Martin D, Lange K, Sima A, Kownatka D, Skovlund S, Danne T, Robert JJ, SWEET group. Recommendations for age-appropriate education of children and adolescents with diabetes and their parents in the European Union. *Pediatr Diabetes*; 2012;13 Suppl 16:20-28

Neu A, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, Holl R W, Karges B, Kiess W, Knerr I, Kordonouri O, Lange K, Lepler R, Marg W, Näke A, Petersen M, Podeswik A, Stachow R, von Sengbusch S, Wagner V, Ziegler R, Holterhus P M. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Diabetologie und Stoffwechsel*; 2012;7(Suppl.2):S152-S162

Pomp S, Fleig L, Schwarzer R, Lippke S. Effects of a self-regulation intervention on exercise are moderated by depressive symptoms: a quasi-experimental study. *Int J Clin Health Psychol*; 2013;13(1):1-8

Pomp S, Fleig L, Schwarzer R, Lippke S. Depressive symptoms interfere with post-rehabilitation exercise: outcome expectancies and experience as mediators. *Psychol Health Med*; 2012;17(6):698-708

Pomp S, Keller S, Maddock JE. Associations of Depressive Symptoms With Health Behaviors, Stress, and Self-assessed Health Status in Hawai'i: A Population Study. *Asia Pac J Public Health*; 2012;DOI: 10.1177/1010539512448523

Sassmann H, DeHair M, Danne T, Lange K. Reducing stress and supporting positive relations in families of young children with type 1 diabetes: A randomized controlled study for evaluating the effects of the DELFIN parenting program. *BMC Pediatr*; 2012;12(1):152

Scherwath A, Schirmer L, Kruse M, Ernst G, Eder M, Dinkel A, Kunze S, Balck F, Bornhauser M, Ehninger G, Dolan K, Gramatzki M, Kolb HJ, Heussner P, Wilhelm H, Beelen DW, Schulz-Kindermann F, Zander AR, Koch U, Mehnert A. Cognitive functioning in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients and its medical correlates: a prospective multicenter study. *Psychooncology*; 2012;DOI: 10.1002/pon.3159

Stahl A, Strassburger K, Lange K, Bachle C, Holl RW, Giani G, Rosenbauer J. Health-Related Quality of Life Among German Youths With Early-Onset and Long-Duration Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*; 2012;35(8):1736-1742

Stehr MD, von Lengerke T. Buchbesprechung: Kröner-Herwig, B., Jäger, B. & Goebel, G. (2010). Tinnitus. Kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual. Weinheim: Beltz. *Z Klin Psychol Psychother*; 2011;40(4):298-299

von Lengerke T, Mielck A. Body weight dissatisfaction by socioeconomic status among obese, preobese and normal weight women and men: results of the cross-sectional KORA Augsburg S4 population survey. *BMC Public Health*; 2012;12(1):342

Winkler C, Raab J, Wehner C, Hillebrand K, Lange K, Ziegler AG. Ursachenforschung zum Typ-1-Diabetes bei Jugendlichen - Zwischenbilanz nach drei Jahren TEENDIAB-Studie. *Med Welt*; 2012;63(5):259-261

Wolfenstetter SB, Menn P, Holle R, Mielck A, Meisinger C, von Lengerke T. Body weight changes and outpatient medical care utilisation: Results of the MONICA/KORA cohorts S3/F3 and S4/F4. *Psychosoc Med*; 2012;9:Doc09

Übersichtsarbeiten

Stehr MD, von Lengerke T. Preventing weight gain through exercise and physical activity in the elderly: A systematic review. *Maturitas*; 2012;72(1):13-22

Buchbeiträge, Monografien

Lutze Bettina. Geistige Behinderung und Elternschaft: zwischen Mythen, elektronischen Babys und dem ganz behinderten Alltag. Saarbrücken: AV Akademikerverl, 2012. (Reihe Humanwissenschaften)

Schneller T. *Psychologie*. In: Roulet JF, Fath S, Zimmer S Lehrbuch Prophylaxeassistentin. 4. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2012. S. 155-176

von Lengerke T. Sozialpsychologische Grundlagen der Medizinischen Psychologie. In: Brähler E Grundlagen der medizinischen

Psychologie. Göttingen: Hogrefe, 2012. S. 285-316 (Enzyklopädie der Psychologie)

Abstracts

2012 wurden 28 Abstracts publiziert.

Promotionen

Krug, Nico (Dr. med.): Lebensqualität von Kindern mit Typ 1 Diabetes und psychische Belastungen ihrer Mütter bei einer sensorunterstützten Insulinpumpentherapie: Ergebnisse der pädiatrischen ONSET-Studie.

Wiczinski, Eileen (Dr. med.): Adipositas und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Moderiert soziale Unterstützung bestehende Zusammenhänge?

Stipendien

Enax, Sascha (cand. med.): Enax S, Rölver KM, Lange K. Jugendliche und junge Erwachsene mit Typ 1 Diabetes: Befinden, Belastungen und Behandlungszufriedenheit vor und nach der Transition. Reisestipendium der Deutschen Diabetes Gesellschaft.

Wehner, Christiane (cand. med.): Wehner C, Hillebrand K, Ziegler AG, Winkler C, Raab J, Bruckmeier N, Lange K. Welche Familien nehmen an der TEENDIAB-Studie zur prospektiven Verlaufsbeobachtung der Autoimmunität teil? Ängste, Belastungen und sozioökonomischer Status der Familien bei Studienbeginn. Reisestipendium der Deutschen Diabetes Gesellschaft.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lange, Karin (Prof. Dr.): Mitglied der (S3) Leitlinienkommission „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kinder und Jugendalter“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und Mitglied der Leitlinienkommission „Diabetes und Psychologie“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG); Mitglied im Steering Committee der Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes (weltweite Studie mit pädiatrischen Diabeteszentren aus 21 Ländern); 2. Vorsitzender der AG Pädiatrische Diabetologie und der AG Diabetes und Verhaltensmedizin in der DDG; Beiratsmitglied der AG Diabetologie DDG und der AG Diabetologische Technologie; Vorstand des Kompetenznetz Patientenschulung im Kindes- und Jugendalter (KompaS) e. V.; Vorsitzender des Ausschuss Fachpsychologie Diabetes DDG und Leiter des Ausbildungsgangs zum Psychodiabetologen RLP.

von Lengerke, Thomas (PD Dr.): Sprecher des Arbeitskreises „Sozialpsychologische Aspekte von Gesundheit und Krankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP); Mitglied des Vorstands (bis September 2012) und Sprecher der Arbeitsgruppe „Psychosoziale Einflüsse auf die Gesundheit“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie (DGMS); Editorial Board Mitglied von GMS Psycho-Social-Medicine; Subkoordinator des Wissenschaftlichen Netzwerks „Utilization of health-related services in Germany - theoretical approaches, methods and empirical results in medical sociology“ (NWIN, Leitung: Janßen, Christian, Prof. Dr., Hochschule München, Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Förderkennzeichen: JA 1849/1-1); Mitglied des Arbeitspakets „Arzt als Kommunikator“ des Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalogs Medizin (NKLK).

Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie

■ Direktor: Prof. Dr. Siegfried Geyer

Tel.: 0511/532-5579 • E-Mail: geyer.siegfried@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/med_soziologie.html

Forschungsprofil

Das zentrale Forschungsthema der Medizinischen Soziologie ist die Rolle sozialer Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten. Der in der Medizinischen Soziologie verankerte „Forschungsverbund Familiengesundheit“ führt Evaluationsstudien zur Effektivität von Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen durch und betreibt Grundlagenforschung zur Mutter- und Kindergesundheit.

Im Rahmen des Themenschwerpunktes „soziale Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten“ werden seit Ende der 1990er Jahre die Auswirkungen sozialstruktureller Merkmale auf chronische Krankheiten unter Verwendung Krankenkassendaten untersucht. Diese Studien wurden international publiziert und führten zu Kooperationen mit ausländischen Forscherinnen und Forschern.

Die Auswirkungen gesundheitlicher Beeinträchtigungen im Kindesalter auf Lebenschancen im Erwachsenenalter zielen auf die umgekehrte Wirkungsrichtung. In Zusammenarbeit mit der Abt. Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin wurde eine erste querschnittlich angelegte Studie zu dieser Thematik abgeschlossen, die nun durch eine seit 2008 durchgeführte und von der DFG geförderten Verlaufsstudie erweitert wird.

Neben sozialstrukturellen Faktoren werden die Auswirkungen chronischer und akuter Belastungen auf Ausbruch und Verlauf von Krankheiten untersucht. Die bisher vorliegenden Arbeiten beziehen sich auf Zusammenhänge zwischen belastenden Ereignissen und Mammakarzinom bzw. Herzinfarkt sowie auf die gesundheitlichen Konsequenzen lebensverändernder Ereignisse im Alter. Seit dem Jahr 2001 wird eine auf 10 Jahre angelegte Prospektivstudie zur Bedeutung sozialer Faktoren beim Verlauf von Mammakarzinom durchgeführt.

Im Rahmen des „Forschungsverbundes Familiengesundheit“ werden seit 1996 Evaluationsstudien in mutterspezifischen Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt. Den Schwerpunkt in den ersten Jahren bildeten Evaluationen der Struktur-, Prozess- und insbesondere der Ergebnisqualität der Einrichtungen. Im Jahr 2011 wurde begonnen, mit Krankenversicherungsdaten der AOK Niedersachsen die bisher auf Befragungsdaten basierenden Evaluationen durch Analysen des Inanspruchnahmeverhaltens zu erweitern. Die Ergebnisse werden zur Optimierung der Versorgungsangebote in der Rehabilitation verwendet. Ab 2004 liegt ein zweiter Fokus auf den wissenschaftlichen Analysen zur Frauen- und Kindergesundheit im Rahmen eines familienmedizinischen Ansatzes. Im Forschungsverbund werden über die Evaluation hinaus methodische Entwicklungsarbeiten durchgeführt.

Parallel zu den beiden Schwerpunkten werden themenbezogenen Forschungsmethoden entwickelt, sofern die in einem Projekt benötigten Verfahren nicht vorliegen oder noch nicht ausgereift sind. Dies bezieht sich auf kognitive Verfahren zur Testung von Fragebögen, auf die Entwicklung von Instrumenten sowie auf die Weiterentwicklung bereits existierender, aber nicht vollständig einsatzbereiter Verfahren (Bedford College Coping Inventory- COPI) sowie auf die Neuentwicklung von Instrumenten zur Erfassung des Wissens zu Brustkrebs sowie zu angeborenen Herzfehlern. Im Jahr 2011 wurde begonnen, die Studien zu gesundheitlichen Ungleichheiten bei Erkrankungen auf die Versorgungsforschung auszuweiten. Studien zum Thema werden sowohl innerhalb der Med. Soziologie als auch in Kooperation mit dem Inst. der Deutschen Zahnärzte durchgeführt.

Die Medizinische Soziologie ist über forschungsbezogene Kooperationen international vernetzt, insbesondere mit dem Center for Health Equity Studies (CHESS, Stockholm), der Fakultät für Soziologie der Universität Pamplona, der

Medizinischen Fakultät der Universität Catanzaro, der Abt. für Gesundheitsforschung der Universität Bern sowie mit der University of Massachusetts in Boston.

Forschungsprojekte

Evaluation von stationären Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen für Mütter und Kinder: Analysen mit Daten der AOK Niedersachsen

Im Frühjahr 2011 entstand das Forschungsvorhaben zur Bestimmung der Effektivität von Mutter-Kind-Maßnahmen auf der Grundlage von GKV-Daten; es wurde zwischen September 2011 und Juni 2012 in Zusammenarbeit mit der AOK Niedersachsen durchgeführt. Es wurde untersucht, ob Mutter-Kind-Maßnahmen in der Folge mit Veränderungen in der Inanspruchnahme medizinischer Dienste und Leistungen einhergehen.

Die bisher vorliegenden Studien zur Evaluation von Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen für Mütter (bzw. andere erziehungsberechtigte Personen) und Kinder basieren fast ausschließlich auf Befragungsdaten. In diesem Forschungsprojekt wurden erstmals Sekundärdatenanalysen durchgeführt. Die Grundlage bildeten Daten von AOK-Versicherten für den Zeitraum 2004-2010.

Die Untersuchungsgruppe beinhaltete 14'064 Mütter, die zwischen 2004 und 2010 mindestens eine Mutter-Kind- bzw. Mütter-Maßnahme durchlaufen haben. Das Diagnosespektrum reicht von Adipositas über Rückenschmerz bis zu Neurasthenie und depressiven Episoden (s. Abb. 1).

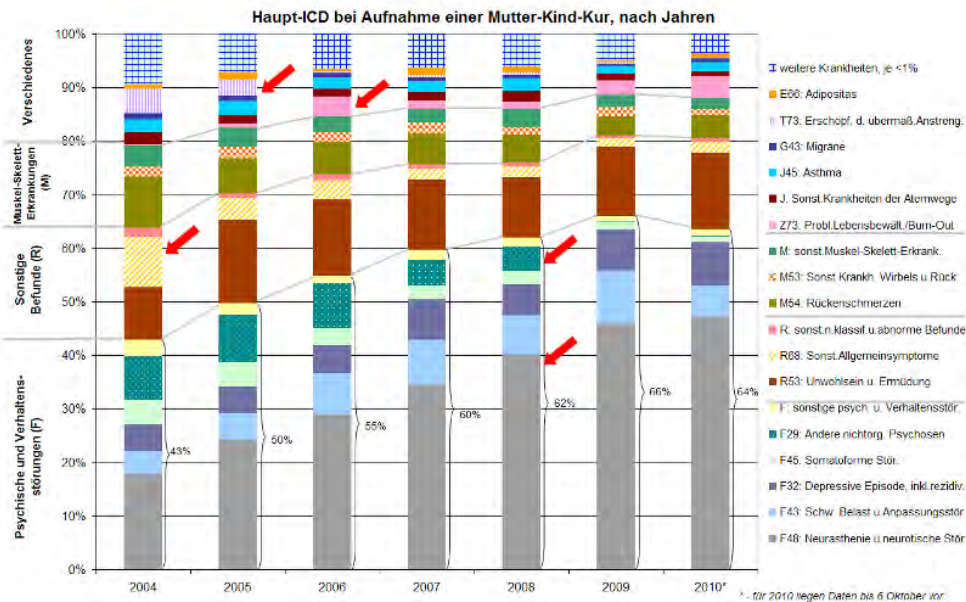


Abb. 1: Indikationen in den Mutter-Kind-Maßnahmen, nach Jahren, in % an allen Indikationen.

Zu Vergleichszwecken wurde eine Kontrollgruppe mit Frauen gebildet, die den Kurteilnehmerinnen nach Alter, Versichertenart, Beschäftigungsstatus und Qualifikation vergleichbar war (parallelierte Kontrollgruppe mit 43'869 Personen). Zur Beantwortung der Fragestellung wurden Inanspruchnahmen psychotherapeutischer Behandlungen sowie Häufigkeit, Dauer und Diagnosen von Arbeitsunfähigkeit und Verordnungsraten ausgewählter Arzneimittelgruppen analysiert.

Es zeigte sich deutlich, dass Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Maßnahmen eine belastete Gruppe darstellen und daher nicht ohne Grund eine Kur in Anspruch nehmen.

Mehr Kurteilnehmerinnen als Frauen aus der Kontrollgruppe nahmen psychotherapeutische Behandlungen in Anspruch (15% vs. 6% in der Kontrollgruppe), davon begann mehr als die Hälfte die Therapie aber erst nach der Teilnahme an einer Mutter-Kind-Maßnahme (8% von 15%). Dies kann durch den Erstkontakt mit einem Psychologen bzw. Psychotherapeuten während einer Mutter-Kind-Maßnahme erklärt werden. Somit kann die Mutter-Kind-Maßnahme als Zugangsweg in eine psycho-therapeutische Behandlung betrachtet werden. Im Hinblick auf Art und Dauer der Psycho-therapien wurden keine Unterschiede zwischen Kurteilnehmerinnen und der Kontrollgruppe festgestellt.

Der Anteil der Frauen, die im Beobachtungszeitraum eine Krankschreibung hatten, war bei den Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Maßnahmen höher als in der Kontrollgruppe (bspw. 59,9% vs. 52,4% im Jahr 2009). Auch die durchschnittliche auf ein Jahr standardisierte Dauer der Krankschreibung war bei den Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Maßnahmen höher (15,2 Tage vs. 12,9 Tage). Bei der Interpretation muss jedoch beachtet werden, dass bei Frauen der Kontrollgruppe keine Informationen zur Mutterschaft in den Daten enthalten sind; mit Kinderbetreuung verbundene Krankschreibungsroutinen sind daher seltener zu erwarten.

Vergleicht man die Dauer der Arbeitsunfähigkeit in der Untersuchungsgruppe vor und nach der Teilnahme an einer Mutter-Kind-Maßnahme, so kann in einer halbjährlichen vorher-nachher-Betrachtung ein Rückgang der durchschnittlichen Anzahl der Kranktage festgestellt werden (von 6,4 auf 5,3 Tage). Im gleichen Betrachtungszeitraum erhöhte sich der Anteil der Mütter, die sich krank-schreiben ließen (41% vor auf 45% nach der Kur). Interpretiert man den höheren Anteil der Krankschreibungen im Zusammenhang mit einer geringeren Dauer der Krankschreibung, kann ein möglicher Effekt der Verhaltensänderung im Sinne der erhöhten Aufmerksamkeit für das eigene Wohlbefinden als Folge der Teilnahme an einer Mutter-Kind-Maßnahme vermutet werden. Der Anspruch, in allen Lebensbereichen trotz der gesundheitlichen Beschwerden „funktionieren“ zu müssen, kann zur Chronifizierung von Krankheitssymptomen führen. Diese in Arbeitsunfähigkeitsdaten feststellbare Veränderung ist somit zu begrüßen, auch wenn in diesen Analysen keine alleinige Ursache in der Teilnahme an einer Mutter-Kind-Kur vermutet werden kann.

Insgesamt lässt sich eine Zunahme der Verordnungsraten für alle analysierten Arzneimittelgruppen unabhängig von der Zugehörigkeit zur Untersuchungs- oder Kontrollgruppe feststellen, die auch in Arzneiverordnungs-Reports dokumentiert wird (für ein Beispiel der Entwicklung der Verordnungsraten in de AOK-Daten s. Abb. 2). Der Anstieg der Verordnungsraten fiel für die Kurteilnehmerinnen bei Analgetika (2004 -> 2010: 17% -> 21%) und bei Psychopharmaka (10,2% -> 18,5%) stärker aus als in der Kontrollgruppe (14% -> 16% bzw. 7,9% -> 12,8%). Die Anzahl der Behandelten ging nach der Mutter-Kind-Maßnahme bei fast allen Medikamentengruppen zurück. Besonders erfreulich ist der Rückgang bei verschrei-bungs-pflichtigen Schmerzmitteln, die bei starken und chronischen Schmerzen verordnet werden, und ebenso bei Antihypertensiva, für die meist keine Verringerung der Verordnungsraten zu erwarten ist. Eine Analyse des Krankheits-spektrums vor und nach einer Mutter-Kind-Maßnahme kann weitere Erklärungen für die Entwicklung des Arzneimittelverbrauchs liefern.

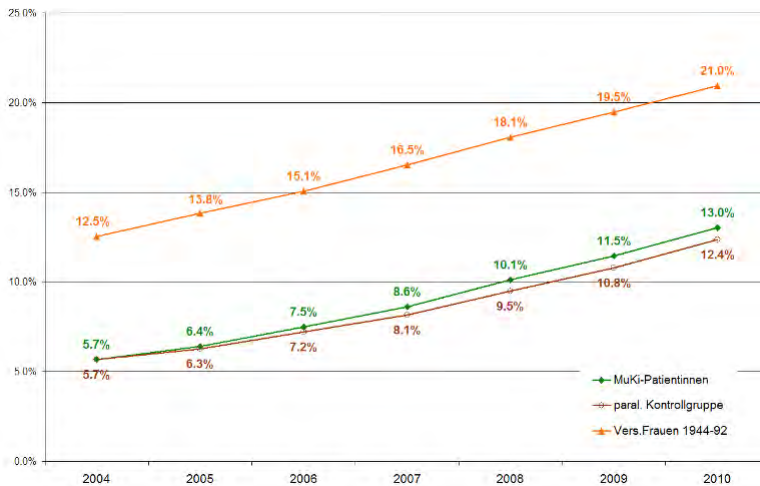


Abb. 2: Verordnungsraten (Anteil Personen mit mind. 1 eingelösten Verordnung) von Antihypertensivum (ATC-Gruppen C02, C03, C07, C08, C09) an Personen, die im jeweiligen Jahr versichert waren.

Die vorliegenden Ergebnisse können in einigen Bereichen eine Verbesserung der gesundheitlichen Situation bei Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Maßnahmen aufzeigen. Andere Bereiche, wie die antragspflichtige Psychotherapie, zeigten erhöhte Inanspruchnahmen nach der Teilnahme an der Kur. Dies wird von Vertretern der Mutter-Kind-Einrichtungen jedoch nicht als Verschlechterung des Gesundheitszustandes, sondern eher als Sensibilisierung für die frühzeitige Inanspruchnahme des Gesundheitssystems gedeutet, die eine Chronifizierung der Erkrankungen vorbeugen hilft. Eine ganzheitliche Betrachtung der gesundheitlichen Situation in Form der komplexeren Fallanalysen der Teilnehmerinnen von Mutter-Kind-Kuren, die aus der Verknüpfung mehrerer Datenquellen vorstellbar wären, könnten einen weiteren Beitrag zur Aufklärung der Frage nach der Effektivität der Mutter-Kind-Maßnahmen liefern.

Zurzeit wird ein Nachfolgeprojekt durchgeführt, das einen Vergleich der Inanspruchnahmedaten der Mütter, deren Antrag auf eine Mutter-Kind-Maßnahme abgelehnt wurde, mit den Kurteilnehmerinnenendaten zum Thema hat. Vorläufige Ergebnisse zeigen eine erhöhte Belastung der Mütter, deren Antrag auf eine Mutter-Kind-Maßnahme bewilligt wurde, im Hinblick auf die psychotherapeutische Behandlungen (15,2% vgl. mit 9,7% der Mütter, deren Antrag abgelehnt wurde). Auch beim Verbrauch von Psychopharmaka sind die Anteile der damit behandelten Personen unter Kurteilnehmerinnen vor der Antragstellung um 3% höher (14% vs. 11%). Vorläufige Berechnungen zeigen außerdem eine höhere Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage bei erwerbstätigen Antragstellerinnen nach der Ablehnung im Vergleich zu Kurteilnehmerinnen (22 vs. 15 Tage p.a.).

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried, Prof. Dr.; Kooperationspartner: Durchführung: Dipl.-Soz.-Wiss. Jelena Jaunzeme Dr. Jürgen Peter & Dr. Sveja Eberhard; AOK Niedersachsen; Förderung: Kooperation/ Förderung: AOK Niedersachsen, Träger des Forschungsverbunds Familienmedizin, Sozialministerium des Landes Niedersachsen

Weitere Forschungsprojekte

Die Bedeutung sozialer und psychischer Faktoren beim Verlauf des Mammakarzinoms. Eine Prospektivstudie mit Patientinnen nach Operation eines primären Mammakarzinoms (11. Jahr)

■ Projektleitung: Prof. Dr. Siegfried Geyer; Kooperationspartner: Prof. Dr. Dr. Mechthild Neises, Abt. Psychosomatik der MHH; Frauenklinik der MHH; Frauenklinik der Henriettenstiftung; Frauenklinik des Klinikums Nordstadt; Onkologische Praxen in der Region Hannover; Förderung: DFG (die ersten drei Jahre); LOM der Abt.

Forschungsverbund Familiengesundheit

■ Projektleitung: Otto, Friederike; Förderung: Träger der Mutter-Kind-Einrichtungen

Wie gehen Eltern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern mit der Krankheit ihrer Kinder um?

■ Projektleitung: Prof. Dr. Siegfried Geyer; Prof. Dr. Armin Wessel (Abt. Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin; verstorben); Kooperationspartner: Abt. Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der MHH; Förderung: DFG von 2008-2011, im Jahr 2012 wurden die Analysen der Daten fortgeführt und veröffentlicht.

Multizentrische Studie Belastungen und Ressourcen von Müttern und Vätern in Erziehungsverantwortung (BelRes-Studie)

■ Projektleitung: Otto, Friederike; Kooperationspartner: Kliniken/ Träger des Forschungsverbunds Familiengesundheit; Förderung: Mutter-/Vater-Kind-Kliniken.

Evaluation der Adipositasbehandlung in Mutter-Kind-Kliniken mit dem interdisziplinären Testsystem AD-EVA

■ Projektleitung: Otto, Friederike; Kooperationspartner: Mutter-Kind-Kliniken; Förderung: Mutter-Kind-Kliniken, Deutsche BKK, Taunus BKK

Originalpublikationen

Geyer S. Soziale Ungleichheiten in der onkologischen Versorgung?: Wie gewährleisten wir Zugang und Versorgung für alle? *Onkologie*; 2012;18(2):151-155

Geyer S, Micheels W. Changes in problem-based and routine-based healthcare attendance: A comparison of three national dental health surveys. *Community Dent Oral Epidemiol*; 2012;40(5):459-467

Micheels W, Geyer S. Nachfragemuster von GKV- und PKV-Versicherten nach zahnärztlicher Untersuchung. *DZZ*; 2012;67(12):773-776

Otto F. Effekte stationärer Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen für Mütter und Kinder - Eine kontrollierte Vergleichsstudie. *Rehabilitation*; DOI: 10.1055/s-0032-1308967

Sperlich S, Arnhold-Kerri S, Siegrist J, Geyer S. The mismatch between high effort and low reward in household and family work predicts impaired health among mothers. *Eur J Public Health*; 2012;DOI: 10.1093/eurpub/cks134

Sperlich S, Peter R, Geyer S. Applying the effort-reward imbalance model to household and family work: a population-based study of German mothers. *BMC Public Health*; 2012;12:2458-12-12

Buchbeiträge, Monografien

Geyer S. Qualitätssicherung und Nachwuchsförderung. In: Kohler A, Österreichische Qualitätssicherungsagentur Braucht Forschung Qualitätsmanagement? Beiträge zur 6. AQA-Jahrestagung am 6. Oktober 2011. Wien: Facultas, 2012. S. 77-84

Geyer S, Abel T. Sozialwissenschaften. In: Egger M, Razum O Public

Health: Sozial- und Präventivmedizin kompakt. Berlin u.a.: De Gruyter, 2012. S. 78-86 (De Gruyter: Studium)

Geyer S, Siegrist J. Sozialwissenschaftliche Methoden in den Gesundheitswissenschaften. In: Hurrelmann K, Razum O Handbuch Gesundheitswissenschaften. 5., voll. überarb. Aufl. Weinheim u.a.: Beltz Juventa, 2012. S. 343-374

von dem Knesebeck O, Geyer S. Chronische und akute psychosoziale Belastungen. In: Brähler E, Strauß B Grundlagen der Medizinischen Psychologie. 1. Aufl. Göttingen: Hogrefe Verlag, 2012. S. 356-375 (Enzyklopädie der Psychologie; 1)

Abstracts

2012 wurden 6 Abstracts publiziert.

Promotionen

Bramsemann, Christina (Dr. med.): Gesundheitliche Beschwerden und psychosoziale Belastungen von Müttern mit Migrationshintergrund: eine vergleichende Analyse der Daten von Müttern mit und ohne Migrationshintergrund im Kontext der Beantragung einer stationären Mutter-Kind-Maßnahme.

Steinhilper, Lisa Johanna (Dr. med.): Veränderungen gesundheitsbezogener Lebensstile nach Mammakarzinomoperation.

Master

Maina Mercy Nyambura (M. PH): An analysis of the role of perceived stress and stress-related coping strategies in explaining smoking rates among single mothers in Germany.

Stipendien

Serap B.Kurt: Stipendium der Hans-Böckler-Stiftung für ein Dissertationsprojekt zur Pflege von an Demenz erkrankten türkischen Männern und Frauen in der Region Hannover.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Geyer, Siegfried (Prof. Dr.): Mitglied des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie; Mitglied des Executive Editorial Board der Zeitschrift "Social Theory and Health"; Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Normalverfahren), die Stiftung Deutsche Krebshilfe sowie der Agence Nationale de Recherche (Frankreich); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des „Centro di Ricerca Interdipartimentale sui Sistemi Sanitari e le Politiche di Welfare“ der Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro/ Italien.

Prof. Dr. Siegfried Geyer (verantwortlich), Dipl.- Soz. Anja Löbel, Dipl.-Sow.-Wiss. Jelena Jaunzeme: Die Medizinische Soziologie richtete im August 2012 den gemeinsamen Kongress der European Society of Health and Medical Sociology und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie aus.

Institut für Biometrie

■ Direktor: Prof. Dr. Armin Koch

Tel.: 0511/532-4419 • E-Mail: koch.armin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/Biometrie.html

Forschungsprofil

Das Institut für Biometrie deckt alle Bereiche der biometrischen Begleitung von Planung, Durchführung, Auswertung, Interpretation und Publikation von wissenschaftlichen Arbeiten in der Medizin ab. Durch die biometrische Betreuung von rund 300 Doktorarbeiten und wissenschaftlichen Projekten der Studenten und Forscher der Hochschule leistet das Institut einen Beitrag dazu, dass Forschungsprojekte mit geeigneten statistischen Modellen bearbeitet und methodisch korrekt publiziert werden. Dabei führt die Auswahl geeigneter statistischer Verfahren und die Arbeit an optimalen Versuchsdesigns häufig zu eigenständigen wissenschaftlichen Fragestellungen in der Biometrie.

Arbeitsschwerpunkt des Instituts ist die Methodik klinischer Studien: Im Rahmen der translationalen Forschungsschwerpunkte der Hochschule, im klinischen Studienzentrum HCTC und dem integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantationsmedizin (IFB-Tx) unterstützt das Institut die Protokollentwicklung für alle Arten von klinischen Studien.

Zwei klinische Studien des IFB-Tx mit Förderung durch BMBF/ DFG rekrutieren. In Kooperation mit der Stiftung CAP-NETZ wird nun eine weitere randomisierte Arzneimittelstudie nach Klärung der Logistik mit der Patientenrekrutierung beginnen.

Die ersten Studien treten in die Auswertungsphase ein, so dass nun klinische Studien in allen Phasen der Umsetzung im Institut betreut werden.

Obgleich die Medizinische Hochschule eines der größten Transplantationszentren ist, ist die Anzahl der für Fragen der Therapieforschung zur Verfügung stehenden Patienten aus Sicht der Statistik klein. Optimale Versuchsplanung ist damit Gebot und die an sich allgemeingültigen Methoden zum Erkenntnisgewinn müssen angepasst oder doch zumindest kritisch hinterfragt werden. Die methodischen Besonderheiten von Diagnosestudien und die kritische Bewertung von Methoden zur Entscheidungsfindung auf der Basis von Meta-Analysen und Subgruppenanalysen von randomisierten klinischen Studien, sind weitere thematische Schwerpunkte.

Das Institut beteiligt sich an der durch das klinische Studienzentrum organisierten Lehre für Studienassistenten, Prüfärzte, und Studienleiter, entwickelt aber auch ein Lehrangebot für die anderen Bereiche der Medizinischen Hochschule, wie z.B. das Qualifikationsprogramm für die Mitarbeiter der MHH, die MTA-Schule und eine biometrische Beteiligung am Masterstudiengang Medizininformatik des Peter L. Reichertz Instituts in Braunschweig.

Weitere Forschungsprojekte

„Dobutamine for NEOnatal CIRCuatory failure defined by novel biomarkers (NEO-CIRC)“: Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Frömke, Cornelia (Dr.) (bis August 2012); Ziert, Yvonne (MPH, Dipl. Soz. wiss.) (ab November 2012); Biertz, Frank; Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof.), MHH, Perinatal Neuroepidemiology; Rabe, Heike (PD Dr.), Lead for Research, Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, GB; Förderung: FP7/EU

Eine multizentrische, randomisierte, offene Studie zur Steuerung der Immunsuppression und der antiviralen Therapie durch die zusätzliche Messung Virus- (DMV, ADV, HSV) spezifischer T-Zellen ergänzend zu der Talspiegelbestimmung der Immunsuppressiva bei pädiatrischen

Nierentransplantatempfängern. Eine explorative Studie: Biometrie

■ Projektleitung: Frömke, Cornelia (Dr., bis August 2012); Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pape, Lars (Prof. Dr.); Ahlenstiel, Thure (Dr.), MHH, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: IFB-Tx

Prospektive randomisierte Studie zur Analyse der Wirkung von 100% reinem normobarem Sauerstoff zur Behandlung des postoperativen Pneumocephalus nach neurochirurgischen Eingriffen in halbsitzender Position: Biometrie

■ Projektleitung: Großhennig, Anika (Dr.), Biertz, Frank; Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Krauss, Joachim (Prof. Dr.), Hong, Bujung (Dr.), Hermann, Elvis J. (Dr.), Nakamura, Makoto (PD Dr.), MHH, Klinik für Neurochirurgie; Förderung: Institut für Biometrie

Versorgung von Demenzpatienten - eine Analyse von Routinedaten: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Glaeske, Gerd (Prof. Dr.), Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik, Abt. Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung; Förderung: Jackstädt Stiftung

Entwicklung eines medikationsbezogenen Chronic Disease Scores (Med-CDS): Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Mitarbeiter: Prokein, Jana (Dipl.-Biomath.); Kooperationspartner: Haefeli, Walter E. (Prof. Dr.), Universität Heidelberg, Abt. Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie; Förderung: BMBF

A phase II study to evaluate the immunogenicity, safety and tolerability of a seasonal influenza vaccine including H1N1 in immunocompromised adults who have undergone solid organ transplantation and in age-matched healthy volunteers (Fluad TX): Biometrie

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.); Großhennig, Anika (Dr.); Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wursthorn, Karsten (Dr.); Manns, Michael (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: IFB-Tx

Einfluss systemischer Manifestationen und Komorbiditäten auf den klinischen Zustand und Verlauf bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Teilprojekt 1 des Verbundes COSYCONET: Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.); Biertz, Frank; Adaskina, Nina (BA Med. Dok.); Fischer, Ronald (Dipl.-Ing. (FH)); Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), MHH, Pneumologie; Vogelmeier, Claus (Prof.), Universität Marburg für das Kompetenznetz ASCONET; Förderung: BMBF

Einfluss von Anästhesie- und Analgesieverfahren auf das subjektive Befinden nach elektiver Knieendoprothesenimplantation - eine randomisierte Pilotstudie: Biometrie

■ Projektleitung: Schneider, Michael (Dr.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Przemec, Michael (PD Dr.), Fey, Barbara, Diakoniekrankenhaus Annastift, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin; Förderung: Institut für Biometrie

Einsatz von Vibrationstraining in der Betriebsfitness: Biometrie

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Großhennig, Anika (Dr.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Förderung: Institut für Biometrie

Effects of Exercise and Cognitive Behavioural Therapy on Pain Perception and Related Biomediators in Fibromyalgia (A Pilot Study): Biometrie

■ Projektleitung: Framke, Theodor (Dipl.-Stat.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Rehabilitationsmedizin; Förderung: Institut für Biometrie

Randomized, Multi-centre, Phase II Trial to compare the Event-Free Survival of Clofarabine/ Ara-C (CIARA) of FLARSA Treatment in Patients with High Risk AML or Advanced MDS scheduled for Allogenic Stem Cell Transplantation: Biometrische Betreuung

■ Projektleitung: Großhennig, Anika (Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Buchholz, Sabrina (Dr.), MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzellentransplantation; Förderung: IFB-Tx, Institut für Biometrie

Endothelial function and microinflammation are positively affected by local anti-infective periodontal therapy in children and adults suffering from gingivitis or periodontitis after renal transplantation: Biometrie

■ Projektleitung: Framke, Theodor (Dipl.-Stat.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kayser, Daniel (Dr.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: Förderung: IFB-Tx

Compliance von Kindern und Jugendlichen mit Cystischer Fibrose bezüglich unterschiedlicher Feuchtinhalationen: Biometrie

■ Projektleitung: Framke, Theodor (Dipl.-Stat.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Junge, Sibylle (Dr.), MHH, Klinik für Pädiatrische Pneumologie; Förderung: Institut für Biometrie

Kompetenznetz Degenerative Demenzen: Früherkennung, natürlicher Verlauf und Versorgungsaufwand der degenerativen Demenz in der hausärztlichen Versorgung: IT-Management und Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Prokein, Jana (Dipl.-Biomath.), Steinmann, Susanne (Dipl.-Dok. (FH)); Kooperationspartner: Sprecher des Kompetenznetzes: Wolfgang Maier (Prof. Dr.) Universität Bonn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Förderung: BMBF

Komorbidität und Multimorbidität in der hausärztlichen Versorgung: IT-Management und Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Mitarbeiter: Mamone, Silke (BA Med. Dok.), Oey, Anke (BA Med. Dok.), Prokein, Jana (Dipl.-Biomath.); Kooperationspartner: Scherer, Martin (Prof. Dr.), UKE Hamburg, Institut für Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

Verbesserung der medizinischen Versorgung multimorbider Patienten mithilfe des Chronic Care Modells - Cluster-randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie: IT Management und Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Mitarbeiter: Mamone, Silke (BA Med. Dok.), Oey, Anke (BA Med. Dok.), Prokein, Jana (Dipl.-Biomath.); Kooperationspartner: Kaduszkiewicz, Hanna (Dr.), UKE Hamburg, Institut für Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

Simvastatin bei leichter kognitiver Störung: Eine multizentrische randomisierte kontrollierte klinische Studie: IT Management und Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Mitarbeiter: Moor, Lilia (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Heuser, Isabella (Prof. Dr.), Charité Berlin, Klinik u. Hochschulambulanz f. Psychiatrie u. Psychotherapie; Förderung: BMBF

The efficacy of a combination regimen in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease: Eine multizentrische randomisierte kontrollierte klinische Studie: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Heuser, Isabella (Prof. Dr.), Charité Berlin, Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie u. Psychotherapie; Förderung: BMBF

Randomisierte multizentrische Doppelblindungsstudie der Phase III bei Patienten nach Nierentransplantation mit einer akuten zellulären Rejektion im Nierentransplantat nach Banff-Kriterien (Grad IA/IB) oder Banff Borderline Rejektion mit simultanem Kreatininanstieg (< 20% über Baseline Kreatinin) und histologischem Nachweis eines Infiltrates mit CD20-positiven Lymphozyten zum Nachweis der Überlegenheit einer Therapie mit Steroidboli plus Rituximab/MabThera im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Steroidboli bezüglich der Nierenfunktion nach einem Jahr: Biometrie

■ Projektleitung: Großhennig, Anika (Dr.), Wenzel, Daniela (M.Sc. Math.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schiffer, Lena (Dr.), Haller, Hermann (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Nephrologie; Förderung: BMBF

Nicht-invasive Diagnose der akuten Rejektion bei Nierentransplantatempfängern mittels Massenspektrometrie in Urinproben - eine multizentrische Phase III Diagnose-Studie: Biometrie

■ Projektleitung: Müller-Heine (Dipl.-Stat.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr.), MHH,; Förderung: DFG

Neonatal Estimation Of Brain Risk And Identification of Neuroprotectants (NEOBRAIN): Entwicklung electronic data capturing-System, Datamanagement

■ Projektleitung: Biertz, Frank; Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof. Dr.) MHH, Perinatale Infektionsepidemiologie; Förderung: Institut für Biometrie

Betreuung zweier EKG-Aufnahmesysteme in der Kardiologie der MHH durch a) Anpassung der bestehenden Software (z.B. Umstellung des Datenformats von SCP Version1.3 auf 2.2), b) Beratung und Support bei Problemen (z.B. Einrichten/ Konfigurieren eines Ersatzrechners) und c) wöchentliches Backup der aufgenommenen Daten sowie Kontrolle der Log-Dateien

■ Projektleitung: Fischer, Ronald (Dipl.-Ing. (FH)); Kooperationspartner: Lippolt, Peter (Dr.), MHH, Kardiologie; Förderung: Institut für Biometrie

Beratung und Umsetzung eines Wellenerkennungs-Algorithmus für variable Anzahlen von EKG-Kanälen und unterschiedlichen Daten - Qualitäten im Rahmen von klinischen Medikamentenstudien

■ Projektleitung: Fischer, Ronald (Dipl.-Ing. (FH)); Kooperationspartner: Khawaya, A. (Dr.), Biosigna-Institut München; Förderung: Khawaya, A. (Dr.), Biosigna-Institut München

Verbundprojekt Depression im Alter: Versorgungsbedarf, Inanspruchnahme, Gesundheitsleistungen und Kosten: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Mitarbeiter: Steinmann, Susanne (Dipl.-Dok. (FH)); Moor, Lilia (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Riedel-Heller, Steffi (Prof. Dr.), Universität Leipzig Institut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Public Health (ISAP); Förderung: BMBF

Pharmakovigilanz bei gerontopsychiatrischen Patienten: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Bleich, Stefan (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Förderung: BfArM

Acute kidney injury (AKI) nach Herz- und Lungen Transplantation an der MHH: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Mitarbeiter: Moor, Lilia (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Güler, Faikah (Prof. Dr.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen; Förderung: Nephrologie

Acute kidney injury (AKI) nach kardiochirurgischen Eingriffen an der MHH: Biometrie

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Mitarbeiter: Moor, Lilia (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Güler, Faikah (Prof. Dr.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen; Förderung: Nephrologie

Prohearing Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial on ACEMg mediated hearing preservation in cochlear implant patients receiving different electrode lengths: Biometrie

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Scheper, Verena (Dr.), Lenarz, Thomas (Prof. Dr.), MHH, HNO-Klinik; Förderung: EU

Knie-REHA Effektivität rehabilitativer Therapieverfahren nach primärer Knie TEP-Implantation - Eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, 4-armige Studie (Knie-REHA): Biometrie

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schwarzer, Thomas; Orthopädie der Klinik Niedersachsen; Windhagen, Henning (Prof. Dr.); MHH, Orthopädische Klinik im Annastift; Förderung: Institut für Biometrie

BE-RELACS Biomarkers Explaining Induction of Alloimmunity and RElevance of ACute Rejections - A randomized, open label, single centre, biomarker trial (Be-RELACS): Biometrie

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Blume, Cornelia (PD), Haller, Hermann (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Nephrologie; Förderung: Nephrologie, MHH

Prospektive, aktiv-kontrollierte, randomisierte, multizentrische, Beobachter-blinde Phase IV Therapiestudie zum Vergleich Tapentadol (Palexia®) und Oxycodon/Naloxon (Targin®) oral zur postoperativen Schmerztherapie nach unfallchirurgischen Eingriffen hinsichtlich Qualität der Analgesie und Inzidenz von Opiat-bedingten Nebenwirkungen (PALEXIA): Biometrie

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Haeseler, Gertrud (Prof. Dr.), Katholisches Klinikum Ruhrgebiet Nord GmbH, Kliniken für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie; Förderung: KKRN Katholisches Klinikum Ruhrgebiet Nord GmbH

A randomized phase II trial comparing pazopanib with doxorubicin as first line treatment in elderly patients with metastatic or advanced soft tissue sarcoma (EPAZ): Biometrie

■ Projektleitung: Müller-Heine, Annika (Dipl.-Stat.), Koch, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grünwald, Viktor (PD); MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Förderung: Institut für Biometrie

Originalpublikationen

Altiner A, Schafer I, Mellert C, Löffler C, Mortsiefer A, Ernst A, Stolzenbach CO, Wiese B, Scherer M, van den Bussche H, Kaduszkiewicz H. Activating GENEral practitioners dialogue with patients on their Agenda (MultiCare AGENDA) study protocol for a cluster randomized controlled trial. *BMC Fam Pract*; 2012;13(1):118

Andruszkow H, Frink M, Frömke C, Matityahu A, Zeckey C, Mommsen P, Surtardjo S, Krettek C, Hildebrand F. Tip apex distance, hip screw placement, and neck shaft angle as potential risk factors for cut-out failure of hip screws after surgical treatment of intertrochanteric fractures. *Int Orthop*; 2012;36(11):2347-2354

Atschekzei F, Hennenlotter J, Jänisch S, Grosshennig A, Tränkenschuh W, Waalkes S, Peters I, Dörk T, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. SFRP1 CpG island methylation locus is associated with renal cell cancer susceptibility and disease recurrence. *Epigenetics*; 2012;7(5):447-457

Badorrek P, Dick M, Emmert L, Schaumann F, Koch W, Hecker H, Murdoch R, Hohlfeld JM, Krug N. Pollen starch granules in bronchial inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2012;109(3):208-214.e6

Berkoldt L, V Kaisenberg C, Hillemanns P, Vaske B, Schmidt P. Analysis of the impact of PAPP-A, free beta-hCG and nuchal translucency thickness on the advanced first trimester screening. *Arch Gynecol Obstet*; 2013;287(3):413-420

Eggers H, Steffens S, Grosshennig A, Becker JU, Hennenlotter J, Stenzl A, Merseburger AS, Kuczyk MA, Serth J. Prognostic and diagnostic relevance of hypermethylated in cancer 1 (HIC1) CpG island methylation in renal cell carcinoma. *Int J Oncol*; 2012;40(5):1650-1658

Eisele M, Zimmermann T, Köhler M, Wiese B, Hesel K, Tebarth F, Weeg D, Olbrich J, Pentzek M, Fuchs A, Weyerer S, Werle J, Leicht H, König HH, Luppä M, Riedel-Heller S, Maier W, Scherer M, AgeCoDe Study Group. Influence of social support on cognitive change and mortality in old age: results from the prospective multicentre cohort study AgeCoDe. *BMC Geriatr*; 2012;12:9-2318-12-9

Frömke C, Hothorn LA, Sczesny F, Onken J, Schneider M. Analytical method transfer: Improving interpretability with ratio-based statistical approaches. *J Pharm Biomed Anal*; 2013;74:186-193

- Heser K, Tebarth F, Wiese B, Eisele M, Bickel H, Kohler M, Mosch E, Weyerer S, Werle J, König HH, Leicht H, Pentzek M, Fuchs A, Riedel-Heller SG, Luppá M, Prokein J, Scherer M, Maier W, Wagner M. Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Psychol Med*; 2012;1-14
- Hueper K, Zapf A, Skrok J, Pinheiro A, Goldstein TA, Zheng J, Zimmerman SL, Kamel IR, Abraham R, Wacker F, Bluemke DA, Abraham T, Vogel-Claussen J. In Hypertrophic Cardiomyopathy Reduction of Relative Resting Myocardial Blood Flow Is Related to Late Enhancement, T2-Signal and LV Wall Thickness. *PLoS One*; 2012;7(7):e41974
- Jack T, Boehne M, Brent BE, Hoy L, Köditz H, Wessel A, Sasse M. In-line filtration reduces severe complications and length of stay on pediatric intensive care unit: a prospective, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*; 2012;38(6):1008-1016
- Jokuszies A, Radtke C, Herold C, Vaske B, Vogt P. A survey of anticoagulation practice among German speaking microsurgeons - Perioperative management of anticoagulant therapy in free flap surgery. *GMS Ger Plast Reconstr Aesthet Surg*; 2012;2:Doc03
- Junius-Walker U, Wrede J, Schleef T, Diederichs-Egidi H, Wiese B, Hummers-Pradier E, Dierks ML. What is important, what needs treating? How GPs perceive older patients' multiple health problems: a mixed method research study. *BMC Res Notes*; 2012;5:443-0500-5-443
- Junius-Walker U, Wrede J, Voigt I, Hofmann W, Wiese B, Hummers-Pradier E, Dierks ML. Impact of a priority-setting consultation on doctor-patient agreement after a geriatric assessment: cluster randomised controlled trial in German general practices. *Qual Prim Care*; 2012;20(5):321-334
- Knüppel M, Kubicka S, Vogel A, Malek NP, Schneider M, Papendorf F, Greten T, Wedemeyer J, Schneider A. Combination of conservative and interventional therapy strategies for intra- and extrahepatic cholangiocellular carcinoma: a retrospective survival analysis. *Gastroenterol Res Pract*; 2012;2012:190708
- Köhler M, Kliegel M, Kaduszkiewicz H, Bachmann C, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Weyerer S, Werle J, Fuchs A, Pentzek M, Leicht H, König HH, Luppá M, Riedel-Heller S, Jessen F, Maier W, Scherer M, Wagner M, Ageing Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe) study group. Effect of cardiovascular and metabolic disease on cognitive test performance and cognitive change in older adults. *J Am Geriatr Soc*; 2012;60(7):1286-1291
- Koller D, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Eisele M, Wiese B, Glaeske G, Hoffmann F. Survival in patients with incident dementia compared with a control group: a five-year follow-up. *Int Psychogeriatr*; 2012;24(9):1522-1530
- Körner S, Kollwe K, Ilsemann J, Müller-Heine A, Dengler R, Krampfl K, Petri S. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Eur J Neurol*; 2013;20(4):647-654
- Körner S, Siniawski M, Kollwe K, Rath KJ, Krampfl K, Zapf A, Dengler R, Petri S. Speech therapy and communication device: Impact on quality of life and mood in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*; 2013;14(1):20-25
- Krämer S, Meyer H, O'Loughlin PF, Vaske B, Krettek C, Gaulke R. The incidence of ulnocarpal complaints after distal radial fracture in relation to the fracture of the ulnar styloid. *J Hand Surg Eur Vol*; 2012;DOI: 10.1177/1753193412469582
- Kuhnert R, Schlaud M, Hecker H. Evaluation strategies for case series: Is Cox regression an alternative to the self controlled case series method for terminal events? *ASTA Advances in Statistical Analysis*; 2012;96(4):467-492
- Kuhnert R, Schlaud M, Poethko-Müller C, Vennemann M, Fleming P, Blair PS, Mitchell E, Thompson J, Hecker H. Reanalyses of case-control studies examining the temporal association between sudden infant death syndrome and vaccination. *Vaccine*; 2012;30(13):2349-2356
- Luck T, Luppá M, Wiese B, Maier W, van den Bussche H, Eisele M, Jessen F, Weeg D, Weyerer S, Pentzek M, Leicht H, Koehler M, Tebarth F, Olbrich J, Eiffelaender-Gorfer S, Fuchs A, König HH, Riedel-Heller SG, AgeCoDe Study Group. Prediction of incident dementia: impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment-results from the German study on ageing, cognition, and dementia in primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry*; 2012;20(11):943-954
- Luppá M, Riedel-Heller SG, Stein J, Leicht H, König HH, van den Bussche H, Maier W, Scherer M, Bickel H, Mösch E, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Eisele M, Jessen F, Tebarth F, Wiese B, Weyerer S, AgeCoDe study group. Predictors of Institutionalisation in incident dementia-results of the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe study). *Dement Geriatr Cogn Disord*; 2012;33(4):282-288
- Luppá M, Sikorski C, Luck T, Ehreke L, Konnopka A, Wiese B, Weyerer S, König HH, Riedel-Heller SG. Age- and gender-specific prevalence of depression in latest-life-systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*; 2012;136(3):212-221
- May M, Mand P, Biertz F, Hummers-Pradier E, Kruschinski C. A survey to assess family physicians' motivation to teach undergraduates in their practices. *PLoS One*; 2012;7(9):e45846
- Mederacke I, Yurdaydin C, Grosshennig A, Erhardt A, Cakaloglu Y, Yalcin K, Gurel S, Zeuzem S, Zachou K, Chatzikyriakou C, Bozkaya H, Dalekos GN, Manns MP, Wedemeyer H, Hep-Net/International Delta Hepatitis Study Group. Renal function during treatment with adefovir plus peginterferon alfa-2a vs either drug alone in hepatitis B/D co-infection. *J Viral Hepat*; 2012;19(6):387-395
- Pape L, Ahlenstiel T, Werner CD, Zapf A. Development and validation of a new statistical model for prognosis of long-term graft function after pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*; 2013;28(3):499-505

- Peters I, Eggers H, Atschekzei F, Hennenlotter J, Waalkes S, Tränkschuh W, Grosshennig A, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. GATA5 CpG island methylation in renal cell cancer: a potential biomarker for metastasis and disease progression. *BJU Int*; 2012;110(2 Pt B):E144-52
- Rababah M, Worthmann H, Deb M, Tryc AB, Ma YT, El Bendary OM, Hecker H, Goldbecker A, Heeren M, Brand K, Weissenborn K, Lichtinghagen R. Anticoagulants affect matrix metalloproteinase 9 levels in blood samples of stroke patients and healthy controls. *Clin Biochem*; 2012;45(6):483-489
- Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NC, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev*; 2012;21(5):460-466
- Reifenrath H, Wacker FK, Alten T, Müller-Heine A, Tecklenburg A. Analyse der Arbeitsabläufe eines radiologischen Zentrums mittels Multimoment-Häufigkeits-Studie: Methodische Grundlagen. *Röfo*; 2012;184(12):1110-1117
- Rodt T, Luepke M, Boehm C, Hueper K, Halter R, Glage S, Hoy L, Wacker F, Borlak J, von Falck C. Combined Micro-PET/Micro-CT Imaging of Lung Tumours in SPC-raf and SPC-myc Transgenic Mice. *PLoS One*; 2012;7(9):e44427
- Rodt T, von Falck C, Dettmer S, Hueper K, Halter R, Hoy L, Luepke M, Borlak J, Wacker F. Lung tumour growth kinetics in SPC-c-Raf-1-BB transgenic mice assessed by longitudinal in-vivo micro-CT quantification. *J Exp Clin Cancer Res*; 2012;31:15
- Schäfer I, Hansen H, Schön G, Höfels S, Altiner A, Dahlhaus A, Gensichen J, Riedel-Heller S, Weyerer S, Blank WA, König HH, von dem Knesebeck O, Wegscheider K, Scherer M, van den Bussche H, Wiese B. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the multicare cohort study. *BMC Health Serv Res*; 2012;12:89-6963-12-89
- Schiffer L, Schiffer M, Merkel S, Schwarz A, Mengel M, Jürgens C, Schroeder C, Zoerner AA, Püllmann K, Bröcker V, Becker JU, Dämmrich ME, Träder J, Grosshennig A, Biertz F, Haller H, Koch A, Gwinner W. Rationale and design of the RIACT-study: a multi-center placebo controlled double blind study to test the efficacy of Rltuximab in Acute Cellular tubulointerstitial rejection with B-cell infiltrates in renal Transplant patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*; 2012;13(1):199
- Schirin-Sokhan R, Winograd R, Roderburg C, Bubenzer J, do ONC, Guggenberger D, Hecker H, Trautwein C, Tischendorf JJ. Response evaluation of chemotherapy in metastatic colorectal cancer by contrast enhanced ultrasound. *World J Gastroenterol*; 2012;18(6):541-545
- Schmidt P, Hörmansdorfer C, Vaske B, Hillemanns P, Scharf A. Aneuploidy screening during pregnancy by a three-dimensional Advanced First Trimester Screening model: Description of the AFS-3D algorithm. *Prenat Diagn*; 2012;32(2):154-159
- Schneider M, Frömke C, Menold E, Bärtsch P. Evaluation der universitären sportmedizinischen Einrichtungen in Deutschland. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*; 2012;63(2):46-52
- Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Grohennig A, Hussein K, Baumann U, Pape L, Schubert S, Wingen AM, Jack T, Koch A, Klein C, Maecker-Kolhoff B. Characteristics of Early and Late PTLD Development in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*; 2013;95(1):240-246
- Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Bröcker V, Rieck D, Framke T, Raggub L, Haller H. Factors influencing viral clearing and renal function during polyomavirus BK-associated nephropathy after renal transplantation. *Transplantation*; 2012;94(4):396-402
- Steiert A, Reimers K, Burke W, Zapf A, Vogt P. Covalent vectored binding of functional proteins by bifunctional crosslinking at silicone interfaces. *J Biomed Mater Res A*; 2012;100(5):1248-1255
- Stein J, Luppä M, Luck T, Maier W, Wagner M, Daerr M, van den Bussche H, Zimmermann T, Köhler M, Bickel H, Mösch E, Weyerer S, Kaufeler T, Pentzek M, Wiese B, Wolny A, König HH, Riedel-Heller SG. The assessment of changes in cognitive functioning: age-, education-, and gender-specific reliable change indices for older adults tested on the CERAD-NP battery: results of the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Am J Geriatr Psychiatry*; 2012;20(1):84-97
- Stein J, Luppä M, Maier W, Tebarth F, Hesel K, Scherer M, Zimmermann T, Eisele M, Bickel H, Mosch E, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Wiese B, Prokein J, König HH, Leicht H, Riedel-Heller SG, AgeCoDe Study Group. The assessment of changes in cognitive functioning in the elderly: age- and education-specific reliable change indices for the SIDAM. *Dement Geriatr Cogn Disord*; 2012;33(2-3):73-83
- Stein J, Luppä M, Maier W, Wagner M, Wolfsgruber S, Scherer M, Kohler M, Eisele M, Weyerer S, Werle J, Bickel H, Mosch E, Wiese B, Prokein J, Pentzek M, Fuchs A, Leicht H, König HH, Riedel-Heller SG, AgeCoDe Study Group. Assessing cognitive changes in the elderly: reliable change indices for the Mini-Mental State Examination. *Acta Psychiatr Scand*; 2012;126(3):208-218
- te Wildt BT, Siebrasse P, Putzig I, Dillo W, Wiese B, Szycik GR, Ohlmeier MD, Wedegaertner F. Co-Morbid Psychopathology of Patients with Pathological Internet use and Alcoholism: a Comparative Study. *J Addict Res Ther*; 2012;(S6)002
- Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afshar K, Shahrezaei GH, Pflugrad H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol*; 2012;DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.043
- Tümsmeyer J, Vaske B, Bösing B, Kästner SB. Cardiovascular effects of a proprietary l-methadone/fenpipramide combination (Polamivet) alone and in addition to acepromazine in healthy Beagle dogs. *Vet Anaesth Analg*; 2012;39(5):451-463

van den Bussche H, Jahncke-Latteck AD, Ernst A, Tetzlaff B, Wiese B, Schramm U. Zufriedene Hausärzte und kritische Pflegendе - Probleme der interprofessionellen Zusammenarbeit in der Versorgung zu Hause lebender Menschen mit Demenz. Gesundheitswesen; 2012;DOI: 10.1055/s-0032-1321754

van den Bussche H, Jahncke-Latteck AD, Tetzlaff B, Ernst A, Scherer M, Wiese B, Kaduszkiewicz H, Schramm U. Ambulante Versorgung zuhause lebender Patienten mit Demenz: Reichen die Versorgungsleistungen aus? ZFA; 2012;88(12):513-519

Wahl K, Rosenberg W, Vaske B, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bahr MJ, Bantel H. Biopsy-Controlled Liver Fibrosis Staging Using the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Score Compared to Transient Elastography. PLoS One; 2012;7(12):e51906

Weissenborn K, Donnerstag F, Kielstein JT, Heeren M, Worthmann H, Hecker H, Schmitt R, Schiffer M, Pasedag T, Schuppner R, Tryc AB, Raab P, Hartmann H, Ding XQ, Hafer C, Menne J, Schmidt BM, Bültmann E, Haller H, Dengler R, Lanfermann H, Gieseemann AM. Neurologic manifestations of E coli infection-induced hemolytic-uremic syndrome in adults. Neurology; 2012;79(14):1466-1473

Westhaus S, Bankwitz D, Ernst S, Rohrmann K, Wappler I, Agne C, Luchtefeld M, Schieffer B, Sarrazin C, Manns MP, Pietschmann T, Ciesek S, von Hahn T. Characterization of the inhibition of hepatitis C virus entry by in vitro generated and patient derived oxidized low density lipoprotein. Hepatology; 2012;DOI: 10.1002/hep.26190

Zimmermann T, Kaduszkiewicz H, vd Bussche H, Schön G, Wegscheider K, Werle J, Weyerer S, Wiese B, Olbrich J, Weeg D, Riedel-Heller S, Luppа M, Jessen F, Abholz HH, Maier W, Pentzek M. Reliabilität ärztlicher Morbiditätsangaben zu chronischen Krankheiten. Ergebnisse einer Langsschnittstudie im hausärztlichen Bereich. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz; 2012;55(2):260-269

Übersichtsarbeiten

Ziegler A, Koch A, Krockenberger K, Grosshennig A. Personalized medicine using DNA biomarkers: a review. Hum Genet; 2012;131(10):1627-1638

Abstracts

2012 wurden 12 Abstracts publiziert.

Master

Gonnermann, Andrea (M.Sc.): Meta-analysis with two studies.

Bachelor

Flor, Tatjana (B.Sc.): Simulation von Meta-Analyse-Daten - systematische Untersuchung von Heterogenitätsmaßen.

Kottas, Martina (B.Sc.): Simulationsstudie zum Vergleich verschiedener Konfidenzintervalle für die AUC in Diagnosestudien.

Peter L.Reichertz Inst. für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH

■ **Direktor: Prof. Dr. Herbert K. Matthies (Leiter MHH-Standort)**

Tel.: 0511/532-6545 • E-Mail: matthies.herbert@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/230.html

Forschungsprofil

Die Informatik hat im medizinischen Bereich einen hohen Stellenwert. Dies spiegelt sich auch in der weitreichenden Integration des Peter L. Reichertz Instituts an seinen beiden Standorten - der MHH sowie der TU Braunschweig - sowohl in der Forschung als auch der Lehre wider. Am Standort MHH liegt der Schwerpunkt auf der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Informatik und Medizin in den folgenden Forschungsgebieten:

- E-Learning in der Medizin und Zahnmedizin
- Elektronische Prüfungen im Modellstudiengang Hannibal
- Ambient Assisted Living (AAL) / Assistierende Gesundheitstechnologien
- Medizinisches Data Mining
- Einsatz mobiler Technologien und Anwendungen in der Medizin
- Verarbeitung und Visualisierung medizinischer Bilddaten

Die Vermittlung medizinischen Wissens in der Aus-, Weiter- und Fortbildung kann durch die Verwendung didaktisch aufbereiteter multimedialer Lehrinhalte unterstützt werden. Komplexe Sachverhalte, medizinische Verfahren, Untersuchungs- und OP-Techniken lassen sich so anschaulich vermitteln. Ziel ist die Konzeption und Realisierung webbasierter Lern- und Prüfungsmethoden zur Vermittlung und Überprüfung von Fakten- und prozeduralem Wissen. Hierbei können auch individuelle Lehr- und Lernerfahrungen verschiedener Nutzergruppen - z.B. beim regulären Studentenunterricht oder in der Fort- und Weiterbildung medizinischen Fachpersonals - mit einfließen. Die Umsetzung der Inhalte in diversen Projekten wird wissenschaftlich begleitet. Schwerpunkt ist die Realisierung von E-Learning-Modulen für die vorklinische und klinische Ausbildung in der Medizin und Zahnmedizin. Im Bereich AAL entwickelt das Inst. in einem BMBF-geförderten Projekt ein interdisziplinäres Weiterbildungsangebot zu den Einsatzmöglichkeiten entsprechender Technologien in der stationären und ambulanten Gesundheitsversorgung. Pflegekräfte wie auch medizinisch, therapeutisch und sozial tätige Personen erhalten einen qualifizierten Überblick über verfügbare Dienstleistungen, Technologien und Einsatzgebiete von AAL.

Die Gruppe für Klinische Informatik entwickelt assistierende Technologien und erforscht deren Einsatz für Versorgung und Forschung. Dazu werden mit mehreren Kliniken der MHH klinische Studien durchgeführt. Ein weiterer Schwerpunkt liegt im medizinischen Data Mining und der Analyse von großen Datenbeständen aus Kohortenstudien. Der zunehmende Einsatz von Informations- und Kommunikationstechnologien in der klinischen Versorgung sowie der Aufbau spezialisierter Forschungsdatenbanken bieten die Möglichkeit, neue Zusammenhänge über die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen zu erforschen.

Durch den Einzug mobiler Endgeräte in Form von Smartphones, Tablet-PCs und ihren "Medical-Apps" in den medizinischen Alltag ergeben sich neue Anforderungen. Dieser Trend wurde vom Standort Hannover durch die Gründung einer multidisziplinären Arbeitsgruppe, dem "MedAppLab" aufgegriffen, die sich neben der Diskussion der ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen auch der Analyse von Sicherheitsaspekten widmet und einzelne Fragestellungen anhand von prototypischen Umsetzungen überprüft.

Forschungsprojekte

Niedersächsischer Forschungsverbund "Gestaltung altersgerechter Lebenswelten" (GAL) - Neue Versorgungsformen und IT-Architekturen: Die GAL-NATARS Studie

Ziel des interdisziplinären Forschungsverbunds GAL ist es, neue Verfahren der Informations- und Kommunikationstechnik für altersgerechte Lebenswelten zu entwickeln und zu evaluieren, um dadurch einen Beitrag zur Meisterung der mit dem demographischen Wandel einhergehenden Herausforderungen zu leisten. Im Rahmen der durch das MWK genehmigten zweiten Förderphase (2011-13, ca. 2 Mio. €) des multidisziplinären Verbundes werden nun technische Entwicklungen aus den einzelnen Arbeitspaketen im Rahmen einer multizentrischen Studie in den Lebensumgebungen älterer Menschen erprobt und evaluiert. Die GAL-NATARS Studie ("Prolektive Beobachtungsstudie zur Nutzung von assistierenden Technologien für das Assessment von Risikoprofilen bei Patienten mit stattgehabter Schenkelhalsfraktur") wird durch das Peter L. Reichertz Inst. für Medizinische Informatik am Standort MHH koordiniert und geleitet. Als klinische Partner beteiligt sind das Geriatrie Zentrum Oldenburg (PD DR. Bauer), das St. Bonifatius Hospital Lingen (Prof. Dr. Dr. Kolb) und das Städtische Klinikum Braunschweig (Geriatrie, Dr. Meyer zu Schwabedissen). Die Zielgruppe umfasst geriatrische Frakturpatienten, da hier häufig mit einer dauerhaften Einschränkung der Mobilität gerechnet werden muss. Insbesondere der Übergang aus einer stationären Rehabilitationsmaßnahme zurück in die häusliche Umgebung gestaltet sich dabei oft schwierig und der Rehabilitationserfolg in Bezug auf die Fähigkeit zur Ausführung alltäglicher Tätigkeiten und der sozialen Teilhabe entzieht sich einer objektiven Beurteilung.

Primäre Ziele der seit 2012 laufenden GAL-NATARS Studie sind die Untersuchung der technischen Machbarkeit des Einsatzes von technischen Assistenzsystemen zur Unterstützung des selbstständigen Lebens zu Hause und deren Akzeptanz bei Nutzern und Betreuern. Als sekundäre Zielp Parameter sollen medizinisch relevante Verhaltens- und Bewegungsmuster über technische Assistenzsysteme erfasst werden. Gezielt wurden hierfür die Szenarien "Mobilität", "Körperhygiene" sowie "Ernährung" ausgewählt. Für die objektive Erfassung dieser Muster werden drahtlose Sensornetze in den Wohnungen der Probanden installiert und nach drei Monaten Beobachtungszeit wieder rückstandslos entfernt. Gleichzeitig tragen die Probanden einen miniaturisierten Beschleunigungssensor, mit dem das Gangbild und dessen Veränderungen über die Zeit erfasst werden können. Die Daten werden auf einer Basisstation in der Wohnung gesammelt und im Studienzentrum am PLRI der MHH analysiert. Die technischen Messungen werden durch Studienmonitorinnen an allen drei Standorten begleitet, welche auch zusätzliche geriatrische Assessment-Tests durchführen.

Die GAL-NATARS Studie ist ein Beispiel unter mehreren zurzeit am PLRI laufenden Studien, in denen die persönliche Umgebung der Patienten, insbesondere das häusliche Umfeld, als neuer diagnostischer Raum erschlossen wird. Dazu wird, je nach Bedarf, eine breite Palette von Technologien eingesetzt, vom modernen Smartphone mit integrierter Sensorik zur Messung des individuellen Sturzrisikos anhand von Auffälligkeiten am Gangbild bis hin zu unaufdringlichen Sensoren zur Langzeiterfassung der Kniegelenksmobilität unter Alltagsbedingungen bei Patienten mit z. n. Endoprothesenimplantation am Kniegelenk (Partial Knee Clinix Projekt, Kooperation mit der Klinik für Orthopädie der MHH). Die persönliche IT-Infrastruktur wird auch für die Erfassung von klinischen Parametern und für deren Kommunikation genutzt (Beispielprojekt zur Nachsorge lebertransplantiert Kinder mit point-of-care-Messgerät zur Verlaufskontrolle von hs-CRP und Transaminasen).

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: PLRI TU Braunschweig, St. Bonifatius Hospital Lingen / Fachbereich Geriatrie, Klinikum Oldenburg gGmbH/ Klinik für Geriatrie, Klinikum Braunschweig / Med. Klinik IV, OFFIS Inst. für Informatik, Hörzentrum Oldenburg GmbH, Universität Osnabrück, Zentrum Altern und Gesellschaft, Universität Vechta; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Weitere Forschungsprojekte

Partial Knee Clinix

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.), Calließ, Tillmann (Dr. med), Marscholke, Michael (Prof. Dr. med. Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Orthopädische Klinik der Med. Hochschule Hannover; Förderung: Dt. Arthroshilfe

Bioinformatik Süd-Ost-Niedersachsen (Bi2SON)

■ Projektleitung: Plischke, Maik (Dr.-Ing.) Technologiezentrum GmbH, Braunschweig); Kooperationspartner: Institut für Versuchstierkunde und Zentrales Tierlaboratorium (MHH), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI, Braunschweig), LINEAS Systeme GmbH (Braunschweig), Ostfalia Hochschule f. angew. Wissenschaft (Wolfenbüttel), BITZ GmbH (Braunschweig); Förderung: NBank/ EU EFRE

Datenanalyse Nationale Kohorte

■ Projektleitung: Marscholke, Michael (Prof. Dr. med. Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Ludwig-Maximilians-Universität München, Dt. Inst. für Ernährungsforschung (DIfE, Potsdam); Förderung: Institut für Epidemiologie und Präventionsforschung (BIPS, Bremen) / BMBF

MHH-QuAALi - Berufliche und akademische Weiterbildung im Bereich AAL

■ Projektleitung: Matthies, Herbert (Prof. Dr. rer. nat), Vertretung: Marscholke, Michael (Prof. Dr. med. Dr.-Ing.); Meyenburg-Altward, Iris (Dipl. Pflegewirtin); Kooperationspartner: Medizinische Hochschule Hannover (Geschäftsbereich Pflege), Hochschule Osnabrück (Fakultät Wirtschafts- und Sozialwissenschaften), Hochschule Hannover (FH, Fakultät Diakonie, Gesundheit und Soziales), BITZ GmbH (Braunschweig), Leibniz Universität Hannover (Projekt InnovAging); Förderung: Bundesministeriums für Bildung und Forschung

Gigapixel - Virtuelle Mikroskopie in der medizinischen Ausbildung

■ Projektleitung: Dr. Thomas Kupka, Thomas (Dr. rer. biol. hum.), Groos, Stephanie (Dr. med.); Kooperationspartner: Bartels, Helmut (Prof. Dr. med.), Inst. für Funktionelle und Angewandte Anatomie, Grothausmann, Roman (Dr. rer. nat.), Inst. für Funktionelle und Angewandte Anatomie

mARble - Mobile Augmented Reality Blended Learning Environment

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., MPH), von Jan, Ute (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie (MHH), Hagemeyer, Lars (Dr. med.), Inst. für Rechtsmedizin

Hygieneaspekte von mobilen Endgeräten im klinischen Alltag

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., MPH), Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Inst. für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene (MHH)

Appropriate Reporting of EbM-Content in Electronic Media (APPRECIEM)

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., MPH), Gonnerman, Andrea (M. Sc.); Kooperationspartner: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Inst. für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin (MHH), Koch, Armin (Prof. Dr. sc. hum.), Inst. für Biometrie (MHH)

Forensikon

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., MPH), Debertin, Annette Solveig (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Rechtsmedizin (MHH), Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen

Originalpublikationen

Albrecht UV, Pramann O, von Jan U. Medical-Apps: App-gehört - Datenschutzrisiken. Dtsch Arztebl; 2012;109(44):2213-2214

Albrecht UV, Weiß RG, Pramann O. Mobile Anwendungen: dienstliche Nutzung privater Geräte. Dtsch Arztebl; 2012;109(31-32):A1545-A1546

David S, von Jan U, Kümpers P, Haller H, Park JK. Quantification of experimental acute kidney injury by computer-assisted imaging of lectin phytohemagglutinin E. J Nephrol; 2013;26(2):385-388

Frieling H, Bleich S, Marscholke M. Psychiatry and informatics - joining forces to improve mental health. Methods Inf Med; 2012;51(1):1-2

Gietzelt M, Spehr J, Ehmen Y, Wegel S, Feldwieser F, Meis M, Marscholke M, Wolf KH, Steinhagen-Thiessen E, Gövercin M. GAL@Home: A feasibility study of sensor-based in-home fall detection. Z Gerontol Geriatr; 2012;45(8):716-721

Költzsch Y, Gövercin M, Spehr J, Gietzelt M, Marscholke M. Identification of sensor-based parameters that predict falls of older people. Gerontechnology; 2012;11(2):230-231

Kupka T, Groos S, Matthies HK, Behrends M. Using Gigapixel Technology for a Cell Biology E-Learning Module. Biomed Tech (Berl); 2012;DOI: 10.1515/bmt-2012-4411

Marscholke M. Decision support at home (DS@HOME)-system architectures and requirements. BMC Med Inform Decis Mak; 2012;12:43-6947-12-43

Marscholke M, Becker C. Technikbasierte Sturzerkennung und Sturzprädiktion. Z Gerontol Geriatr; 2012;45(8):692-693

Marscholke M, Gietzelt M, Schulze M, Kohlmann M, Song B, Wolf KH. Wearable sensors in healthcare and sensor-enhanced health information systems: all our tomorrows? Healthc Inform Res; 2012;18(2):97-104

Marscholke M, Gövercin M, Rust S, Gietzelt M, Schulze M, Wolf KH, Steinhagen-Thiessen E. Mining geriatric assessment data for in-patient fall prediction models and high-risk subgroups. BMC Med Inform Decis Mak; 2012;12:19

Pramann O, Albrecht UV. CE-gekennzeichnete Medizinprodukte in der klinischen Prüfung - Probleme zusätzlicher Untersuchungen bei Ausnahmen nach §23b MPG. MedR; 2012;30(12):786-790

Pramann O, Gärtner A, Albrecht UV. Medical Apps: Mobile Helfer am Krankenbett. Dtsch Arztebl; 2012;109(22-23):1201-1202

Pramann O, Graf K, Albrecht UV. Tablet-PC im Krankenhaus: hygienische Aspekte beachten. Deutsches Arzteblatt; 2012;109(14):A706-A707

Schulze M, Calliess T, Gietzelt M, Wolf KH, Liu TH, Seehaus F, Bocklage R, Windhagen H, Marscholke M. Development and clinical validation of an unobtrusive ambulatory knee function monitoring system with inertial 9DoF sensors. Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS; 2012;1968-1971

von Jan U, Ernst H, Matthies HK, Albrecht UV. MicroScout - An Assistance System for Histological Analysis in Forensics. Biomed Tech (Berl); 2012;DOI: 10.1515/bmt-2012-4253

von Jan U, Noll C, Behrends M, Albrecht UV. mARble - Augmented Reality in Medical Education. Biomed Tech (Berl); 2012;DOI: 10.1515/bmt-2012-4252

Übersichtsarbeiten

Shany T, Redmond SJ, Marscholke M, Lovell NH. Bestimmung des Sturzrisikos mit tragbaren Sensoren: eine praxisnahe Diskussion: Übersicht über die praktischen Belange und Herausforderungen bei Verwendung tragbarer Sensoren zur Quantifizierung des Sturzrisikos für Ältere. Z Gerontol Geriatr; 2012;45(8):694-706

Buchbeiträge, Monografien

Albrecht UV, Behrends M, Matthies HK, von Jan U. Ubiquitous and Mobile Learning in the Digital Age. In: Sampson DG, Isaias P, Ifenthaler D, Spector JM [Hrsg.]: Medical Students Experience the Mobile Augmented Reality Blended Learning Environment (Marble(r)): An Attractive Concept for the Net Generation? New York, NY: Springer, 2013. S. 109-114 (SpringerLink: Bücher)

Helmer A, Kretschmer F, Deparade R, Bianying Song, Meis M, Hein A, Marscholke M, Tegtbur U. A system for the model based emergency detection and communication for the telerehabilitation training of cardiopulmonary patients. In: IEEE [Hrsg.]: Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2012 Annual International Conference of the IEEE. San Diego, CA: IEEE, 2012. S. 702-706

Krückeberg J, Behrends M, Kupka T, Schmeer R, Meyenburg-Altward I, Mascia M, Hübner U, Egbert N, Goll S, Nitschke M, Kammeier D, Plischke M, Lumpe AK, Marscholke M, Schulze M, Illiger K, Matthies H. MHH-QuAALi - Interdisziplinäre, berufliche und akademische Weiterbildung im Bereich AAL. In: Deutscher AAL-Kongress mit Ausstellung, VDI-VDE Innovation + Technik GmbH [Hrsg.]: Technik für ein selbstbestimmtes Leben: 5. Deutscher AAL-Kongress mit Ausstellung, 24. - 25. Januar 2012, Berlin; Tagungsbeiträge. Berlin u.a.: VDE-Verl, 2012.

Matthies H, Krückeberg J, von Jan U, Albrecht UV. Innovative eLearning- und ePrüfungsanwendungen für die Aus-, Weiter- und Fortbildung in Medizin und Zahnmedizin. In: Vornberger O [Hrsg.]: teaching trends - Neue Konzepte des Technologie-Einsatzes in der Hochschule. Osnabrück: Univ. Osnabrück, 2012. S. 50-54

Schmeer R, Behrends M, Krückeberg J, Rebentisch-Krummhaar B, Kupka T, Albrecht UV, Meyenburg-Altward I, Matthies H. iPads in der Pflege - Nutzerakzeptanz und Nutzerverhalten von Pflegenden. In: Deutscher AAL-Kongress mit Ausstellung, VDI-VDE Innovation + Technik GmbH [Hrsg.]: Technik für ein selbstbestimmtes Leben: 5. Deutscher AAL-Kongress mit Ausstellung, 24. - 25. Januar 2012, Berlin; Tagungsbeiträge. Berlin u.a.: VDE-Verl, 2012. S. P13.1

Song B, Huang B, Wolf KH, Gietzelt M, Haux R, Marscholke M. A web 2.0 based HL7 Arden syntax Medical Logical Module platform for knowledge creating and sharing - the development of a rule repository for smart home care. In.: .

Abstracts

2012 wurden 5 Abstracts publiziert.

Wissenschaftspreis

Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., MPH): Medizinmanagement-Preis 2012 des Medizin-Management-Verbands e.V. für das Forensische Online-Konsil "Forensikon".

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Matthies, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied des BMBF-Gutachtergremiums Telematik/Telemedizin; DFG-Gutachter; Vorstand des ELAN e.V. (E-Learning Academic Network Niedersachsen); Mitglied des Gutachtergremiums der Akkreditierungsagentur für Studiengänge der Ingenieurwissenschaften, der Informatik, der Naturwissenschaften und der Mathematik (ASIIN, Düsseldorf).

Marschollek, Michael (Prof. Dr. med. Dr.-Ing.): Executive Editor für den Bereich "Gerontechnologie" der Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie - European Journal of Geriatrics (PubMed/Medline); Mitglied des Editorial Board der Methods of Information in Medicine (PubMed/Medline); Mitglied des Editorial Board der GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (MIBE); Gastherausgeberschaft des Schwerpunktheftes 8/2012 der Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie - European Journal of Geriatrics "Technikbasierte Sturzerkennung und Sturzprädiktion" (gemeinsam mit Prof. Becker, Stuttgart); Adjunct Professor der Shanghai University (2011-2014); Gründer und Leiter der Arbeitsgruppe "Wearable Sensors in Healthcare" (2010-13) der International Medical Informatics Association (IMIA); Mitveranstalter (chair/co-chair) der Workshop-Serie "Situation recognition and medical data analysis in Pervasive Health environments" (PervaSense.org; London 2009, München 2010, Dublin 2011, San Diego 2012); Gutachter 2012 für internationale Journals: Methods of Information in Medicine, Artificial Intelligence in Medicine.

Marschollek, Michael (Prof. Dr. med. Dr.-Ing.): Mitglied 2012 in Programmkomitees: gmds 2012, PervasiveHealth 2012, IEEE Pervasive 2012, Artificial Intelligence in Medicine (AIME 2012), IEEE Engineering in Medicine and Biology (EMBC) 2012, eHealth 2012, Mobiles Computing in der Medizin (MOCOMED 2012), Workshop on IT for Disabilities (IT4D 2012), 11th IEEE/ACIS International Conference on Computer and Information Science (ICIS 2012).

Marschollek, Michael (Prof. Dr. med. Dr.-Ing.): Gutachter 2012 für internationale Journals: Methods of Information in Medicine, Artificial Intelligence in Medicine.

Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., MPH): Berufung in den wissenschaftlichen Beirat des Aktionsforums Gesundheitsinformationssystem (afgis) e.V.; Organisation der Workshopsession zum Thema "Selbstbestimmtes Leben mit AAL-Technologien - Probleme, Perspektiven, Praxisbeispiele" im Rahmen der GI-GMDS Jahrestagung 2012; Begutachtung für die Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie / European Journal of Geriatrics (Springer).

Behrends, Marianne (Dr. rer. biol. hum.): Organisation der Workshopsession zum Thema "Selbstbestimmtes Leben mit AAL-Technologien - Probleme, Perspektiven, Praxisbeispiele" im Rahmen der GI-GMDS Jahrestagung 2012; Mitglied im GMA-Ausschuss Neue

Medien in der medizinischen Ausbildung.

Kupka, Thomas (Dr. rer. biol. hum.): Mitglied der Koordinierungsgruppe "Netzwerk Lehre" der MHH; Programmkomitee der Workshopsession zum Thema "Selbstbestimmtes Leben mit AAL-Technologien - Probleme, Perspektiven, Praxisbeispiele" im Rahmen der GI-GMDS Jahrestagung 2012.

Krückeberg, Jörn (Dr. rer. biol. hum.): Einreichung, inhaltliche und organisatorische Gestaltung (CfP, Reviewkomitee, Einreichungsplattform, Reviewprozess) und Leitung des Workshops "Elektronische Prüfungen - technische Konzepte für große Prüfungsgruppen und Integration in eCampus-Strukturen" im Rahmen der GI/GMDS Jahrestagung, September 2012, Braunschweig. Annahme des Workshopvorschlags nach Einreichung und Review.; Begutachtung von Manuskripten für das geplante Themenheft "Social Media" der Zeitschrift GMS Zeitschrift für Medizinische Ausbildung (<http://www.egms.de/de/journals/zma/>).

TWINCORE**Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH****Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Ulrich Kalinke**

- **Institut für Experimentelle Infektionsforschung: Prof. Dr. Ulrich Kalinke**
- **Institut für Experimentelle Virologie: Prof. Dr. Thomas Pietschmann**
- **Institut für Infektionsimmunologie: Prof. Dr. Tim Sparwasser**
- **Institut für Molekulare Bakteriologie: Prof. Dr. Susanne Häußler**
- **Zelltherapeutika - GMP core facility: Prof. Dr. Ulrike Köhl**

Tel.: 0511 / 220027-0 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de**Forschungsprofil**

TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH ist eine Gemeinschaftseinrichtung des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Das Ziel von TWINCORE ist es, die herausragenden Expertisen von HZI und MHH im Bereich der Infektionsforschung in einem gemeinsamen Zentrum unter besonderer Berücksichtigung der Translationsforschung zu fördern und weiterzuentwickeln. Dabei soll die translationale Forschung so interpretiert werden, dass einerseits neueste Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung leichter ihren Weg zum Patienten finden und umgekehrt, dass offene Fragen aus der klinischen Praxis zur Kenntnis der Forscher gelangen und im Rahmen von Forschungsprojekten untersucht werden. Ein weiterer Aspekt ist die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit regulatorischen Fragen im Zusammenhang mit der Beantragung und Durchführung von klinischen Prüfungen. Insbesondere im Vorfeld früher klinischer Prüfungen treten vermehrt komplexe Fragen auf wie z.B. die Aussagekraft von Tierexperimenten für die Bestimmung der Sicherheit und Effizienz neuer Arzneimittel. TWINCORE trägt dazu bei, dass neue Behandlungsoptionen zur Prophylaxe und Therapie von Infektionserkrankungen erarbeitet werden, und dass im Vorfeld der Erprobung neuer Ansätze am Menschen eine solide wissenschaftliche Basis zur Minimierung von Risiken erarbeitet wird. Weiterhin sollen Forschungsergebnisse zur Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren eingesetzt werden.

Die Forschung am TWINCORE fokussiert sich auf die Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen. Aus diesen Kenntnissen können sich neue Ansätze zur Inhibition von Erregern und zur Entwicklung neuer Impfstrategien ableiten. Weiterhin werden neue vorklinische Modelle erarbeitet. Am TWINCORE haben sich Laboratorien etabliert, in denen Experimente bis zur Sicherheitsstufe S3** durchgeführt werden können. Am 27./28. September 2012 fand das 4. TWINCORE-Symposium „Innovative animal models in infection research and immunology“ mit zahlreichen in- und ausländischen Sprechern und Gästen statt. Am TWINCORE hat sich neben dem TWINCORE-Symposium ein vielfältiges Vortragsprogramm etabliert, in dem Translations- und Grundlagenforscher über ihre Ergebnisse referieren. Weiterhin werden regelmäßig Vorträge am HZI per Videokonferenz in den Vortragssaal des TWINCORE übertragen. Im September 2012 fand im Rahmen der „Lower Saxony International Summer Academy (LISA)“ zum zweiten mal eine Sommerakademie für fortgeschrittene Master-Studentinnen und Studenten aus der ganzen Welt statt. Der Titel der Veranstaltung war „Inflammation, Regeneration and Immunity - Basic Aspects, Novel Approaches and Experimental Models“.

Im Folgenden sind die 4 Forschungsfelder von TWINCORE skizziert.

Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen

Im Rahmen einer entwicklungsgeschichtlich meist sehr weit zurückreichenden Koevolution von Erregern und ihrem Wirt haben sich komplexe Überlebensstrategien sowohl der Wirts- als auch der Erreger-Populationen herausgebildet. Auf der Zellebene spielen dabei intrinsische Immunmechanismen eine Rolle. Am TWINCORE untersuchen wir den Einfluss solcher Mechanismen auf die Wirts- und Gewebespezifität von Krankheitserregern. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass zusätzlich zur Erkennung fremdartiger Eigenschaften das Wahrnehmen von „Gefahrsignalen“ durch Mustererkennungsrezeptoren (PRR) eine zentrale Rolle bei der Induktion schützender Immunität spielt. Mechanismen der PRR-vermittelten Stimulation angeborener Immunmechanismen und die Konsequenzen dieser Aktivierung auf die erregerspezifische erworbene Immunität werden intensiv erforscht. Bei diesen Arbeiten werden sowohl akute als auch chronische Infektionsverläufe und die damit verbundenen entzündlichen Reaktionen untersucht. Pathogene haben verschiedene Strategien entwickelt, um die Wirtsimmunität zu unterwandern. Es werden Pathogen-kodierte Faktoren gesucht, die Immunantworten modulieren. Darüber hinaus wird der Einfluss regulatorischer sowie inflammatorischer T-Zellen auf den Verlauf von Infektionen untersucht.

Neue Pathogen-Inhibitionsmechanismen

Nach dem überwältigenden Erfolg von Antibiotika bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen, wurden in den letzten Jahrzehnten wichtige Durchbrüche bei der Entwicklung antiviraler Substanzen erzielt. Neue Ansätze zur Hemmung der Erregervermehrung werden am TWINCORE gesucht. In Zusammenarbeit mit dem HZI und der Leibniz Universität Hannover (LUH) werden biologische Substanzbibliotheken hinsichtlich anti-viral und anti-bakteriell wirkender Substanzen untersucht. Dazu werden innovative Zellkulturmethoden eingesetzt, die z.B. die gezielte Suche nach Inhibitoren der Hepatitis C Virus (HCV) Replikation erlauben. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Suche nach Inhibitoren der Ausbildung bakterieller Biofilme, die bei chronischen Infektionsverläufen auftreten können. Ebenso werden neue Gentherapie-Ansätze zur Behandlung von Infektionskrankheiten gesucht. Darüber hinaus wird geprüft, ob pathogenkodierte Immunmodulatoren potentielle Zielstrukturen für neue therapeutische Ansätze darstellen.

Neue Impfstrategien

Die interessierte Öffentlichkeit nimmt „Impfungen“ als eine der erfolgreichsten medizinischen Errungenschaften wahr. Dennoch gibt es weiterhin zahlreiche Infektionskrankheiten, für die keine Schutzimpfung zur Verfügung steht. Daher werden am TWINCORE neue Impfstrategien untersucht. Neben der Analyse virusähnlicher Partikel als Impfvektoren spielt dabei die in vivo Beladung spezifischer dendritischer Zellen mit Antigenen eine Rolle. Eine interessante Option ist die Verstärkung von Immunantworten durch die Beeinflussung regulatorischer T-Zellen. Es gibt derzeit nur wenige zugelassene Hilfsstoffe zur Verstärkung von Immunantworten nach Impfung. Solche Hilfsstoffe, die auch als Adjuvantien bezeichnet werden, werden zusammen mit Partnern am HZI und in der pharmazeutischen Industrie untersucht.

Neue vorklinische Modelle

In der Grundlagenforschung entwickelte neue therapeutische oder prophylaktische Ansätze müssen umfangreichen vorklinischen Tests unterzogen werden, bevor Studien am Menschen vorgenommen werden dürfen. Am TWINCORE werden neue Modelle entwickelt, die eine verbesserte Vorhersage im Hinblick auf die Reaktionen im Menschen ermöglichen. Dabei stellt die Humanisierung von Mäusen einen vielversprechenden Ansatz dar. Einerseits können Mäuse mit menschlichen Zellen behandelt werden, um die Entwicklung von Bestandteilen des menschlichen Immunsystems oder der menschlichen Leber in den Tieren zu ermöglichen. Zum anderen werden auch genetische Humanisierungen von Mäusen zum Beispiel durch bakterielle künstliche Chromosomen (BAC)-vermittelte Transgenese vorgenommen. Auf diese Art werden menschliche Rezeptoren und in der menschlichen Bevölkerung gelegentlich auftretende Varianten von Rezeptoren exprimiert, um so ihre Funktion in Tiermodellen zu untersuchen. Eine weitere Thematik ist die Untersuchung von Effekten, die durch die konstanten Anteile von Antikörpern vermittelt werden. Dieses Thema ist auch für die Entwicklung neuer therapeutischer monoklonaler Antikörper relevant.

Arbeitsgruppen am TWINCORE

TWINCORE ist im August 2008 feierlich eingeweiht worden. Seit 2009 sind alle wichtigen Leitungspositionen besetzt. Inzwischen konnten am TWINCORE vier W3 Professuren etabliert werden. Im Jahr 2012 ist Frau Prof. Dr. med. Susanne Häußler im Rahmen der Rekrutierungsinitiative von exzellenten Wissenschaftlerinnen der Helmholtz-Gemeinschaft auf eine W3 Professur an die MHH berufen worden. Weiterhin wurde Herr Prof. Dr. rer. nat. Thomas Pietschmann nach erfolgreicher Evaluation eine W3 Professur an der MHH angeboten, die er 2012 trotz eines sehr attraktiven Gegenangebots annahm. Am TWINCORE arbeiten somit Herr Prof. Dr. rer. nat. Kalinke als Geschäftsführender Direktor von TWINCORE und als Direktor des Instituts für Experimentelle Infektionsforschung, Herr Prof. Dr. rer. nat. Pietschmann als Direktor des Instituts für Experimentelle Virologie, Herr Prof. Dr. med. Sparwasser als Direktor des Instituts für Infektionsimmunologie und Frau Prof. Dr. med. Häußler als Direktorin des Instituts für Molekulare Bakteriologie. Weiterhin ist die von Prof. Dr. med. Ott geleitete Translationale Forschungsgruppe für Zell- und Gentherapie am TWINCORE beheimatet. Diese Gruppe ist von Herrn Prof. Dr. med. Manns, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH, an das TWINCORE entsandt worden. Zum Jahresende 2012 arbeiteten insgesamt 130 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am TWINCORE.

TwinCore - Institut für Experimentelle Infektionsforschung

■ Direktor: Prof. Dr. Ulrich Kalinke

Tel.: 0511/220027-0 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de

Forschungsprofil

Nach einer Virusinfektion werden in der Regel innerhalb von Stunden Typ I Interferon-Antworten induziert, die für die ersten Tage das Überleben des Wirts sichern. Erst nach ein bis zwei Wochen wird das adaptive Immunsystem so weit aktiviert, dass es in der Lage ist, Pathogene zu eliminieren. In früheren Projekten haben wir gefunden, dass nach einer Infektion mit dem vesikulären Stomatitis Virus (VSV) eine kleine Anzahl hoch spezialisierter Zellen, die auch als plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) bezeichnet werden, über das Binden von Pathogen-Erkennungsrezeptoren (PRR) aktiviert werden, um große Mengen an schützendem Typ I Interferon zu produzieren. Interessanterweise haben alle genauer untersuchten Viren Gegenmaßnahmen zur Hemmung der Induktion oder der Funktion von Typ I Interferon-Antworten entwickelt. Ein Schwerpunkt unserer Arbeit besteht darin herauszufinden, wie unterschiedliche Viren Typ I Interferon-Antworten induzieren und welche Strategien sie entwickelt haben, Typ I Interferon-Antworten zu unterwandern. Die lokalen Verhältnisse von Typ I Interferon-Antworten beeinflussen entscheidend den Krankheitsverlauf. Wir untersuchen, wo Typ I Interferon-Antworten induziert werden und welche Zelltypen von Typ I Interferon aktiviert werden müssen, damit Schutz vermittelt wird. Dabei spielt die Untersuchung von Mechanismen, die die Ausbreitung von viralen Erregern im Zentralnervensystem hemmen, eine wichtige Rolle.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass Typ I Interferon auch eine direkte Auswirkung auf die Funktion von Immunzellen haben kann. Zurzeit untersuchen wir, wie Typ I Interferon, das bei einer Impfung mit virusähnlichen Partikeln induziert wird, die Bildung von lang anhaltenden IgG-Antikörper-Antworten beeinflusst. Von einem besonderen Interesse ist die Erforschung der adjuvanten Eigenschaften von Präparationen nicht-kodierender RNA. Erste Ergebnisse legen nahe, dass nach Verimpfung von virusähnlichen Partikeln zusammen mit nicht-kodierender RNA deutlich erhöhte IgG-Antikörper-Antworten induziert werden.

Antikörper sind vergleichsweise große Moleküle, deren variable Anteile Antigene spezifisch binden, während ihre konstanten Elemente über sogenannte Fc-Rezeptoren gebunden werden können. Diese Fc-Rezeptoren werden von bestimmten Immunzellen und anderen Körperzellen exprimiert. Wir untersuchen, wie Interaktionen von Fc-Rezeptoren mit IgG Antikörpern verschiedener Subklassen interagieren und welche Immunfunktionen so beeinflusst werden. Diese Frage ist besonders für therapeutisch genutzte monoklonale Antikörper relevant, weil solche Reagenzien eine immer wichtigere Rolle als innovative Arzneimittel bei der Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen und Infektionen spielen. Um die Ergebnisse aus den oben beschriebenen Ansätzen noch besser bei der Beantragung und Durchführung klinischer Prüfungen anzuwenden, werden gemeinsam mit dem Paul-Ehrlich-Institut und der Danish Medicines Agency Untersuchungen im Bereich der regulatorischen Forschung durchgeführt.

Forschungsprojekte

Aufklärung der differentiellen signalübertragenden Eigenschaften von anti-humanen CD28-Superagonisten

Im März 2006 ist es in London bei der Ersterprobung des anti-CD28 superagonistischen monoklonalen Antikörpers

TGN1412 im Menschen zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen gekommen. Obwohl in Vorexperimenten mit nicht-humanen Primaten keinerlei Anzeichen toxischer Nebenwirkungen zu beobachten waren, ist es in allen 6 TGN1412 behandelten Probanden zu einem schweren, lebensbedrohlichen Zytokinsturm gekommen. Wir und andere Gruppen hatten sich der Ursachenforschung gewidmet, um besser zu verstehen, warum nicht-humane Primaten anders als Menschen auf die TGN1412-Behandlung reagierten und wie sich in der Zukunft derartige Zwischenfälle bei der Arzneimittelentwicklung vermeiden lassen. Im Rahmen des in Magdeburg angesiedelten SFB854 untersuchen wir zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. Schraven Signalmodule, die nach Inkubation humaner T-Zellen mit TGN1412 aktiviert werden. Unser besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Analyse von Effekten, die durch die Interaktion der konstanten Anteile von TGN1412 mit Fc-Rezeptoren auf Körperzellen vermittelt werden. Diese Frage ist von besonderer Wichtigkeit, da bisher monoklonale Antikörper, bei denen Fc-Rezeptor-vermittelte Reaktionen vermieden werden sollten, als Immunglobulin der Subklasse 4 (IgG4) exprimiert wurden. Diese Strategie ist auch im Fall von TGN1412 verfolgt worden. Wir hoffen durch unsere Arbeiten zu einem verbesserten Verständnis beizutragen, welchen Einfluss die konstanten Antikörperanteile auf die Antikörperfunktion haben.

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schraven, Burkhart (Prof. Dr.), Inst. für Molekulare und Klinische Immunologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Viral Strategies of Immune Evasion (VISTRIE): CMV-induced type I IFN responses and their impact on host survival

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

Organotypische Schnittkulturen humaner Tonsillen: Etablierung eines dem Tierversuch überlegenen Modellsystems für die immunologische Grundlagenforschung und die Zulassungsprüfung neuer Pharmaka

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bechmann, Ingo (Prof. Dr.), Institut für Anatomie, Universität Leipzig; Förderung: BMBF

Bedeutung der Fc-vermittelten Vernetzung von monoklonalen Antikörpern für deren therapeutische Funktion

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

RNA-basierte Impfstrategien gegen Infektionserkrankungen

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

Die Rolle von Typ I Interferon bei der Inhibition der Ausbreitung viraler Erreger im zentralen Nervensystem

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Abteilung für Neurologie, MHH; Lienenklaus, Stefan (Dr.), Weiss, Siefried (Dr.), Abteilung für Molekulare Immunologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

Analyse neuer Adjuvanzen zur Verstärkung der mukosalen Immunität nach Immunisierung mit virusähnlichen Partikeln

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Guzman, Carlos (Prof. Dr.), Abteilung für Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Analyse Vakzin-induzierter Immunantworten in gesunden Probanden und Retuximab behandelten Patienten

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.) und Schmidt, Reinhold (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

Originalpublikationen

Bache C, Spreitzer I, Becker B, Loeschner B, Roszkopf U, Hanschmann KM, Schwaniig M, Schneider CK, Lieb B, Montag T. Bordetella Pertussis Toxin does not induce the release of pro-inflammatory cytokines in human whole blood. *Med Microbiol Immunol*; 2012;201(3):327-335

Baranek T, Manh TP, Alexandre Y, Maqbool MA, Cabeza JZ, Tomasello E, Crozat K, Bessou G, Zucchini N, Robbins SH, Vivier E, Kalinke U, Ferrier P, Dalod M. Differential responses of immune cells to type I interferon contribute to host resistance to viral infection. *Cell Host Microbe*; 2012;12(4):571-584

Ejaz A, Steinmann E, Banki Z, Anggakusuma, Khalid S, Lengauer S, Wilhelm C, Zoller H, Schloegl A, Steinmann J, Grabski E, Kleines M, Pietschmann T, Stoiber H. Specific Acquisition of Functional CD59 but Not CD46 or CD55 by Hepatitis C Virus. *PLoS One*; 2012;7(9):e45770

Joshi R, Feldmann V, Koestner W, Detje C, Gottschalk S, Mayer HA, Sauer MG, Engelmann J. Multifunctional silica nanoparticles for optical and magnetic resonance imaging. *Biol Chem*; 2013;394(1):125-135

Kalinke U, Prinz M. Endogenous, or therapeutically induced, type I interferon responses differentially modulate Th1/Th17-mediated autoimmunity in the CNS. *Immunol Cell Biol*; 2012;90(5):505-509

Kernbauer E, Maier V, Stoiber D, Strobl B, Schneckenleithner C, Sexl V, Reichart U, Reizis B, Kalinke U, Jamieson A, Müller M, Decker T. Conditional Stat1 ablation reveals the importance of interferon signaling for immunity to *Listeria monocytogenes* infection. *PLoS Pathog*; 2012;8(6):e1002763

Kremer M, Suezey Y, Volz A, Frenz T, Majzoub M, Hanschmann KM, Lehmann MH, Kalinke U, Sutter G. Critical role of perforin-dependent CD8+ T cell immunity for rapid protective vaccination in a murine model for human smallpox. *PLoS Pathog*; 2012;8(3):e1002557

Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, Pioppo L, Schneider CK. Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive. *Mol Ther*; 2012;20(3):479-482

Mizutani T, Neugebauer N, Putz EM, Moritz N, Simma O, Zebedin-Brandl E, Gotthardt D, Warsch W, Eckelhart E, Kantner HP, Kalinke U, Lienenklaus S, Weiss S, Strobl B, Müller M, Sexl V, Stoiber D. Conditional IFNAR1 ablation reveals distinct requirements of Type I IFN signaling for NK cell maturation and tumor surveillance. *Oncoimmunology*; 2012;1(7):1027-1037

Schneider CK, Borg JJ, Ehmann F, Ekman N, Heinonen E, Ho K, Hoefnagel MH, van der Plas RM, Ruiz S, van der Stappen AJ,

Thorpe R, Tiitso K, Tsiftoglou AS, Vlemincx C, Waxenecker G, Welin M, Weise M, Trouvin JH, Working Party on Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products (BMWP), Biologicals Working Party (BWP) of the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). In support of the European Union biosimilar framework. *Nat Biotechnol*; 2012;30(8):745-8; author reply 748-9

Schneider CK, Vlemincx C, Gravanis I, Ehmann F, Trouvin JH, Weise M, Thirstrup S. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol*; 2012;30(12):1179-1185

Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, Gravanis I, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Moreau A, Narayanan G, Kruse NA, Reichmann G, Thorpe R, van Aerts L, Vlemincx C, Wadhwa M, Schneider CK. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*; 2012;120(26):5111-5117

Weissmüller S, Semmler LY, Kalinke U, Christians S, Müller-Berghaus J, Waibler Z. ICOS-LICOS interaction is critically involved in TGN1412-mediated T-cell activation. *Blood*; 2012;119(26):6268-6277

Abstracts

2012 wurden 6 Abstracts publiziert.

Master

Borst, Katharina (M.Sc.): Impact of locally induced type I interferon responses upon vaccinia virus infection.

Buschjäger, Daniela (M.Sc.): Analyse der Stimulation humaner T-Zellen durch Bindung eines Antikörpers.

Stipendien

Bartholomäus, Patrick: Travel Grant / Deutsche Gesellschaft für Immunologie.

Bartholomäus, Patrick: Travel Grant / Biolegend.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.): Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.): Programm-sprecher des Forschungsprogramms „Infektionsforschung“ am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Vorstandsmitglied der „Association for Immunotherapy of Cancer (CIMT)“; Vorsitzender der „Regulatory Research Group (RRG)“ am CIMT; Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Vakzine Projekt Management GmbH (VPM); Gutachter für Forschungsförderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland; Agence National de la Recherche (ANR), Frankreich; Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF), Österreich; Swiss National Science Foundation (SNF), Schweiz; German-Israeli-Foundation (GIF); Health Research Board (HRB), Netherlands; Organisation for Health Research and Development (NOHRD), Niederlande; Swedish Research Council

(SRC), Schweden; Ad hoc Reviewer für die Fachzeitschriften Blood, European Journal of Immunology, FEBS Journal, International Journal of Cancer, Journal of Immunology, Journal of Virology, Journal of Immunological Methods, Nat. Biotech., Immunity, PNAS, J. Neuroimmunol., Brain Pathology, J. Biol. Chemistry, PLoS Pathogens, Vaccine, und andere.

TwinCore - Institut für Experimentelle Virologie

■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Pietschmann

Tel.: 0511/220027-130 • E-Mail: pietschmann.thomas@mh-hannover.de • www.twincore.de

Forschungsprofil

Die Abt. Experimentelle Virologie wurde im vergangenen Jahr zu einem Inst. am TWINCORE weiterentwickelt und kann dadurch in Zukunft neue wichtige Forschungsfelder erschließen. Der Fokus wird in Zukunft nicht mehr ausschließlich beim Hepatitis-C-Virus (HCV) liegen. Neben Hepatitis-C analysieren wir die Replikationsstrategie weiterer humanpathogener Erreger aus der Gruppe der RNA-Viren (z.B. das Respiratorische-Synzytial-Virus (RSV)) Mit dieser Erweiterung unseres Spektrums ergänzen wir den Bereich der DNA-Viren an der MHH und stärken den virologischen Bereich des Forschungsstandorts Hannover-Braunschweig.

RNA-Viren sind sehr variable Krankheitserreger, die Auslöser vieler humaner Infektionskrankheiten sind. Hepatitis C, Mumps, Masern, auch die neuen Spielarten der Influenza und SARS gehören zu dieser Gruppe von Erregern. RSV ist weltweit verbreitet und vor allem ein Problem bei Kleinkindern und bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem, beispielsweise durch die Immunsuppression nach Transplantationen. Das Virus löst eine Entzündung der Atemwege aus, die bisweilen schwer verläuft. Derzeit gibt es kaum Therapiemöglichkeiten und auch keinen Impfstoff, der vor der Ansteckung mit dem Virus schützt. In enger Zusammenarbeit mit den Kliniken für Pneumologie (Prof. Dr. Tobias Welte) sowie für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie (Prof. Dr. Gesine Hansen) an der MHH werden in Zukunft die Mechanismen erforscht, die hinter der Infektion stehen. Hierbei untersuchen wir die Eintrittsmechanismen des Virus in die Lungenzellen und erforschen, wie sich das Virus in den Lungenzellen vermehrt. Darüber hinaus werden zelluläre Moleküle charakterisiert, die die Vermehrung des Virus steuern. Die Erfahrungen und Technologien, die wir über viele Jahre mit dem Hepatitis-C-Virus gesammelt haben werden nun für einen neuen Erreger und ein neues Organ-Umfeld genutzt. Diese Aktivitäten profitieren von dem bereits bestehenden starken Forschungsnetzwerk zur MHH und zum Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig bis hin zum Helmholtz Inst. für Pharmazeutische Forschung des Saarlands (HIPS). Diese Forschungsachse ermöglicht nicht nur die Untersuchung der Virusvermehrung sondern auch die Prüfung von Wirkstoffen, die am HZI und am HIPS produziert und charakterisiert werden.

Im Bereich der Hepatitis-C arbeiten wir gefördert durch ein ERC Starting Grant und in Kooperation mit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (Prof. Dr. Michael Manns) an der Entwicklung von Kleintiermodellen. Diese Modelle sollen in Zukunft für Untersuchungen zu Pathogenese der Hepatitis-C und für die Impfstoffentwicklung genutzt werden. Darüber hinaus verfolgen wir, gefördert durch ein clinical leave stipend des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung, ein gemeinsames Forschungsprojekt in dem wir molekulare Mechanismen analysieren, welche bei Patienten mit Übergewicht das Ansprechen auf die antivirale Therapie negativ beeinflussen. Ziel ist es hierbei neue Zusammenhänge aufzudecken und Biomarker zu identifizieren, die es ermöglichen HCV-Patienten der optimalen Therapie zuzuführen.

Forschungsprojekte

Interaktion des Hepatitis-C-Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz
Viren sind - im weiteren Sinn - Schmarotzer. Sie klinken sich geschickt in die Abläufe in den Zellen ihres Wirtes ein und missbrauchen sie, um sich zu vervielfältigen. Im Rahmen unseres durch die DFG geförderten Forschungsprojektes

(SFB 900, Teilprojekt A6: Interaktion des Hepatitis-C-Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz) haben wir untersucht, wie Hepatitis-C- und Dengue-Viren die Funktion eines zellulären Enzyms für ihre Vervielfältigung nutzen.

Das Hepatitis-C- und Dengue-Virus gehören zu der Gruppe der behüllten Viren - so wie beispielsweise auch Influenza oder Corona-Viren, zu denen SARS zählt. Behüllte Viren sind von einer Membran aus Fett- und Eiweißmolekülen umgeben, die über komplizierte Mechanismen in den Zellen des Virus-Wirtes zusammengebaut werden. Vor der Freisetzung wickelt sich der Kern des Virus in diese Membran und verlässt dann als reifes, infektiöses Partikel die Wirtszelle. Ist diese Virushülle nicht korrekt zusammengesetzt, stecken die Viren keine weiteren Zellen mehr an und die Infektionskette bricht ab.

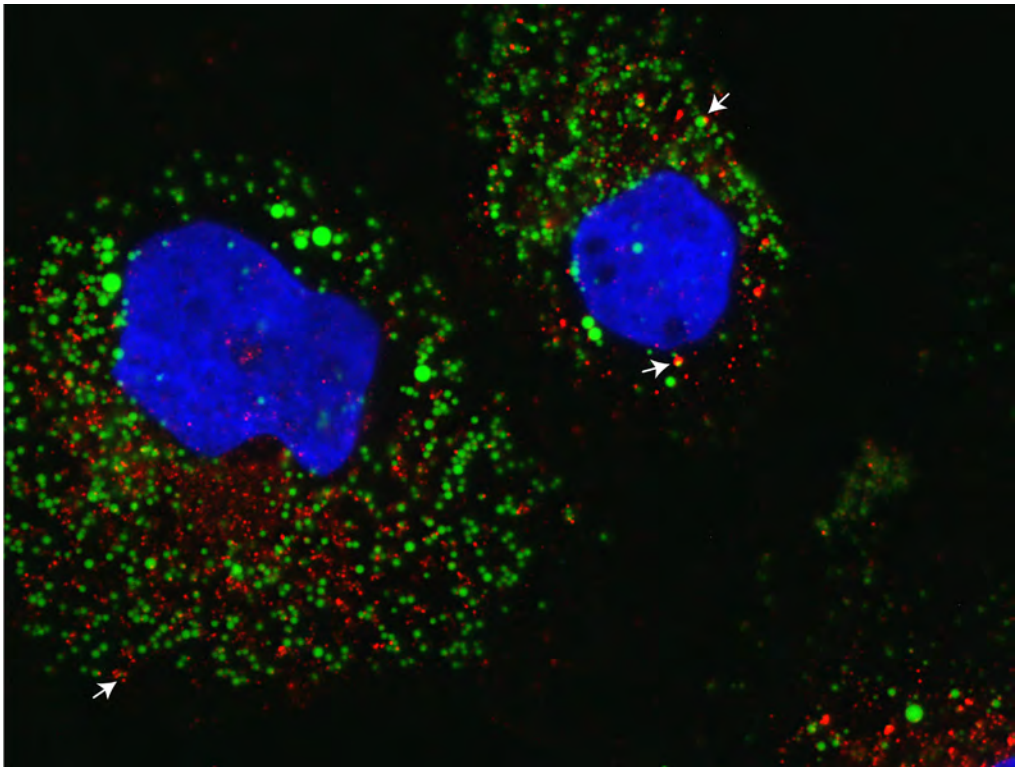


Abb. 1: Zusammenbau infektiöser HCV-Partikel in virusinfizierten Zellen. Das HCV Core Protein (rote Färbung) bildet virale Kapside, die an intrazellulären Membranen eine Membranhülle erwerben und die infizierte Zelle verlassen. Dieser Prozess wird an Fetttröpfchen „lipid droplets“ (grüne Färbung) in der Nähe des endoplasmatischen Retikulums (ER) initiiert.

Um Faktoren zu finden, die für die Virusvermehrung und den Zusammenbau neuer Viren wichtig sind, haben wir zunächst nicht einzelne Faktoren - Eiweißmoleküle - in den Zellen blockiert, sondern ganze zentrale Signalwege. Damit wird gewissermaßen ein ganzer "Funkkanal" für einzelne Zellaufgaben blockiert und man kann beobachten, was dabei in den Zellen geschieht, die mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert sind. Bei diesem Vorgehen beobachteten wir, dass die Blockade des „mitogen-activated protein kinase“ (MAP-Kinase) Weges die Virusvermehrung hemmte. Im Rahmen weiterer Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die zytosolische Phospholipase A2 (cPLA2), ein Enzym, das durch den MAP-Kinase-Weg phosphoryliert und aktiviert wird, wichtig für den Zusammenbau infektiöser Viren ist. Dieses Enzym spielt auch eine wichtige Rolle bei Entzündungsreaktionen und am Endoplasmatischen Retikulum

(ER) innerhalb der Wirtszelle. Hierbei spaltet das Enzym spezielle Fettsäuren was zur Freisetzung von Arachidonsäure führt, die wiederum in verschiedene Botenstoffe umgewandelt wird, welche Entzündungsprozesse vermitteln. Darüber hinaus verändert dieser Prozess die Eigenschaften zellulärer Membranen hinsichtlich Krümmung und Fluidität.

Mit Hilfe eines spezifischen Inhibitors der cPLA2 konnten wir belegen, dass die Blockade des Enzyms zur Bildung aberranter, kaum mehr infektiöser Viren führt. Durch exogene Zugabe von Arachidonsäure, dem Produkt der enzymatischen Spaltung von Fettsäuren durch die cPLA2, wurde die Bildung hochinfektiöser Viren wiederhergestellt. Diese Befunde deuten darauf hin, dass die cPLA2-abhängige Bildung von Arachidonsäure wichtig für den Zusammenbau infektiöser HCV Partikel ist.

Da die Blockade der cPLA2 nicht nur Hepatitis-C-Viren sondern auch Dengue-Viren inhiert untersuchen wir nun allgemeine Prinzipien die für den Zusammenbau behüllter Viren am ER wichtig sind. Zunächst werden weitere Wirkstoffe, die ebenfalls die cPLA2 angreifen überprüft. Darunter sind auch Verbindungen, die die Pharmaindustrie als neuartige Entzündungshemmer testet. Auf diese Weise wollen wir herausfinden, ob die cPLA2 als Ziel für eine antivirale Therapie gegen Hepatitis C und möglicherweise auch andere Viruserkrankungen in Frage kommt. Eine Erfindungsmeldung, welche die Nutzung der cPLA2 als Angriffsziel für eine antivirale Therapie gegen Viren aus der Familie der Flaviviren beschreibt wurde bereits eingereicht.

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas; Kooperationspartner: Bartenschlager, Ralf, Universitätsklinik Heidelberg; Förderung: DFG SFB900, Teilprojekt A6

Weitere Forschungsprojekte

VIRAFRONT- species barriers of hepatitis C virus replication

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kröger, Andrea (Dr.), HZI, Braunschweig; Förderung: ERC

Interaktion des Hepatitis-C-Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bartenschlager, Ralf, (Prof. Dr.), Heidelberg; Manns, Michael (Prof. Dr.), MHH; Förderung: DFG SFB900, Teilprojekt A6

Bedeutung der HCV Hüllproteine für die Assemblierung und Freisetzung infektiöser Viren

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.) Steinmann, Eike (PD Dr.); Kooperationspartner: Sarrazin, Christoph (Prof. Dr.) Uniklinikum Frankfurt; Förderung: DFG PI 734/2-1

Originalpublikationen

Barbier J, Wegner J, Benson S, Gentsch J, Pietschmann T, Kirschning A. Total synthesis of a noricumazole library and evaluation of HCV inhibition. *Chemistry*; 2012;18(29):9083-9090
 Chhatwal P, Bankwitz D, Gentsch J, Frentzen A, Schult P, Lohmann V, Pietschmann T. Bile acids specifically increase hepatitis C virus RNA-replication. *PLoS One*; 2012;7(4):e36029

Doerrbecker J, Behrendt P, Mateu-Gelabert P, Ciesek S, Riebeschl N, Wilhelm C, Steinmann J, Pietschmann T, Steinmann E. Transmission of Hepatitis C Virus Among People Who Inject Drugs: Viral Stability and Association With Drug Preparation Equipment. *J Infect Dis*; 2013;207(2):281-287

Ejaz A, Steinmann E, Banki Z, Anggakusuma, Khalid S, Lengauer S, Wilhelm C, Zoller H, Schloegl A, Steinmann J, Grabski E, Kleines M, Pietschmann T, Stoiber H. Specific Acquisition of Functional CD59 but Not CD46 or CD55 by Hepatitis C Virus. *PLoS One*; 2012;7(9):e45770

Fofana I, Fafi-Kremer S, Carolla P, Fauvelle C, Zahid MN, Turek M, Heydmann L, Cury K, Hayer J, Combet C, Cosset FL, Pietschmann T, Hiet MS, Bartenschlager R, Habersetzer F, Doffoel M, Keck ZY, Foung SK, Zeisel MB, Stoll-Keller F, Baumert TF. Mutations that alter use of hepatitis C virus cell entry factors mediate escape from neutralizing antibodies. *Gastroenterology*; 2012;143(1):223-233.e9

Frentzen A, Hueging K, Bitzegeio J, Pietschmann T, Steinmann E. Two methods of heterokaryon formation to discover HCV restriction factors. *J Vis Exp*; 2012;(65):e4029. doi(65):e4029

Haid S, Novodomka A, Gentsch J, Grethe C, Geuenich S, Bankwitz D, Chhatwal P, Jannack B, Hennebelle T, Bailleul F, Kepler OT, Poenisch M, Bartenschlager R, Hernandez C, Lemasson M, Rosenberg AR, Wong-Staal F, Davioud-Charvet E, Pietschmann T. A plant-derived flavonoid inhibits entry of all HCV genotypes into human hepatocytes. *Gastroenterology*; 2012;143(1):213-222.e5

Kügler J, Schmelz S, Gentsch J, Haid S, Pollmann E, van den Heuvel J, Franke R, Pietschmann T, Heinz DW, Collins J. High affinity peptide inhibitors of the hepatitis C virus NS3-4A protease refractory to common resistant mutants. *J Biol Chem*; 2012;287(46):39224-39232

Menzel N, Fischl W, Hueging K, Bankwitz D, Frentzen A, Haid S, Gentsch J, Kaderali L, Bartenschlager R, Pietschmann T. MAP-Kinase Regulated Cytosolic Phospholipase A2 Activity Is Essential for Production of Infectious Hepatitis C Virus Particles. *PLoS Pathog*; 2012;8(7):e1002829

Rath PM, Saner F, Paul A, Lehmann N, Steinmann E, Buer J, Steinmann J. Multiplex PCR for rapid and improved diagnosis of bloodstream infections in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol*; 2012;50(6):2069-2071

Sandmann L, Wilson M, Back D, Wedemeyer H, Manns MP, Steinmann E, Pietschmann T, von Hahn T, Ciesek S. Antiretroviral drugs do not facilitate hepatitis C virus (HCV) infection in vitro. *Antiviral Res*; 2012;96(1):51-58

Schemuth H, Dittmer S, Lackner M, Sedlacek L, Hamprecht A, Steinmann E, Buer J, Rath PM, Steinmann J. In vitro activity of colistin as single agent and in combination with antifungals against filamentous fungi occurring in patients with cystic fibrosis. *Mycoses*; 2012;DOI: 10.1111/myc.12022

Stegmann KA, Björkström NK, Ciesek S, Lunemann S, Jaroszewicz J, Wiegand J, Malinski P, Dustin LB, Rice CM, Manns MP, Pietschmann T, Cornberg M, Ljunggren HG, Wedemeyer H. Interferon alpha-stimulated natural killer cells from patients with acute hepatitis C virus (HCV) infection recognize HCV-infected and uninfected hepatoma cells via DNAX accessory molecule-1. *J Infect Dis*; 2012;205(9):1351-1362

Steinmann E, Gravemann U, Friesland M, Doerrbecker J, Müller TH, Pietschmann T, Seltsam A. Two pathogen reduction technologies-methylene blue plus light and shortwave ultraviolet light-effectively inactivate hepatitis C virus in blood products. *Transfusion*; 2012;DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03858.x

Steinmann J, Buer J, Pietschmann T, Steinmann E. Anti-infective properties of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of Green Tea. *Br J Pharmacol*; 2013;168(5):1059-1073

Steinmann J, Paulmann D, Becker B, Bischoff B, Steinmann E, Steinmann J. Comparison of virucidal activity of alcohol-based hand sanitizers versus antimicrobial hand soaps in vitro and in vivo.

J Hosp Infect; 2012;82(4):277-280

Steinmann J, Steinmann E. Viruzidieprüfung von Händedesinfektionsmitteln in Vivo. *Hyg Med*; 2012;37(7-8):296-302

Vieyres G, Brohm C, Friesland M, Gentsch J, Wölk B, Roingeard P, Steinmann E, Pietschmann T. Subcellular localization and function of an epitope-tagged p7 in hepatitis C virus-producing cells. *J Viro*; 2013;87(3):1664-1678

Vieyres G, Pietschmann T. Entry and replication of recombinant hepatitis C viruses in cell culture. *Methods*; 2013;59(2):233-248

von Hahn T, Schiene-Fischer C, Van ND, Pfander S, Karavul B, Steinmann E, Potthoff A, Strassburg C, Hamdi N, Abdelaziz AI, Sarrazin C, Müller T, Berg T, Trepo E, Wedemeyer H, Manns MP, Pietschmann T, Ciesek S. Hepatocytes That Express Variants of Cyclophilin A Are Resistant to HCV Infection and Replication. *Gastroenterology*; 2012;143(2):439-447.e.1.

Westhaus S, Bankwitz D, Ernst S, Rohrmann K, Wappler I, Agne C, Luchtefeld M, Schieffer B, Sarrazin C, Manns MP, Pietschmann T, Ciesek S, von Hahn T. Characterization of the inhibition of hepatitis C virus entry by in vitro generated and patient derived oxidized low density lipoprotein. *Hepatology*; 2012;DOI: 10.1002/hep.26190

Zahid MN, Turek M, Xiao F, Thi VL, Guerin M, Fofana I, Bachellier P, Thompson J, Delang L, Neyts J, Bankwitz D, Pietschmann T, Dreux M, Cosset FL, Grunert F, Baumert TF, Zeisel MB. The post-binding activity of scavenger receptor BI mediates initiation of hepatitis C virus infection and viral dissemination. *Hepatology*; 2013;57(2):492-504

Abstracts

2012 wurden 20 Abstracts publiziert.

Habilitationen

Steinmann Eike (PD Dr. rer. nat.): Mechanisms and risk of hepatitis C virus transmission.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board Mitglied von *Journal of Virology*, *Journal of Hepatology* und *Hepatology*; Gutachter der DFG, Sander Stiftung, Israel Science Foundation und für verschiedener Fachjournale wie beispielsweise *Nature*, *PLoS Pathogens*, *Gastroenterology*, *Hepatology*, *Journal of Virology* und andere.

TwinCore - Institut für Infektionsimmunologie

■ Direktor: Prof. Dr. Tim Sparwasser

Tel.: 0511/220027-201 • E-Mail: sparwasser.office@mh-hannover.de • www.twincore.de/infektionsimmunologie

Forschungsprofil

Am Inst. für Infektionsimmunologie am Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Twincore, beschäftigen sich derzeit ca. 25 Mitarbeiter unter der Leitung von Prof. Tim Sparwasser mit Fragestellungen der immunologischen Infektionsforschung. Die wissenschaftliche Ausrichtung liegt dabei auf der Entwicklung neuer, verbesserter Impfstrategien und Behandlungsmethoden gegen Infektionserkrankungen. Auf diesem Gebiet arbeitet das Inst. erfolgreich mit einer Vielzahl nationaler und internationaler Kooperationspartner zusammen. Über Kooperationen und Forschungsverbünde wie SFBs, Klinische Forschergruppen und sog. „Twinning Projekte“, die translationale Ansätze der Immuntherapie und -diagnostik ermöglichen sollen, ist das Inst. zudem sehr gut in den Standort Hannover integriert. Ein wichtiger Schwerpunkt unserer Forschung liegt auf der Untersuchung der Bedeutung von Mustererkennungsmolekülen z.B. aus der Familie der Toll-like Rezeptoren (TLRs) und der C-Type Lektine (CLRs) für die Aktivierung der wichtigsten positiven Regulatoren des Immunsystems und Initiatoren adaptiver Immunantworten, der dendritischen Zellen (DZ). DZ zeigen eine besonders ausgeprägte Fähigkeit, Antigene aufzunehmen, diese zu prozessieren und T-Zellen zu präsentieren. Je nachdem, wie zusätzliche Signale über Mustererkennungsmoleküle aufgenommen werden, kann das zu einer starken, protektiven (Th1, Th2 oder Th17) Immunantwort oder zur Entwicklung von regulatorischen T-Zellen (Treg) führen. Diese besonderen Eigenschaften machen DZ zu einem wertvollen Ziel für die Entwicklung von optimierten Vakzinierungsstrategien gegen Pathogene, die neben der Aktivierung bestimmter DZ-Subpopulationen gleichzeitig die Induktion bzw. Expansion von Treg Populationen verhindern. Tregs gelten als wichtigste negative Regulatoren adaptiver Immunantworten und werden wegen dieser essentiellen Funktion am Inst. für Infektionsimmunologie ebenfalls intensiv *in vitro* und *in vivo* untersucht. Allerdings besitzen Studien, die im murinen Modellsystem auf diese Zellen abzielen mehrere Limitationen: Tregs und DZ Subpopulationen haben gemeinsam, dass sie einer detaillierten Untersuchung schlecht zugänglich sind. So existieren z.B. Subpopulationen von DZ in extrem geringer Anzahl in verschiedenen lymphatischen Organen, die teilweise sehr spezialisierte Aufgaben bis hin zur Induktion von Toleranz besitzen sollen. Aus diesem Grunde entwickeln wir in unserem Labor transgene Mausmodelle, die eine Untersuchung und Manipulation dieser Zellpopulationen *in vivo* erlauben. In „humanisierten“ Mausmodellen analysieren wir die Rolle von DZ-spezifischen humanen C-typ Lektinen wie z.B. DC-SIGN auf ihre Anwendungsmöglichkeit für Vakzinierungen *in vivo*. Die Verwendung weiterer transgener und gendefizienter Mausmodelle ermöglicht uns die Untersuchung der Rolle von Molekülen der TLR-Familie und des TLR Signalwegs in DZ und DZ Subpopulationen bei der Induktion bzw. Regulation von Immunantworten nach Infektionen mit unterschiedlichen infektiösen Erregern. Dr. Matthias Lochner leitet am Inst. eine Nachwuchsgruppe zum Thema „Interaktion von DZ, Th17 Zellen und Tregs in gastrointestinalen Infektionen“. Neben der Untersuchung der Entstehung und Funktion von spezialisierten Lymphgeweben im Darm steht die Erforschung der TH17 T-Zellpopulation im Fokus dieser Arbeit. TH17 T-Zellen, die im Verdacht stehen, stark entzündungsfördernd in Autoimmunerkrankungen zu wirken, spielen im Darm nicht nur eine wichtige Rolle bei Entzündungsreaktionen, sondern auch bei der Immunantwort gegen infektiöse Erreger. In diesem Zusammenhang liegt ein weiterer Schwerpunkt auf der Interaktion zwischen den infektiösen Erregern und DZ speziell im Darm. Hier untersuchen wir, wie Signale von DZ aufgenommen und in entsprechende inflammatorische TH17 bzw. regulatorische T-Zell Antworten übersetzt werden.

Forschungsprojekte

„Targeting“ von DC-SIGN als neue Impfstrategie

Impfungen haben in der Vergangenheit dazu geführt, dass viele lebensbedrohliche Infektionskrankheiten erfolgreich bekämpft werden konnten und gelten daher als größter Erfolg der modernen Medizin. Dabei wurden verschiedene Impfstrategien entwickelt: das Impfen mit Lebend- oder Totimpfstoffen (aktiv) sowie das Impfen mit Antikörpern (passiv). Für viele infektiöse und nicht infektiöse Erkrankungen (wie z.B. Virusinfektionen, Tumorerkrankungen oder Malaria), die eine starke zelluläre (Th1) Immunantwort erfordern, gibt es jedoch bis heute keine wirksamen Impfungen. Aus diesem Grund und auch angesichts neuer Bedrohungen durch Antibiotika Resistenzentwicklungen und sog. Neue Infektionskrankheiten („emerging infectious diseases“) besteht die dringende Notwendigkeit für die Entwicklung neuer, effektiver Impfstrategien. Ein möglicher Ansatz hierzu bildet dabei das Beladen und Expandieren antigenpräsentierender Zellen (APZ) ex vivo. Diese Methode ist jedoch aufwendig und kostenintensiv und zudem in ihrer Wirkung limitiert, da z.B. die in vitro hergestellten DZ funktionell wenig Ähnlichkeit mit den in vivo existierenden Zellen besitzen. Daher wurden in den letzten Jahren weiterführende Studien durchgeführt, die das Beladen von APZ direkt im Menschen (in vivo) zum Ziel hatten. In diesen Studien wurde vor allem das spezifische „Targeting“ von Oberflächenmolekülen, die präferenziell auf Dendritischen Zellen (DZ) exprimiert werden, mittels Antigen-gekoppelter Antikörper untersucht. Die Expression der Oberflächenmoleküle ausschließlich oder präferentiell auf APZ ist hierbei besonders wichtig, um unspezifische Effekte zu vermeiden. Die Antikörper werden nach dem Binden an den jeweiligen Rezeptor durch die APZ aufgenommen und das Antigen schließlich über MHC-Komplexe präsentiert. Dies ermöglicht das Expandieren entsprechender Effektor-T-Zellen und letztlich auch die Entstehung von T-Gedächtniszellen. Die Wirksamkeit dieses Ansatzes wurde im Tiermodell für verschiedene Oberflächenmoleküle bestätigt und einige dieser Strategien werden bereits am Menschen getestet. Besonders intensiv wurde bislang das Oberflächenmolekül DEC-205 untersucht. Für diesen DZ-spezifischen Oberflächenrezeptor konnte sowohl die Expansion von antigen-spezifischen CD8+ T-Zellen

Novel Vaccination strategies

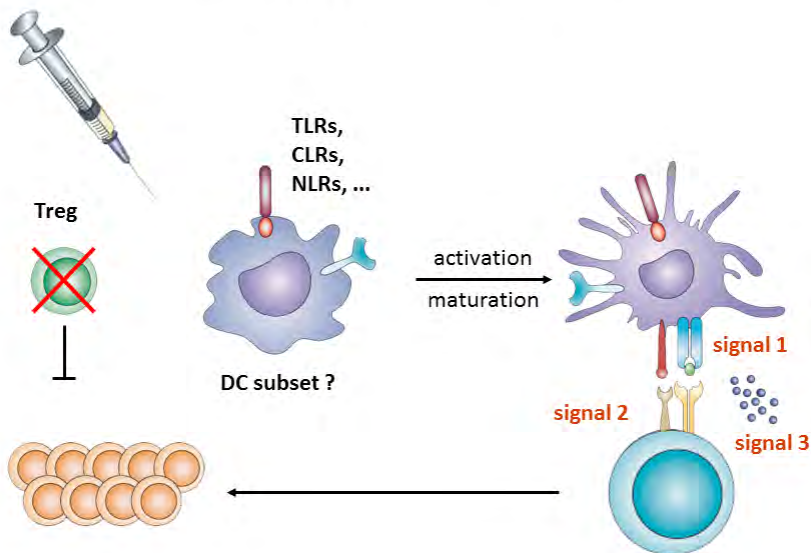


Abb. 1:

als auch (in Abwesenheit ko-stimulatorischer Signale) die Induktion von regulatorischen T-Zellen gezeigt werden. Problematisch für eine Anwendung von DEC-205 als therapeutische Zielstruktur im Menschen ist jedoch, dass dieser Rezeptor zwar in der Maus spezifisch auf DZ zu finden ist, jedoch im Menschen ein breites Expressionsmuster aufweist. In unserem Labor arbeiten wir deshalb mit dem C-Typ Lektin „DC-SIGN“ als Zielstruktur für das Antigen-„targeting“. Dieser Rezeptor ist für die Aufnahme einer Vielzahl von Krankheitserregern bedeutend und wird im Menschen hauptsächlich auf DZ exprimiert. Da es kein funktionelles murines Analogon zum humanen DC-SIGN gibt, konnten diese Effekte bislang jedoch nicht im in vivo Modellsystem untersucht werden. In unserem Labor haben wir deshalb ein transgenes Mausmodell entwickelt, in dem das humane Molekül unter der Kontrolle des murinen CD11c Promotors exprimiert wird (hSIGN Maus). In dieser Maus weisen alle DZ das humane Transgen auf. Dieses Expressionsprofil ist der Expression im Menschen ähnlich und ermöglicht es, die Funktion des humanen DC-SIGN Rezeptors in vitro und in vivo in der Maus zu untersuchen. Wir konnten für humane bzw. murine DZ zeigen, dass es Unterschiede in der Effizienz der Präsentation für unterschiedliche Anti-DC-SIGN Antikörper gibt. Außerdem führt in der hSIGN Maus die spezifische Aufnahme von Antigen über den humanen DC-SIGN-Rezeptor zu einer effizienten Präsentation über MHC-I und MHC-II. Besonders auffällig war die Proliferation von CD8+ T Zellen und die deutliche zelluläre Th1 Immunität, die z.B. vor der Infektion mit *Listeria monocytogenes* schützt. Damit konnte zum ersten Mal die Induktion zellulärer Immunität über das „Targeting“ des DC-SIGN Rezeptors in vivo beschrieben werden. In weiteren Arbeiten konnten wir zeigen, dass diese Art der Vakzinierung (prophylaktisch) mit einer therapeutischen Depletion von regulatorischen T Zellen kombiniert werden kann. Allerdings scheint die Depletion der Tregs, die v.a. Immunität gegen Selbst-Antigen und Tumorantigene verhindern, keine günstige Wirkung auf die Ausbildung sog. Gedächtniszellen aufzuweisen, obwohl akut z.B. im Tumormodell eine komplette Tumorabstoßung erreicht werden konnte. Insgesamt bieten diese Ansätze, die auf spezifische Oberflächenmoleküle wie DC-SIGN und Tregs abzielen, ein vielversprechendes therapeutisches Potenzial bei der Entwicklung neuer Impfstrategien.

Hesse C, Ginter W, Förg T, Mayer CT, Baru AM, Arnold-Schrauf C, Unger WJ, Kalay H, van Kooyk Y, Berod L, Sparwasser T (2013) In vivo targeting of human DC-SIGN drastically enhances CD8+ T cell-mediated protective immunity. (in revision)

Pace L, Tempez A, Arnold-Schrauf C, Lemaitre F, Bouso P, Fetler L, Sparwasser T, Amigorena S (2012) Regulatory T cells increase the avidity of primary CD8+ T cell responses and promote memory. *Science* 338(6106):532

Mayer CT, Berod L, Sparwasser T (2012) Layers of dendritic cell-mediated T cell tolerance, their regulation and the prevention of autoimmunity. *Front Immunol* 3: 183. (6106): 532

Tacke PJ, Ginter W, Berod L, Cruz LJ, Joosten B, Sparwasser T, Figdor CG, Cambi A (2011) Targeting DC-SIGN via its neck region leads to prolonged antigen residence in early endosomes, delayed lysosomal degradation, and cross-presentation. *Blood* 118(15): 4111

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, Prof. Dr; Kooperationspartner: van Kooyk, Yvette, Prof. Dr. (VU University Medical Centre, Amsterdam); Förderung: GRK1441, SFB900, HBRS, BMBF/EuroTransBio

Weitere Forschungsprojekte

Mechanismen der Toleranz und Immunität in der mykobakteriellen Infektion

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, Prof. Dr.; Förderung: DFG SFB 900

Epigenetische Marker zur Quantifizierung von inflammatorischen und regulatorischen T-Zellen in Autoimmunpatienten

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, Prof. Dr. Lochner, Matthias, Dr.; Kooperationspartner: Hühn, Jochen, Prof. Dr. HZI Braunschweig; Förderung: DFG KFO 250

Untersuchung der Rolle regulatorischer Immunzellen in der allergischen Immunantwort der Lunge

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, Prof. Dr.; Förderung: DFG SFB 587

Die Rolle von Dendritischen Zellen bei der Integration von Toll-like-Rezeptor vermittelten Signalwegen in pro- und anti-inflammatorische T-Zell Antworten im Darm

■ Projektleitung: Lochner, Matthias, Dr.; Sparwasser, Tim, Prof. Dr.; Förderung: DFG

Immune modulation of specific inflammatory Th17 and regulatory T cells subsets in chronic inflammatory bowel disease by retinoids

■ Projektleitung: Lochner, Matthias, Dr.; Förderung: Novartis Foundation

Novel DC-based vaccines for breast cancer

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, Prof. Dr.; Kooperationspartner: van Kooyk, Yvette, Prof. Dr. (VU University Medical Centre, Amsterdam); Förderung: BMBF / EuroTransBio

E. faecalis CECT7121 als neue Adjuvante Strategie

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, Prof. Dr.; Kooperationspartner: Manghi, Marcela, Prof. Dr., IDEHU, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires; Förderung: DAAD PROALAR

Molecular and cellular requirements for the development and function of Th17 and Treg subpopulations

■ Projektleitung: Lochner, Matthias, Dr.; Kooperationspartner: Eberl, Gérard, Ph.D, Lymphoid Tissue Development Unit, Inst. Pasteur, Paris; Förderung: DAAD PROCOPE

Evaluation of the activity of a library of small molecules on Tregs

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, Prof. Dr.; Förderung: DAAD

Role of CD103-expressing T cells and dendritic cells for immune regulation during bacterial infection

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, Prof. Dr.; Förderung: ZIB / MHH

Mechanisms of host-pathogen interaction and immune regulation in intestinal infections with Citrobacter rodentium

■ Projektleitung: Lochner, Matthias, Dr.; Sparwasser, Tim, Prof. Dr.; Förderung: ZIB / MHH

Role of TLR7 signalling on DCs in VSV infection

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, Prof. Dr.; Förderung: ZIB / MHH

The role of TLR signalling in dendritic cell and macrophage-mediated host defence against pneumococcal infection

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, Prof. Dr.; Förderung: DFG / IRTG 1273

Gezielte Aktivierung von regulatorischen T Zellen

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim, Prof. Dr.; Förderung: Wirtschaft

Originalpublikationen

- Abel S, Luckheide N, Westendorf AM, Geffers R, Roers A, Müller W, Sparwasser T, Matuschewski K, Buer J, Hansen W. Strong Impact of CD4+Foxp3+ Regulatory T Cells and Limited Effect of T Cell-Derived IL-10 on Pathogen Clearance during *Plasmodium yoelii* Infection. *J Immunol*; 2012;188(11):5467-5477
- Akhmetzyanova I, Zelinskyy G, Schimmer S, Brandau S, Altenhoff P, Sparwasser T, Dittmer U. Tumor-specific CD4(+) T cells develop cytotoxic activity and eliminate virus-induced tumor cells in the absence of regulatory T cells. *Cancer Immunol Immunother*; 2013;62(2):257-271
- Auriemma M, Brzoska T, Klenner L, Kupas V, Goerge T, Voskort M, Zhao Z, Sparwasser T, Luger TA, Loser K. alpha-MSH-Stimulated Tolerogenic Dendritic Cells Induce Functional Regulatory T Cells and Ameliorate Ongoing Skin Inflammation. *J Invest Dermatol*; 2012;132(7):1814-1824
- Baru AM, Ganesh V, Krishnaswamy JK, Hesse C, Untucht C, Glage S, Behrens G, Mayer CT, Puttur F, Sparwasser T. Absence of Foxp3(+) Regulatory T Cells during Allergen Provocation Does Not Exacerbate Murine Allergic Airway Inflammation. *PLoS One*; 2012;7(10):e47102
- Baru AM, Untucht C, Ganesh V, Hesse C, Mayer CT, Sparwasser T. Optimal Isolation of Functional Foxp3(+) Induced Regulatory T Cells Using DREG Mice. *PLoS One*; 2012;7(9):e44760
- Cervantes-Barragan L, Firner S, Bechmann I, Waisman A, Lahl K, Sparwasser T, Thiel V, Ludewig B. Regulatory T Cells Selectively Preserve Immune Privilege of Self-Antigens during Viral Central Nervous System Infection. *J Immunol*; 2012;188(8):3678-3685
- Fyhrquist N, Lehtimäki S, Lahl K, Savinko T, Lappeteläinen AM, Sparwasser T, Wolff H, Lauerma A, Alenius H. Foxp3+ Cells Control Th2 Responses in a Murine Model of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*; 2012;132(6):1672-1680
- Gomez de Agüero M, Vocanson M, Hacini-Rachinel F, Taillardet M, Sparwasser T, Kissenpfennig A, Malissen B, Kaiserlian D, Dubois B. Langerhans cells protect from allergic contact dermatitis in mice by tolerizing CD8+ T cells and activating Foxp3+ regulatory T cells. *J Clin Invest*; 2012;122(5):1700-1711
- Hansen W, Hutzler M, Abel S, Alter C, Stockmann C, Kliche S, Albert J, Sparwasser T, Sakaguchi S, Westendorf AM, Schadendorf D, Buer J, Helfrich I. Neuropilin 1 deficiency on CD4+Foxp3+ regulatory T cells impairs mouse melanoma growth. *J Exp Med*; 2012;209(11):2001-2016
- Kleinschnitz C, Kraft P, Dreykluft A, Hagedorn I, Göbel K, Schuhmann MK, Langhauser F, Helluy X, Schwarz T, Bittner S, Mayer CT, Brede M, Varallyay C, Pham M, Bendszus M, Jakob P, Magnus T, Meuth SG, Iwakura Y, Zerneck A, Sparwasser T, Nieswandt B, Stoll G, Wiendl H. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature. *Blood*; 2013;121(4):679-691
- Krishnaswamy JK, Jirno AC, Baru AM, Ebensen T, Guzman CA, Sparwasser T, Behrens GM. TLR2 Agonist-Allergen Coupling Efficiently Redirects Th2 Cell Responses and Inhibits Allergic Airway Eosinophilia. *Am J Respir Cell Mol Biol*; 2012;47(6):852-863
- Lehtimäki S, Savinko T, Lahl K, Sparwasser T, Wolff H, Lauerma A, Alenius H, Fyhrquist N. The Temporal and Spatial Dynamics of Foxp3+ Treg Cell-Mediated Suppression during Contact Hypersensitivity Responses in a Murine Model. *J Invest Dermatol*; 2012;132(12):2744-2751
- Loebbermann J, Thornton H, Durant L, Sparwasser T, Webster KE, Sprent J, Culley FJ, Johansson C, Openshaw PJ. Regulatory T cells expressing granzyme B play a critical role in controlling lung inflammation during acute viral infection. *Mucosal Immunol*; 2012;5(2):161-172
- Maazi H, Shirinbak S, Willart M, Hammad HM, Cabanski M, Boon L, Ganesh V, Baru AM, Hansen G, Lambrecht BN, Sparwasser T, Nawijn MC, van Oosterhout AJ. Contribution of regulatory T cells to alleviation of experimental allergic asthma after specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy*; 2012;42(10):1519-1528
- Mayer CT, Berod L, Sparwasser T. Layers of dendritic cell-mediated T cell tolerance, their regulation and the prevention of autoimmunity. *Front Immunol*; 2012;3:183
- Mayer CT, Kuhl AA, Lodenkemper C, Sparwasser T. Lack of Foxp3+ macrophages in both untreated and B16 melanoma-bearing mice. *Blood*; 2012;119(5):1314-1315
- Ohkura N, Hamaguchi M, Morikawa H, Sugimura K, Tanaka A, Ito Y, Osaki M, Tanaka Y, Yamashita R, Nakano N, Huehn J, Fehling HJ, Sparwasser T, Nakai K, Sakaguchi S. T Cell Receptor Stimulation-Induced Epigenetic Changes and Foxp3 Expression Are Independent and Complementary Events Required for Treg Cell Development. *Immunity*; 2012;37(5):785-799
- Pace L, Tempez A, Arnold-Schrauf C, Lemaitre F, Bousso P, Fetler L, Sparwasser T, Amigorena S. Regulatory T cells increase the avidity of primary CD8+ T cell responses and promote memory. *Science*; 2012;338(6106):532-536
- Reuter D, Sparwasser T, Hunig T, Schneider-Schaulies J. Foxp3 regulatory T cells control persistence of viral CNS infection. *PLoS One*; 2012;7(3):e33989
- Robb RJ, Lineburg KE, Kuns RD, Wilson YA, Raffelt NC, Olver SD, Varelias A, Alexander KA, Teal BE, Sparwasser T, Hammerling GJ, Markey KA, Koyama M, Clouston AD, Engwerda CR, Hill GR, Macdonald KP. Identification and expansion of highly suppressive CD8+FoxP3+ regulatory T cells after experimental allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*; 2012;119(24):5898-5908
- Rosalía RA, Stepanek I, Pollakova V, Simova J, Bieblova J, Indrova M, Moravcova S, Pribylova H, Bontkes HJ, Bubenik J, Sparwasser T, Reinis M. Administration of anti-CD25 mAb leads to impaired alpha-galactosylceramide-mediated induction of IFN-gamma production in a murine model. *Immunobiology*; 2012;DOI: 10.1016/j.imbio.2012.10.012

Schallenberg S, Petzold C, Tsai PY, Sparwasser T, Kretschmer K. Vagaries of fluorochrome reporter gene expression in foxp3(+) regulatory T cells. *PLoS One*; 2012;7(8):e41971

Schuster M, Glauben R, Plaza-Sirvent C, Schreiber L, Annemann M, Floess S, Kuhl AA, Clayton LK, Sparwasser T, Schulze-Osthoff K, Pfeffer K, Huehn J, Siegmund B, Schmitz I. I kappaB(NS) Protein Mediates Regulatory T Cell Development via Induction of the Foxp3 Transcription Factor. *Immunity*; 2012;37(6):998-1008

Schwarz A, Navid F, Sparwasser T, Clausen BE, Schwarz T. 1,25-Dihydroxyvitamin D Exerts Similar Immunosuppressive Effects as UVR but Is Dispensable for Local UVR-Induced Immunosuppression. *J Invest Dermatol*; 2012;132(12):2762-2769

Stross L, Gunther J, Gasteiger G, Asen T, Graf S, Aichler M, Esposito I, Busch DH, Knolle P, Sparwasser T, Protzer U. Foxp3+ regulatory T cells protect the liver from immune damage and compromise virus control during acute, experimental hepatitis B virus infection. *Hepatology*; 2012;56(3):873-883

van der Vlugt LE, Labuda LA, Ozir-Fazalikhani A, Lievers E, Gloudemans AK, Liu KY, Barr TA, Sparwasser T, Boon L, Ngoa UA, Feugap EN, Adegnik AA, Kremsner PG, Gray D, Yazdanbakhsh M, Smits HH. Schistosomes induce regulatory features in human and mouse CD1d(hi) B cells: inhibition of allergic inflammation by IL-10 and regulatory T cells. *PLoS One*; 2012;7(2):e30883

Veiga-Parga T, Suryawanshi A, Mulik S, Gimenez F, Sharma S, Sparwasser T, Rouse BT. On the Role of Regulatory T Cells during Viral-Induced Inflammatory Lesions. *J Immunol*; 2012;189(12):5924-5933

Zhao E, Wang L, Dai J, Kryczek I, Wei S, Vatan L, Altuwajri S, Sparwasser T, Wang G, Keller ET, Zou W. Regulatory T cells in the bone marrow microenvironment in patients with prostate cancer. *Oncoimmunology*; 2012;1(2):152-161

Abstracts

2012 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Mayer, Christian Thomas (Dr. rer. nat.): Suppression of tumor-specific immunity by Foxp3 + regulatory T cells.

Stipendien

Lochner, Matthias, Dr.: Habilitationsförderung, TUI Stiftung.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Sparwasser, Tim (Prof. Dr.): Vorstandsmitglied SFB 587; Wissenschaftlicher Beirat GRK 1660, Universität Erlangen; Projektkoordinator der internationalen niedersächsischen Sommerakademie in Immunologie "LISA" (DAAD); Projektkoordinator "Binationales Programm zur Förderung deutsch-argentinischer Hochschulen "AMI-BA" (DAAD); Projektkoordinator Deutsch-Argentinischer Workshop "Pathogen Invasion and Immune evasion" (BMBF); Gutachtertätigkeit: AERES, ANR, Boehringer Ingelheim Foundation, Bonner Forum Biomedizin, DAAD, DFG, ETH Zürich, EU (EULARINET), FWO, Permanent Member Expert Panel Israel Science Foundation, The Wellcome Trust, Telethon (Italien), SPP (Forschungskommission

Medizin Universität Lübeck), Studienstiftung des deutschen Volkes, Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovation, Universität Magdeburg, Universitätsmedizin Mainz, Westfälische Wilhelm Universität Münster; Gutachtertätigkeit: *Archives of Microbiology*, *BioTechniques*, *Blood*, *Clinical Cancer Research*, *European Journal of Immunology*, *Experimental Dermatology*, *Expert Review of Vaccines*, *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, *Frontiers in Immunological Tolerance* (Editorial Board), *Future Medicine*, *Future Microbiology*, *Gastroenterology*, *Genesis*, *Human Immunology*, *Immunobiology*, *Immunology*, *Immunology Letters*, *International Archives of Allergy and Immunology*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, *J. Clin. Invest.*, *J. Exp. Medicine*, *J. Immunology*, *J. of Neuroinflammation*, *J. Immunol. Methods*, *Journal of Investigative Dermatology*, *Life Sciences*, *Mucosal Immunology*, *Nature Immunology*, *Nature Medicine*, *PlosOne*, *PNAS*, *Transgenic Research*, *Trends in Immunology*.

Patente

Prof. Dr. Tim Sparwasser, Dr. Matthias Lochner, Amrita Nandan, Prof. Dr. Jochen Hühn, Prof. Dr. Rolf Müller: Th17-Treg Immunomodulation.

TwinCore: Molekulare Bakteriologie

■ Leiter: Prof. Dr. Susanne Häußler

Tel.: 0511/220027-212 und 0531-61813000 • E-Mail: Haeussler.Susanne@mh-hannover.de • www.twincore.de/forschung/arbeitsgruppen/molekulare-bakteriologie/

Forschungsprofil

Im Mittelpunkt unseres wissenschaftlichen Interesses stehen die molekularen Mechanismen, die der Etablierung von chronisch persistierenden *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen zugrunde liegen. *P. aeruginosa* ist ein opportunistischer Erreger, der schwere akute und chronische Infektionen hervorrufen kann. Eine chronische *P. aeruginosa* Infektion von erheblicher klinischer Bedeutung ist die Infektion der Lunge von Mukoviszidose Patienten. *P. aeruginosa* überlebt dort in sogenannten Biofilmen und widersteht, eingekapselt in eine selbstproduzierte extrazelluläre Matrix, dem Immunsystem und auch intensiver antibiotischer Therapie.

Wir fokussieren unsere Arbeiten auf die Untersuchung von bakteriellen Faktoren, die strukturellen und regulatorischen Einfluss auf die Biofilmbildung nehmen und widmen uns der Bedeutung von inter- und intra-bakterieller Signaltransduktion bei der Pathogenese chronischer Infektionen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Identifizierung von adaptiven Mutationen.

Diese entstehen im Rahmen der Anpassung an den Wirt und führen zur Generierung von genetischer Diversität und Selektion von Antibiotika-resistenten Bakterien und von besonders gut adaptierten *P. aeruginosa* Phänotypen. Erkenntnisse aus unseren Studien sollen als Grundlage für die Entwicklung von alternativen Therapie-Strategien dienen, die auch gegenüber antibiotikaresistenten und chronischen Biofilm-Infektionen wirksam sind.

Forschungsprojekte

Identifizierung des molekularen Wirkmechanismus von Azithromycin auf die Virulenz von *Pseudomonas aeruginosa*.

Das weltweit verbreitete human-pathogene Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* kann besonders bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem zu akuten und chronischen Infektionen führen. Insbesondere Mukoviszidose-Patienten sind oft von schweren chronischen Lungenentzündungen betroffen, die eine häufige Todesursache dieser Patienten sind. Trotz intensiver Forschung und Verbesserungen von konventionellen antimikrobiellen Therapiestrategien sind Behandlungen von chronischen *P. aeruginosa* Infektionen derzeit nur selten erfolgreich. Als eine alternative Therapiestrategie, die klassische Therapieansätze ergänzen kann, zeigte sich bereits in mehreren klinischen Studien der Einsatz des Makrolids Azithromycin (AZM) zur Behandlung von *P. aeruginosa*-Infektionen in Patienten mit Mukoviszidose oder diffuser Panbronchiolitis. Makrolide hemmen das Wachstum von Bakterien, indem sie in die bakterielle Proteinbiosynthese eingreifen. Sie binden während der Translation an die 50 S-Untereinheit der Ribosomen und hemmen so die Elongation der Polypeptidkette und damit die Produktion neuer Proteine. Interessanterweise scheint die therapeutische Wirkung von AZM nicht allein auf antimikrobiellen Eigenschaften zu beruhen, sondern vielmehr auch auf antiinflammatorischen und immunomodulatorischen Effekten. Außerdem wird die Produktion von Virulenzfaktoren in *P. aeruginosa* durch einen bisher unbekanntem molekularen Wirkmechanismus drastisch reduziert. Die Entschlüsselung der Wirkungsweise von therapeutischen Substanzen wie AZM ist allerdings essenziell, um bessere Therapieansätze zu gewährleisten. Im Rahmen dieses Projekts konnten wir zeigen, dass der modulierende Einfluss von AZM auf die Virulenz von *P. aeruginosa* auf einer Erschöpfung des intrazellulären Speichers an amino-acetylierter

tRNA beruht. Für unsere Untersuchungen wurde eine Mutante von *P. aeruginosa* erstellt, in der eine Peptidyl-tRNA Hydrolase (Pth) überexprimiert wird. Dieses Enzym spaltet die Esterbindung zwischen der Peptidkette und der tRNA in der Peptidyl-RNA und ist daher für die Rückgewinnung von freien tRNA-Molekülen nach der Translation verantwortlich. Wir konnten zeigen, dass die Überexpression von Pth zu einem signifikanten Anstieg an freien tRNA-Molekülen in *P. aeruginosa*-Zellen führt. Interessanterweise konnte allein diese Erhöhung des intrazellulären Speichers freier tRNAs dem Effekt von AZM auf *P. aeruginosa* entgegenwirken und sogar kompensieren. So wurde durch die Überexpression von Pth der inhibierende Einfluss von AZM auf die Produktion von Virulenzfaktoren, sowie auf die Beweglichkeit von *P. aeruginosa*-Zellen aufgehoben (siehe Abbildung 1).

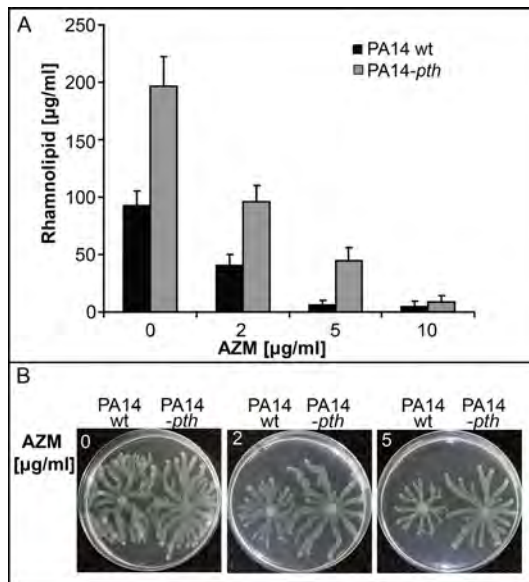


Abb. 1: Die Überexpression von Pth wirkt dem inhibierenden Einfluss von AZM auf die Produktion von Rhamnolipiden (A) und das Schwimmen (B) von *P. aeruginosa* entgegen. (A) Nach 48-stündiger Inkubation der Wildtyp-Kontrolle (PA14 wt) und der Pth-überexprimierende Mutante (PA14-*pth*) in Medium mit und ohne AZM wurde der Gehalt an Rhamnolipid anhand eines colorimetrischen Assays des Kulturüberstandes bestimmt. (B) Das Schwimmverhalten beider Stämme wurde auf 0,5 %-igen Agarplatten mit AZM in den angegebenen Konzentrationen analysiert.

Auch wurde durch die Überproduktion von Pth das bereits früher beschriebene Abtöten von Zellen der stationären Wachstumsphase durch die Zugabe von AZM unterhalb der eigentlichen minimalen Hemmkonzentration minimiert (siehe Abbildung 2).

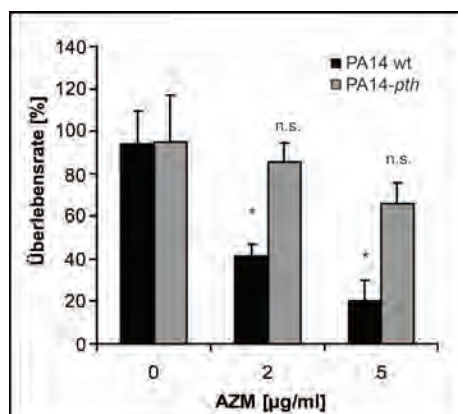


Abb. 2: Die Überexpression von Pth kann das von AZM ausgelöste Abtöten von Zellen in der stationären Wachstumsphase kompensieren. Die *P. aeruginosa* Wildtyp-Kontrolle (PA14 wt) und die Pth-überexprimierende Mutante (PA14-pth) wurden nach Erreichen der stationären Wachstumsphase mit AZM in den ausgewiesenen Konzentrationen behandelt und für weitere 20 h bei 37°C inkubiert. Die Lebendzellzahl wurde durch das Ausplattieren von Verdünnungsreihen auf LB-Platten ermittelt. Die Sterne (*, $p < 0.005$; n.s., nicht signifikant) geben die statistische Relevanz der Unterschiede zwischen AZM-behandelten Zellen und dem korrespondierenden unbehandelten Stamm an.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass AZM durch die Induktion eines sogenannten „drop off“ von unfertigen Peptidyl-t-RNAs während der Translation die Verfügbarkeit von freien tRNA-Molekülen in der Zelle drastisch verringert. Die Überexpression von Pth führt - dem entgegenwirkend - zu einer schnellen Deacetylierung dieser Peptidyl-tRNAs und führt somit die freien tRNAs wieder der Proteinbiosynthese-Maschinerie zu. Demnach beeinflusst AZM die Proteinexpression in *P. aeruginosa* einzig durch die Modulierung der Verfügbarkeit der für die Translation wichtigen, tRNA-Moleküle. Unsere Untersuchungen tragen zu einem besseren Verständnis der Wirkungsweise von AZM bei und unterstreichen den universellen Wirkmechanismus dieses Makrolids. Nicht zuletzt deshalb sind unsere Analysen von globalem Interesse für die Anwendung von AZM in sub-inhibitorischen Konzentrationen auch bei anderen pathogenen Bakterien.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, Prof. Dr. med.; Förderung: MHH, HGF

Weitere Forschungsprojekte

Quantitative und qualitative Genexpression in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilmen.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, Prof. Dr. med.; Förderung: EU, HGF, Mukoviszidose e.V.

Identifizierung von genetischen Antibiotika-Resistenz Determinanten in *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, Prof. Dr. med.; Förderung: HFG, EU, DFG

Bedeutung der 4-quinolone für die Pathogenese von chronischen *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, Prof. Dr. med.; Förderung: HFG, BMBF

Globale Phänotypisierung von *Pseudomonas aeruginosa* PA14.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, Prof. Dr. med.; Förderung: HFG, BMBF

C-di-GMP Signalling in *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, Prof. Dr. med.; Förderung: Teilprojekt im SFB900

Morphologische Varianz in *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, Prof. Dr. med.; Förderung: Teilprojekt im IRTG 1372, DFG

Entwicklung von Inhibitoren zur Prävention und Behandlung von Biofilmmenschenpathogenen Bakterien.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne, Prof. Dr. med.; Kooperationspartner: HZI, Sanofi, ITEM, LUH; Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Bielecki P, Komor U, Bielecka A, Musken M, Puchalka J, Pletz MW, Ballmann M, Martins Dos Santos VA, Weiss S, Häußler S. Ex vivo transcriptional profiling reveals a common set of genes important for the adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to chronically infected host sites. *Environ Microbiol* 2013;15(2):570-587

Bielecki P, Lukat P, Hüsecken K, Dötsch A, Steinmetz H, Hartmann RW, Müller R, Häußler S. Mutation in Elongation Factor G Confers Resistance to the Antibiotic Argryrin in the Opportunistic Pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. *Chembiochem* 2012;13(16):2339-2345

Bruchmann S, Dötsch A, Nouri B, Chaberny IF, Häußler S. Quantitative contribution of target alteration and decreased drug accumulation to *Pseudomonas aeruginosa* fluoroquinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(3):1361-1368

Dötsch A, Eckweiler D, Schniederjans M, Zimmermann A, Jensen V, Scharfe M, Geffers R, Häußler S. The *Pseudomonas aeruginosa* transcriptome in planktonic cultures and static biofilms using RNA sequencing. *PLoS One* 2012;7(2):e31092

Komor U, Bielecki P, Loessner H, Rohde M, Wolf K, Westphal K, Weiss S, Häußler S. Biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* in solid murine tumors - a novel model system. *Microbes Infect* 2012;14(11):951-958

Lu C, Kirsch B, Zimmer C, de Jong JC, Henn C, Maurer CK, Müsken M, Häußler S, Steinbach A, Hartmann RW. Discovery of Antagonists of PqsR, a Key Player in 2-Alkyl-4-quinolone-Dependent Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Chem Biol* 2012;19(3):381-390

Malone JG, Jaeger T, Manfredi P, Dötsch A, Blanka A, Bos R, Cornelis GR, Häußler S, Jenal U. The YfiBNR Signal Transduction Mechanism Reveals Novel Targets for the Evolution of Persistent *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis Airways. *PLoS Pathog* 2012;8(6):e1002760

Pustelny C, Brouwer S, Müsken M, Bielecka A, Dötsch A, Nimtz M, Häußler S. The peptide chain release factor methyltransferase PrmC is essential for pathogenicity and environmental adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* PA14. *Environ Microbiol* 2013;15(2):597-609

Selezska K, Kazmierczak M, Musken M, Garbe J, Schobert M, Häußler S, Wiehlmann L, Rohde C, Sikorski J. *Pseudomonas aeruginosa* population structure revisited under environmental focus: impact of water quality and phage pressure. *Environ Microbiol* 2012;14(8):1952-1967

Storz MP, Maurer CK, Zimmer C, Wagner N, Brenzel C, de Jong JC, Lucas S, Müsken M, Häußler S, Steinbach A, Hartmann RW. Validation of PqsD as an Anti-biofilm Target in *Pseudomonas aeruginosa* by Development of Small-Molecule Inhibitors. *J Am Chem Soc* 2012;134(39):16143-16146

Wei Q, Le Minh PN, Dötsch A, Hildebrand F, Panmanee W, El-farash A, Schulz S, Plaisance S, Charlier D, Hassett D, Häußler S, Cornelis P. Global regulation of gene expression by OxyR in an important human opportunistic pathogen. *Nucleic Acids Res* 2012;40(10):4320-4333

Dissertation

Schmidt, Juliane (Dr. rer. nat.): Regulation of the transition between motile planktonic and sessile biofilm-associated lifestyles in *Pseudomonas aeruginosa*.

Masterarbeit

Lorenz, Anne (M.Sc.): Evaluierung der antibakteriellen Aktivität von Sekundärmetaboliten aus *Chitinophaga sancti*.

Schulze, Wiebke Manuela (M.Sc.): Globale Genregulation durch die Transkriptionsfaktoren PhoB und Vfr in *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstracts

2012 wurden 11 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Häußler, Susanne, (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeiten für internationale Fachzeitschriften; Vorstand im ZIB - Zentrum für Infektionsbiologie; Vorstand in der Gradschool des HZI; Vorstand des wissenschaftlichen Kollegiums am HZI.

Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation IFB-Tx

■ **Sprecher: Prof. Dr. Hermann Haller**

Tel.: 0511/532-6319 • E-Mail: haller.hermann@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de

Before the next starting line - we gather towards re-application

In 2007 we first introduced our concept of an integrated transplantation centre to the members of the External Advisory Board (EAB). Our main goal within the IFB program was to foster scientific excellence in clinical research, to strengthen translational research and to increase international competitiveness of transplantation research in Hannover. We were able to establish on the already existing foundations of clinical research a successful clinical research program. The clinical studies which were started within the IFB-Tx have gained national and international acceptance. Of major interest was the development of an attractive career program for young doctors in clinical research. The IFB-Tx was facing major problems because clinical research within the existing structures of German medicine is not easy. We established new structures for young doctors and successfully introduced many of them into transplantation research. Clinical programs were influenced by the IFB-Tx in a major way. Without the IFB-Tx we would not have been able to establish interdisciplinary clinical wards where transplanted patients are seen by the different specialties together. In addition, the new structures such as the Scientific Advisory Board (SAB), which we introduced, are now fully in action and have proven themselves as useful instruments for self-administration of research and clinical projects. In summary, the IFB-Tx is flourishing, active and we are well underway. On the other hand we are still facing major problems. The establishment of the Core facilities for clinical research in the transplantation area was successful. However, several of our researchers have already left the MHH and the IFB-Tx for new horizons. These changes of personnel hamper the development of the IFB-Tx and force us to adapt to new situations.

In 2012 the IFB-Tx has successfully applied for a second funding period to further pursue excellence in transplantation clinical research at the Hannover Medical School. Our strategic plan for the re-application was presented and outlined to the EAB in January 2012. The members of the IFB-Tx and its boards had a successful retreat in October 2011. During this meeting a strategy for the re-application was developed. Based on an analysis of strengths and weaknesses of the IFB-Tx and its development over the last 4 years we have structured the new IFB-Tx according to the primary goals adjusted to the situation in 2012. The strategic goals of the new IFB-Tx will still be the same:

Excellent and focussed clinical research, integration of clinical programs and, most importantly, the recruitment of young doctors and scientists into an attractive career development program in transplantation research.

Zelltherapeutika – GMP core facility

■ Leiter: Prof. Dr. Ulrike Köhl

Tel.: 0511/532-5718 • E-Mail: koehl.ulrike@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de

Forschungsprofil

Im Mai 2012 wurde das Institut für Zelltherapeutika an der MHH gegründet, zudem die „Good Manufacturing Practice Development Unit“ (GMPDU) und das „Cellular Therapy Centre“ (CTC) mit der GMP core facility (3 Reinräume „A“ in „B“) gehören. Im Juni 2012 haben in der GMPDU zunächst 1 ½ Mitarbeiter ihre Arbeit aufgenommen und Ende 2012/Anfang 2013 wurden weitere 5 Stellen besetzt; zum CTC gehören 11 Mitarbeiter.

In der GMP core facility werden zell-basierte Therapien ohne oder mit aufwendiger Manipulation, sogenannte „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMPs) auf einen klinischen Maßstab übertragen. ATMPs sind Gen- und Zelltherapeutika bzw. biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, die individuelle Therapien erlauben. In enger Zusammenarbeit zwischen den Mitarbeitern der GMP core facility und den Kollegen aus den verschiedenen Forschergruppen des Integrierten Forschungs und Behandlungszentrum für Transplantation (IFB-Tx) erfahren die im Labormaßstab entwickelten Zellprodukte dieses „Clinical scale-up“, um sie zur Behandlung von Patienten mit Krebs oder schweren traumatischen sowie degenerativen Gewebe- und Organverletzungen einsetzen zu können. Nach Abschluß der Validierung soll die jeweilige Herstellungserlaubnis eingeholt werden. Als Basis dazu dient die vorliegende Herstellungserlaubnis nach §13 AMG (Arzneimittelgesetz) sowie Genehmigungen nach §20b, §20c und §21a AMG z.B. für Blut- und Gewebesubereitung inkl. immunomagentischer CD34 Selektion oder CD3/CD19 Depletion peripherer Blutstammzellen. Im Fokus neuer Forschungsaktivitäten steht dabei die Herstellung regulatorischer T-Zellen, NK-Zellen, Dendritischer Zellen (DZ), antigen-spezifischer T-Zellen, aktivierter Makrophagen, mesenchymaler Stammzellen, T-Zell-Rezeptor- $\alpha\beta$ -depletierter Transplantate sowie gen-manipulierter Stamm- und Effektorzellen. Im Rahmen der Entwicklung neuer Zelltherapeutika haben Dr. L. Arseniev und K. Aleksandrova begonnen, ein Verfahren zur CD25 Depletion von Donor Lymphozyten aufzubauen. Ferner wurde mit der Implementierung eines aufwendigen Programms zur Qualitätskontrolle begonnen, das funktionale Assays und neuartige flowzytometrische Analysen zur phänotypischen und funktionellen Charakterisierung des Zellproduktes enthält. In Zusammenarbeit mit der Transplantationsimmunologie soll dies auch für das Immunmonitoring nach Transfusion der Zelltherapeutika genutzt werden. In einer Kooperation zwischen Prof. E. Mischak-Weissinger und Prof. U. Köhl konnte eine tri-zentrische Studie zur Regeneration CMV-spezifischer T-Zellen (CMV-CTL) nach Stammzelltransplantation (SZT) bei 278 Patienten abgeschlossen werden. Patienten mit nur 1 CMV-CTL/ μl im peripheren Blut zwischen Tag +50 und +75 nach SZT hatten einen signifikant höheren Schutz vor einer CMV-Reaktivierung gegenüber Patienten, die keine CMV-CTLs entwickelten (29%). Ein besonderer Forschungsschwerpunkt bei der Entwicklung zell-basierter Therapien liegt auf den NK-Zellen.

Forschungsprojekte

NK-zell-basierte Therapien zum Überwinden von Tumor Immune Escape Mechanismen

Eine GLP-konforme bi-nationale (Deutschland-Schweiz) Phase I/II Studie mit allogenen CD56+CD3- Spender NK-Zellen konnte erfolgreich in Kooperation zu Prof. J. Passweg (Basel) und Prof. D. Schwabe (Frankfurt) abgeschlossen werden. Patienten mit Hochrisikoleukämien und Tumoren erhielten am Tag +3, +40 und +100 unstimulierte oder am Tag +40 und +100 IL-2 stimulierte NK-Zellen (Abb. 1) nach haploidenter Stammzelltransplantation (SZT).

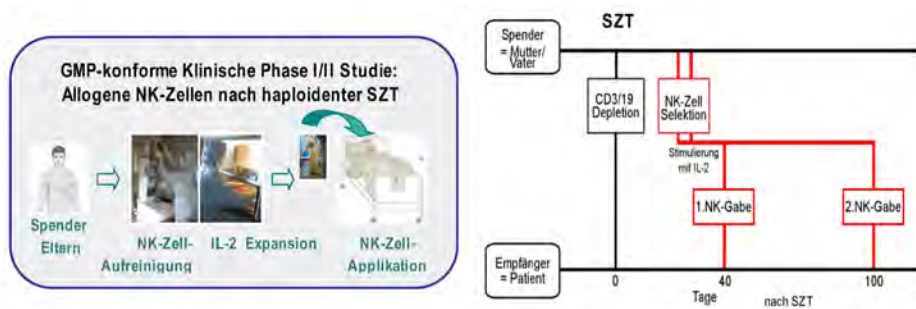


Abb.1: GMP-konforme klinische Phase I/II Studie mit allogenen NK-Zellen nach haploidenter SZT

Patienten mit Hochrisiko-Leukämien oder Tumoren erhalten nach Konditionierung und haploidenter SZT (CD3/CD19 depletiert) am Tag +40 und +100 nach SZT IL-2 expandierte und aktivierte Spender-NK-Zellen von ihrem Stammzellspender. Zieldosis der Studie (clinicaltrials.gov NCT01386619) war 1×10^7 CD56+CD3- NK-Zellen/kg KG und $< 5 \times 10^3$ CD3+/kg KG.

Im Rahmen eines Begleitprojektes wurden die zellulären Wirkmechanismen, die zu einer verstärkten NK-Zell-Zytotoxizität gegen Leukämiezellen führen, immunologisch und molekularbiologisch charakterisiert. Auf NK-Zellen unter IL-2-Expansion konnte im Vergleich zu frisch isolierten, unstimulierten NK-Zellen eine signifikante Zunahme der Oberflächenexpression von Aktivierungsmarkern (CD69, HLA-DR) und der aktivierenden Rezeptoren (NCRs: Nkp30, Nkp44, Nkp46 und NKG2D) sowie eine Abnahme von inhibitorischen Rezeptoren (KIR) beobachtet werden. Dies führte zu einer verbesserten Migration, Erkennung und Zytotoxizität der stimulierten NK-Zellen gegenüber residualen, malignen Zellen. Um weiterhin abzuschätzen, ob diese hochaktiven, allogenen NK-Zellen durch Tumor Immune-Escape Mechanismen, insbesondere lösliche Faktoren (soluble MICA/B), einem kompetitiven, inhibitorischen Effekt unterliegen, untersuchte Dr. S. Klöss die Plasmakonzentrationen dieser NKG2D-Liganden bei Patienten mit Neuroblastomen im Rahmen der NK-Zell-Studie vor, während und nach der Immuntherapie. Dabei konnten signifikant höhere Konzentrationen von löslichem MICA im Plasma dieser Patienten vor Applikation der allogenen NK-Zellen im Vergleich zu den Plasmaspiegeln danach und gegenüber

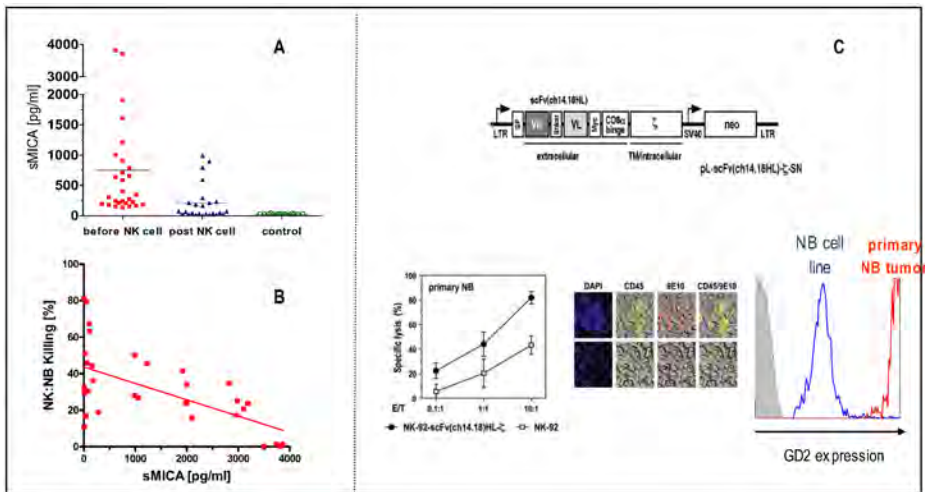


Abb.2: Blockierung der NK-Zell Zytotoxizität durch Tumor Immun Escape Mechanismen und Möglichkeiten der Überwindung durch expandierte/aktivierte NK-Zellen oder Tumor-Retargeting

- Vor NK-Zell Applikation finden sich signifikant höhere Spiegel an löslichem MICA (sMICA) im peripheren Blut von Patienten mit Neuroblastom (NB) gegenüber dem Zeitpunkt direkt nach der NK-Zell-Infusion.
- Hoehe Spiegel an löslichem MICA inhibieren die NKG2D-vermittelte Zytotoxizität der transfundierten Spender NK-Zellen, während eine große Anzahl an NK-Zellen das lösliche MICA zum Teil abfangen kann und dann zu einer besseren Zytotoxizität führt (S. Kloess et al., Eur J Immunol 2010).
- Eine molekulare Strategie zum Überwinden von Tumor Immune Escape Mechanismen ist der Einsatz von gen-modifizierten NK-Zellen (NK-92-scFv(ch14.18)HL- ξ), die gegen das GD2 Antigen auf der Oberfläche von NB Zellen gerichtet sind (Esser et al.; J of Cellular and Molecular Medicine 2012).

gesunden Kontrollen nachgewiesen werden [Abb. 2A]. In parallel durchgeführten, funktionalen Zytotoxizitätstests zeigte sich eine deutliche Abnahme in der Zytotoxizität allogener NK-Zellen [Abb. 2B], wenn diese mit MICA-haltigem Patientenplasma vorinkubiert waren. Im peripheren Blut der Patienten konnte aber auch nachgewiesen werden, dass durch Applikation einer großen Anzahl an NK-Zellen das lösliche MICA für einige Stunden gebunden wurde, sodass ein Teil der NK-Zellen in Ihrer zytotoxischen Aktivität nicht beeinträchtigt war. Auf der Basis dieser Ergebnisse wird derzeit versucht, durch neue Expansionsprotokolle über (i) Interaktion von NK-Zellen und Dendritischen Zellen und (ii) Ko-Inkubation von NK-Zellen mit verschiedenen Feeder-Zellen die Ausbeute an NK-Zellen deutlich zu steigern, aber die Anzahl residueller CD3+ alloreaktiver T-Zellen bei <0,01% zu halten.

In einem weiteren Ansatz zur Überwindung von Tumor Immune Escape Mechanismen wurde die klinisch einsetzbare humane NK-Zelllinie NK-92 durch Transduktion mit einem retroviralen Vektorkonstrukt gentechnisch verändert, so dass sie chimäre Antigenrezeptoren spezifisch für das Neuroblastom-spezifische GD2 exprimiert. Diese Rezeptoren bestehen aus einem extrazellulären „single chain“ Fv (scFv) Antikörperfragment abgeleitet von dem bereits klinisch eingesetzten humanisierten anti-GD2 Antikörper ch14.18, mittels Genfusion verknüpft mit der signalleitenden zeta-Kette des CD3 Komplexes. In einer Kooperation mit Prof. W. Wels (Frankfurt) konnte das deutlich höhere Potential der so modifizierten NK-Zellen gegenüber der unmanipulierten NK92 hinsichtlich dem effektiven Abtöten von Neuroblastomzellen gezeigt werden. Insbesondere konnte Dr. R. Esser dies auch an primären Neuroblastomzellen eindrucksvoll demonstrieren [Abb. 2C].

Weitere Forschungsprojekte

Naturimmun: EU-FP7-People-Marie-Curie ITN

■ Projektleitung: Hofer, Erhard (Prof. Dr., Wien); Projektleitung MHH: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.);Kooperationpartner: Santo di James (Prof. Dr., Paris); Mandelboim, Ofer (Prof. Dr., Jerusalem); Nathwani, Amit (Prof. Dr., London); Lopez-Botet, Miguel (Prof. Dr., Barcelona); Trowsdale, John (Prof. Dr., Cambridge);Förderung: EU

Steigerung der Zytotoxizität haploidenter NK-Zellen zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit Neuroblastom durch Überwinden von Tumor-Immune-Escape Mechanismen,

■ Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Kooperationpartner: Koch, Joachim (PD Dr., Frankfurt); Förderung: Sander Stiftung

Entwicklung von Immunliganden für die NK-Zell-vermittelte Immuntherapie pädiatrischer akuter Leukämien

■ Projektleitung: Pogge von Strandmann, (Prof. Dr., Köln); Projektleitung MHH: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Academic GMP: The impact of Regulation (EC) No 1394/2007 on the development of Advanced Therapy Medicinal Products: an academic perspective (EU-FP7), EU

■ Projektleitung: Hildebrandt, Martin (Prof. Dr., München); Kooperationpartner: MHH: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Mischak-Weissinger, E (Prof. Dr.) Förderung: EU

Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration-2 (Studiename: BOOST-2 trial, (EudraCT-Nr.: 2005-000774-46)

■ Projektleitung: Arseniev, Lubomir (Dr.), MHH Kooperation: Wollert, Kai (Prof. Dr.), Kardiologie, MHH, Förderung: BMBF

12 Parameter Durchflusszytometrie zur Quantifizierung von Zellsubpopulationen bei der Freigabe von Zellprodukten

■ Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Klöss, Stephan (Dr.); Esser, Ruth (Dr.) Förderung: Beckman Coulter

Zielgerichtete Killerzellen für die Krebs-Immuntherapie

■ Projektleitung: Wels, Winfried (Prof. Dr., Frankfurt); Kooperationspartner MHH: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

Originalpublikationen

Stern M, Passweg RJ, Meyer-Monard S, Esser R, Tonn T, Soerensen J, Paulussen M, Gratwohl A, Klingebiel T, Bader P, Tichelli A, Schwabe D, Köhl U. Preemptive Immunotherapy with Purified Natural Killer Cells after Haploidentical Stem Cell Transplantation. A Prospective Phase II Study in 2 Centers. *Bone Marrow Transplantation*; 2012; doi: 10.1038/bmt.2012.162

Borchers S, Bremm M, Lehrnbecher T, Dammann E, Pabst B, Wölk B, Esser R, Yildiz M, Eder M, Stadler M, Bader P, Martin H, Jarisch A, Schneider G, Klingebiel T, Ganser A, Weissinger EM, Koehl U. Sequential Monitoring of Anti-Cytomegalovirus (CMV) Response May Allow Prediction of CMV-reactivation Post Allogeneic Stem Cell Transplantation. *PLoS One*; 2012;7(12):e50248. doi: 10.1371/journal.pone.0050248

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Köhl, Ulrike (Prof. Dr.): Professional societies International Society for Cellular Therapy (ISCT), Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH), Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (PÄD-AG-KBT), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGFI) AG Biologie der NK-Zellen, Knochenmarktransplantation / Gentherapie Frankfurt (KGF), European working group on clinical cell analysis (EWGCCA); Reviewer: EMA (European Medicine Agency), *Journal of Biochemical Pharmacology*, *Journal of Human Immunology*, *Journal of Immunological Methods*, *Journal of Leukemia and Lymphoma*, *Journal of Tissue Antigen*, *Bone Marrow Transplantation*, *International Journal of Hematology*, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *Klinische Pädiatrie Cytometry*, *Cytotherapy*

Molekulare und Translationale Therapiestrategien

■ Leiter: Prof. Dr. Dr. Thomas Thum

Tel.: 0511/532-5272 • E-Mail: thum.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/imtts.html

Forschungsprofil

Das Inst. für Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTTS) an der MHH entwickelt RNA-basierte Diagnostik- und Therapieverfahren. Unter anderem arbeitet das Inst. auch als eine Core Facility des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums Transplantation (IFB-Tx). Der experimentelle Betrieb wurde im Januar 2010 aufgenommen. Die Mitarbeiteranzahl umfasst ca. 25 Postdocs, PhD- und StrucMed-Studenten, technische sowie Verwaltungs-Angestellte. Die Finanzierung erfolgt derzeit über den IFB-Tx, die MHH, sowie externe Drittmittelgeber, wie z.B. die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Europäische Kommission oder verschiedene Stiftungen. Die naturwissenschaftlichen und medizinischen Doktoranden sind in der Hannover Biomedical Research School und dem StrucMed-Programm der MHH integriert. Im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses steht die Entwicklung neuer Therapiekonzepte in der Herz/ Kreislaufmedizin und Transplantationsforschung. Weltweit nehmen kardiovaskuläre Erkrankungen in den Todesursachenstatistiken den ersten Rang ein und neue therapeutische Strategien werden dringend benötigt. Wir fokussieren unsere derzeitigen Aktivitäten auf MicroRNAs, kleine RNA-Moleküle, sowie längere nicht-kodierende RNA-Moleküle (lncRNAs), die durch die Regulation zahlreicher Zielgene komplexe Gen-Netzwerke modulieren und dadurch wichtige Auswirkungen auf der Entwicklung und Funktion verschiedenster Organe haben.

Bei unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen liegen MicroRNAs und andere RNA-Spezies auf einem veränderten Expressionsniveau vor und sind dadurch direkt an einer Reihe pathophysiologischer Vorgänge im kardiovaskulären System ursächlich beteiligt. Die Entwicklung von MicroRNA-Modulatoren, wie beispielsweise Antagomiren oder AntimiRs, erlaubt eine Modellierung und Normalisierung deregulierter Gen-Netzwerke und könnte damit zukünftig zu völlig neuen Strategien einer Mechanismus-basierter Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen führen. Ein besonderes Interesse liegt hierbei in der Entwicklung MikroRNA-basierter Therapiestrategien zur Verhinderung von Fibrose bei Herzerkrankungen, aber auch bei verschiedenen Pathologien der Lunge oder Niere, sowie nach Organtransplantation. Zusätzlich werden therapeutische Strategien zur Zell- und Oligonukleotid-basierter Stimulation von Angiogenese ischämischer Regionen (z.B. nach Myokardinfarkt und Ischämie-Reperfusionsschaden der Niere) entwickelt. In Kooperation mit verschiedenen klinischen und präklinischen Abteilungen der MHH werden hier relevante molekulare Zielstrukturen identifiziert und in Zukunft im Rahmen des IFB-Tx klinische Studien zur Modulation von Fibrose und/oder Organ-Ischämie initiiert werden. Zusätzlich fokussiert sich die Abt. auf die Nutzbarmachung zirkulierender microRNAs als neue innovative Biomarker verschiedener Erkrankungen.

Forschungsprojekte

MicroRNAs regulieren kardiales Wachstum und Autophagie

Kardialer Stress, wie zum Beispiel ein Herzinfarkt oder hoher Blutdruck, führt oft zu krankhaftem Herzwachstum: Um mehr Pumpleistung aufbringen zu können, vergrößern sich die Muskelzellen dieses Organs – ein Zustand, der unbehandelt oft zu Herzversagen führt. Unser Inst. konnte nun in Zusammenarbeit mit dem Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie anhand von in vitro und Maus-Experimenten zeigen, dass bei diesem Prozess zwei kleine RNA-Moleküle eine Schlüsselrolle einnehmen: miRNA-212 und miR-132. Hierzu wurde zunächst ein vollautomatisiertes

Roboter-gesteuertes System zur Transfektion von miRNA-Bibliotheken am IMTTS aufgebaut. Die Überexpression dieser miRNA Bibliothek identifizierte die miRNAs miR-212 und miR-132, die zusammen eine miRNA Familie bilden, als sehr starke Induktoren für das Wachstum von Herzmuskelzellen (Abb. 1).

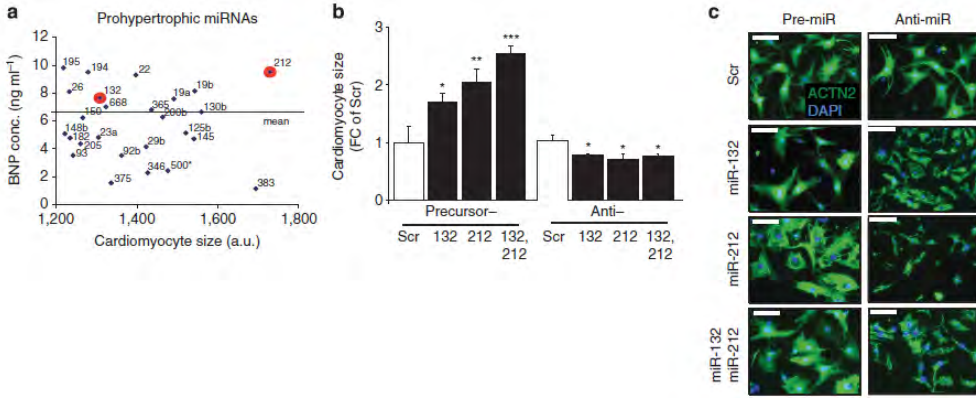


Abb. 1: Screening von microRNA Bibliotheken zur Identifikation prohypertropher microRNAs

Die Kardiomyozyten-spezifische Überexpression dieser miRNA-Familie führte auch in vivo zu einer kardialen Hypertrophie (Abb. 2d), und zu einer erhöhten Sterblichkeit der Mäuse (Abb. 2c) aufgrund der Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Abb. 2i). Wurden miR-212/132 Knockout-Mäuse verwendet (Nature Genetics, 2010), waren die Mäuse vor der Entwicklung

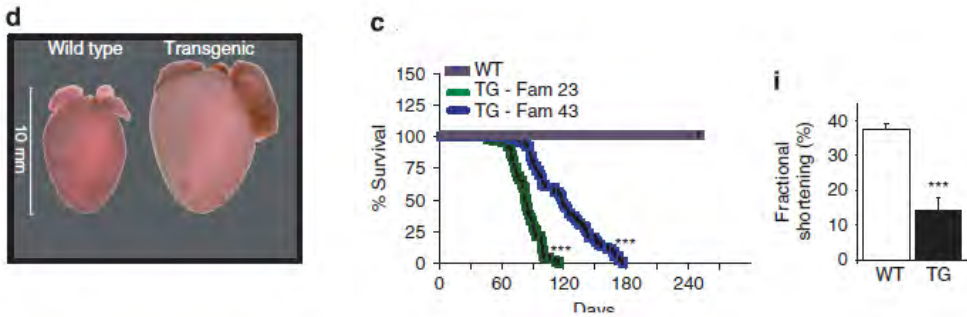


Abb. 2: Entwicklung einer Kardiomyozyten-spezifischen miR-212/132 transgenen Maus und Entwicklung kardialer Hypertrophie

einer Herzhypertrophie geschützt. Mechanistisch konnte der anti-hypertroph wirkende Transkriptionsfaktor FOXO3a als Target dieser miRNA-Familie identifiziert werden. Da FOXO3a auch als Regulator der Autophagie beschrieben wurde, erfolgten hier weitere Analysen. In miR212/132 transgenen Tieren waren die Programme der Autophagie deutlich reduziert (Abb. 3).

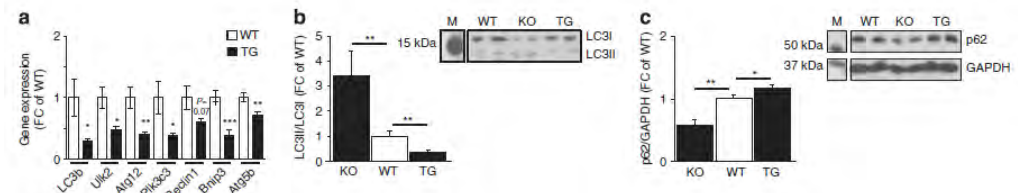


Abb. 3: Inhibition kardialer Autophagie durch miR-212/132 Überexpression

Wir vermuten dass die Abschaltung der kardialen Autophagie wesentlich zu der Entwicklung der Herzinsuffizienz nach Druck-Überlastung des linken Ventrikels beiträgt. Neben einer genetischen Ausschaltung, entwickelten wir auch eine pharmakologische Inhibition eines dieser miRNAs. Unter pathologischen Bedingungen war auch dann nur ein sehr geringes krankhaftes Herzwachstum zu beobachten. Solche MicroRNA-Hemmstoffe könnten allein oder in Kombination mit herkömmlichen Behandlungen ein vielversprechender neuer Therapieansatz der Herzinsuffizienz sein. Die Ergebnisse dieser Studie wurden 2012 in der Fachzeitschrift Nature Communications veröffentlicht (Ucar A, Gupta SK, Fiedler J, Eriqi E, Kardasinski M, Batkai S, Dangwal S, Kumarswamy R, Bang C, Holzmann A, Remke J, Caprio M, Jentsch C, Engelhardt S, Geisendorf S, Glas C, Hofmann TG, Nessling M, Richter K, Schiffer M, Carrier L, Napp LC, Bauersachs J, Chowdhury K, Thum T. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy. Nature Commun. 2012;3:1078. doi: 10.1038/ncomms2090.).

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Chowdhury, Kamal (Dr.), Max Planck Inst. Göttingen; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Einfluss von microRNAs auf endotheliale Vorläuferzellen

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

MicroRNA-basierter Crosstalk zwischen Fibroblasten und Kardiomyozyten

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

Osteopontin-regulierte MicroRNAs bei kardialer Fibrose

■ Projektleitung: Lorenzen, Johan (PD Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DFG

miRNA Strategien bei Lungenerkrankungen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Ochs, Matthias (Prof. Dr.), Anatomie, MHH; Förderung: SFB, DFG

MicroRNAs und renale Urämie

■ Projektleitung: Lorenzen, Johan (PD Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof. Dr.), Nephrologie, MHH; Förderung: Stiftung

Rolle von microRNAs bei Nierentransplantation

■ Projektleitung: Lorenzen, Johan (PD Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof. Dr.), Nephrologie, MHH; Förderung: IFB-Tx (BMBF)

Verhinderung von Fibrosebildung nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Fleissner, Felix (Dr.), Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Haverich, Axel (Prof. Dr.), HTG-Chirurgie, MHH; Förderung: IFB-Tx (BMBF)

Bedeutung von miRNAs bei dermalen Alterungsprozessen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Wirtschaft

MicroRNAs als Biomarker kardiovaskulärer und neurologischer Erkrankungen

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: LOM

Rolle von miRNAs bei kardialer Regeneration

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH2

Endocannabinoids and microRNAs in heart failure

■ Projektleitung: Batkai, Sandor (Dr. Dr.); Förderung: EU, 7FP, Marie Curie Integration Grant

MiRNAs zur Verbesserung der Plättchenfunktion bei Diabetikern

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Seema Dangwal (Dr.); Kooperationspartner: Tschoepe, Diethelm (Prof. Dr.), Diabetes-Zentrum Bad Oeynhausen; Förderung: European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD)

MiRNA Therapeutika bei kardialem Ischämie-Reperfusionsschaden am Grosstier-Modell

■ Projektleitung: Fiedler, Jan (Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Originalpublikationen

Adam O, Löhfelme B, Thum T, Gupta SK, Puhl SL, Schäfers HJ, Böhm M, Laufs U. Role of miR-21 in the pathogenesis of atrial fibrosis. *Basic Res Cardiol*; 2012;107(5):278

Anagnostopoulou P, Riederer B, Duerr J, Michel S, Binia A, Agrawal R, Liu X, Kalitzki K, Xiao F, Chen M, Schatterny J, Hartmann D, Thum T, Kabesch M, Soleimani M, Seidler U, Mall MA. SLC26A9-mediated chloride secretion prevents mucus obstruction in airway inflammation. *J Clin Invest*; 2012;122(10):3629-3634

Bang C, Thum T. Novel non-coding RNA-based therapeutic approaches to prevent statin-induced liver damage. *EMBO Mol Med*; 2012;4(9):863-865

Batkai S, Mukhopadhyay P, Horvath B, Rajesh M, Gao RY, Mahadevan A, Amere M, Battista N, Lichtman AH, Gauson LA, Maccarrone M, Pertwee RG, Pacher P. Delta8-Tetrahydrocannabinol prevents hepatic ischaemia/reperfusion injury by decreasing oxidative stress and inflammatory responses through cannabinoid CB2 receptors. *Br J Pharmacol*; 2012;165(8):2450-2461

Dangwal S, Thum T. MicroRNAs in platelet biogenesis and function. *Thromb Haemost*; 2012;108(4):599-604

Diekmann U, Elsner M, Fiedler J, Thum T, Lenzen S, Naujok O. MicroRNA Target Sites as Genetic Tools to Enhance Promoter-Reporter Specificity for the Purification of Pancreatic Progenitor Cells from Differentiated Embryonic Stem Cells. *Stem Cell Rev*; 2012;DOI: n10.1007/s12015-012-9416-1

Engeli S, Blüher M, Jumpertz R, Wiesner T, Wirtz H, Bosse-Henck A, Stumvoll M, Batkai S, Pacher P, Harvey-White J, Kunos G, Jordan J. Circulating anandamide and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Hypertens*; 2012;30(12):2345-2351

Haghikia A, Haghikia A, Hellwig K, Baraniskin A, Holzmann A, Decard BF, Thum T, Gold R. Regulated microRNAs in the CSF of patients with multiple sclerosis: A case-control study. *Neurology*; 2012;79(22):2166-2170

Horvath B, Magid L, Mukhopadhyay P, Batkai S, Rajesh M, Park O, Tanchian G, Gao RY, Goodfellow CE, Glass M, Mechoulam R, Pacher P. A new cannabinoid CB2 receptor agonist HU-910 attenuates oxidative stress, inflammation and cell death associated with hepatic ischaemia/reperfusion injury. *Br J Pharmacol*; 2012;165(8):2462-2478

Jazbutyte V, Fiedler J, Kneitz S, Galuppo P, Just A, Holzmann A, Bauersachs J, Thum T. MicroRNA-22 increases senescence and ac-

tivates cardiac fibroblasts in the aging heart. *Age (Dordr)*; 2012;DOI: 10.1007/s11357-012-9407-9

Jazbutyte V, Stumpner J, Redel A, Lorenzen JM, Roewer N, Thum T, Kehl F. Aromatase inhibition attenuates desflurane-induced preconditioning against acute myocardial infarction in male mouse heart in vivo. *PLoS One*; 2012;7(8):e42032

Kraemer R, Wuerfel W, Lorenzen J, Busche M, Vogt PM, Knobloch K. Analysis of hereditary and medical risk factors in Achilles tendinopathy and Achilles tendon ruptures: a matched pair analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*; 2012;132(6):847-853

Kumarswamy R, Lyon AR, Volkmann I, Mills AM, Bretthauer J, Pahuja A, Geers-Knörr C, Kraft T, Hajjar RJ, Macleod KT, Harding SE, Thum T. SERCA2a gene therapy restores microRNA-1 expression in heart failure via an Akt/FoxO3A-dependent pathway. *Eur Heart J*; 2012;33(9):1067-1075

Kumarswamy R, Mudduru G, Ceppi P, Muppala S, Kozlowski M, Niklinski J, Papotti M, Allgayer H. MicroRNA-30a inhibits epithelial-to-mesenchymal transition by targeting Snai1 and is downregulated in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*; 2012;130(9):2044-2053

Lorenzen JM, Dietrich B, Fiedler J, Jazbutyte V, Fleissner F, Karpinski N, Weidemann F, Wanner C, Asan E, Caprio M, Ertl G, Bauersachs J, Thum T. Pathologic endothelial response and impaired function of circulating angiogenic cells in patients with Fabry disease. *Basic Res Cardiol*; 2013;108(1):311

Lorenzen JM, Martino F, Scheffner I, Bröcker V, Leitolf H, Haller H, Gwinner W. Fetuin, matrix-gla protein and osteopontin in calcification of renal allografts. *PLoS One*; 2012;7(12):e52039

Lorenzen JM, Menne J, Schmidt BM, Schmidt M, Martino F, Dietrich R, Samiri S, Worthmann H, Heeren M, Weissenborn K, Haller H, Schiffer M, Kielstein JT, Thum T. Circulating microRNAs in Patients with Shiga-Toxin-Producing *E. coli* O104:H4 Induced Hemolytic Uremic Syndrome. *PLoS One*; 2012;7(10):e47215

Martino F, Lorenzen J, Schmidt J, Schmidt M, Broll M, Gorzig Y, Kielstein JT, Thum T. Circulating MicroRNAs Are Not Eliminated by Hemodialysis. *PLoS One*; 2012;7(6):e38269

Mukhopadhyay P, Horvath B, Zsengeller Z, Batkai S, Cao Z, Kechrid M, Holovac E, Erdelyi K, Tanchian G, Liaudet L, Stillman IE, Joseph J, Kalyanaraman B, Pacher P. Mitochondrial reactive oxygen species generation triggers inflammatory response and tissue injury asso-

ciated with hepatic ischemia-reperfusion: therapeutic potential of mitochondrially targeted antioxidants. *Free Radic Biol Med*; 2012;53(5):1123-1138

Rajesh M, Batkai S, Kechrid M, Mukhopadhyay P, Lee WS, Horvath B, Holovac E, Cinar R, Liaudet L, Mackie K, Hasko G, Pacher P. Cannabinoid 1 receptor promotes cardiac dysfunction, oxidative stress, inflammation, and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*; 2012;61(3):716-727

Ucar A, Gupta SK, Fiedler J, Erikci E, Kardasinski M, Batkai S, Dangwal S, Kumarswamy R, Bang C, Holzmann A, Remke J, Caprio M, Jentzsch C, Engelhardt S, Geisendorf S, Glas C, Hofmann TG, Nesslering M, Richter K, Schiffer M, Carrier L, Napp LC, Bauersachs J, Chowdhury K, Thum T. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy. *Nat Commun*; 2012;3:1078

Wolf C, Lorenzen JM, Stein S, Tsikas D, Störk S, Weidemann F, Ertl G, Anker SD, Bauersachs J, Thum T. Urinary asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a predictor of mortality risk in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2012;156(3):289-294

Übersichtsarbeiten

Bang C, Thum T. Exosomes: new players in cell-cell communication. *Int J Biochem Cell Biol*; 2012;44(11):2060-2064

Fiedler J, Park D-H, Thum T. MicroRNA and disease models: focus on cardiac fibrosis. *Drug Discovery Today: Disease Models*; 2012;DOI: 10.1016/j.ddmod.2012.08.002

Lorenzen J M, Thum T. MicroRNAs in Immunität und Organtransplantation. *Transfusionsmedizin*; 2012;2(4):183-187

Lorenzen J, Kumarswamy R, Dangwal S, Thum T. MicroRNAs in diabetes and diabetes-associated complications. *RNA Biol*; 2012;9(6):820-827

Lorenzen JM, Martino F, Thum T. Epigenetic modifications in cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol*; 2012;107(2):245

Lorenzen JM, Thum T. Circulating and urinary microRNAs in kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*; 2012;7(9):1528-1533

Lorenzen JM, Thum T, Gwinner W. MicroRNAs bei Nierenerkrankungen: kleine Moleküle mit großer Wirkung. *Nephrologe*; 2012;7(3):243-244

Pfaff N, Moritz T, Thum T, Cantz T. miRNAs involved in the generation, maintenance, and differentiation of pluripotent cells. *J Mol Med (Berl)*; 2012;90(7):747-752

Abstracts

2012 wurden 32 Abstracts publiziert.

Promotionen

Karpinski Nicola (Dr. med.): Analyse endothelialer Progenitorzellen und Endothelfunktion von Patienten mit Morbus Fabry.

Schunk René (Dr. med.): Die Rolle von GATA-Transkriptionsfaktoren in zirkulierenden angiogenen Zellen: Mechanismen und Implikatio-

nen für die Endothelfunktion.

Stipendien

Dangwal, Seema (Dr.): Research Stipendium of the Diabetes Foundation DHD of the German Diabetes Foundation.

Wissenschaftspreise

Fiedler, Jan (Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): Franz-Maximilian-Groedel-Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

Dangwal, Seema (Dr.): Anna Wundelich Ernst Jüehling Doctor Award.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): Editorial Board Mitglied von Circulation Research; Editorial Board Mitglied von Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology; Editorial Board Mitglied von Journal of Molecular and Cellular Cardiology; Editorial Board Mitglied von Basic Research in Cardiology; Editorial Board Mitglied von American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology; Editorial Board Mitglied von PLOS One; Editorial Board Mitglied von Physiol Genomics; Working Group on Myocardial Function (WG 4), Nucleus Member, European Society of Cardiology; Committee for Translational Cardiology, Nucleus Member, European Society of Cardiology; Fellow of the European Society of Cardiology (FESC); Co-Founder and 1. Chairman of KardioWIND e.V. (non-profit organisation to support young cardiologists in Germany).

Lorenzen, Johan (Dr.): Steering Committee, German Chronic Kidney Disease Study.

Patente

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.) et al.: 2012, 3 Patenteinreichungen zur miRNA-basierten Diagnostik und Therapie verschiedener Erkrankungen.

Transplantationsimmunologie

■ Leiter: Prof. Dr. Christine Falk

Tel.: 0511/532-9745 • E-Mail: falk.christine@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de

Forschungsprofil

Das Institut für Transplantationsimmunologie im IFB-Tx setzt sich aus der Forschungsgruppe Immunregulation und der Core Facility Diagnostic Centre zusammen, deren Mitarbeiter mit den entsprechenden Aufgaben in den Bereichen der immunologischen Forschung und des Immunmonitorings bei Transplantationspatienten betraut sind. Der Schwerpunkt der Core Facility liegt auf der Entwicklung neuer Strategien für das Immunmonitoring nach Organ- und Stammzelltransplantation, wobei sowohl die zellulären Komponenten des Immunsystems, T-, B-Lymphozyten, natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und Monozyten, als auch die löslichen Mediatoren wie Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren in die Untersuchungen einbezogen werden. Dabei kommen vorwiegend Methoden wie die Mehrfarben-Durchflusszytometrie, die Luminex-basierte Multiplex-Technologie, die ELISpot-Technologie sowie klassische biochemische und molekularbiologische Techniken zum Einsatz. Je nach der von den klinischen Kollegen im Transplantationskontext formulierten Fragestellung wird ein darauf zugeschnittenes Immunmonitoring entworfen und ggf. neue Technologien dafür etabliert. Folgende zentrale Fragen stehen im Mittelpunkt der augenblicklichen Aktivitäten der Core Facility, die in enger Zusammenarbeit mit den klinischen Kollegen im IFB-Tx bearbeitet werden:

1. Welchen Einfluss haben verschiedene immunsuppressive Medikamente auf das T- und NK-Zellrepertoire und deren Funktion im Blut und im Biopsiegewebe von Patienten nach Organtransplantation am Beispiel der Nierentransplantation?
2. Welche zellulären Komponenten bzw. lösliche Faktoren im Blut eignen sich für das Monitoring der Effektivität der Immunsuppression nach pädiatrischer Lebertransplantation?
3. Welche Immunzellen und lösliche Mediatoren lassen sich in Perfusionslösungen nach Organtransplantation nachweisen und welche Rückschlüsse können daraus über den Zustand des Organs bzw. der Inflammation gezogen werden?

Einige Ergebnisse wurden zu diesem Themenkomplex bereits publiziert und werden in den Forschungsprojekten kurz dargestellt. Das vorrangige Ziel dieser Untersuchungen ist die Definition prädiktiver Marker im peripheren Blut, in Biopsiegewebe, etc., die eine individualisierte Einstellung der Immunsuppression erlauben und auf der Basis der feinjustierten Immunsuppression als Frühwarnsystem für Abstoßungskrisen fungieren können. Für die Auswahl der Marker mit dem größten klinisch relevanten Potenzial werden dabei neue statistische Programme mit principal component und unsupervised Cluster-Analysen, die für derartige Multiparameteranalysen geeignet sind, zum Einsatz kommen.

In der Forschungsgruppe Immunregulation stehen NK-Zellen im Fokus der Untersuchungen, die dabei auch die Entwicklung neuer Immunmonitoringstrategien unterfüttern. NK-Zellen exprimieren eine Vielfalt an Rezeptoren für HLA- und non-HLA-Liganden, mit Hilfe derer sie zwischen „selbst“ und „fremd“, also infiziert, entartet oder allogenen, erkennen können. Sie werden dabei durch eine Balance zwischen aktivierenden und inhibitorischen Signalen reguliert, wobei diese komplizierte Regulation auf der Ebene der Signalverschaltung in einer NK-Zelle gesteuert wird. Die Signaltransduktion in NK-Zellen unterscheidet sich an einigen Schnittstellen von der Signalverschaltung in T-Zellen, wodurch sich die unterschiedlichen Befunde aus den Untersuchungen an nierentransplantierten Patienten möglicherweise erklären

lassen. Dieser Aspekt wird ergänzt durch die Fragestellung, wie sich gewebsständige von peripheren NK-Zellen bzgl. ihres Phänotyps und ihrer Funktion unterscheiden. Die Erkenntnisse aus dem direkten Vergleich zwischen T-Zellen und NK-Zellen im Kontext der Immunsuppression nach Organtransplantation sollen dazu dienen, herauszufinden inwieweit NK-Zellen zukünftig als „Sensoren“ der Immunsuppression bzw. einer Abstoßungsreaktion eingesetzt und damit für die Optimierung des Immunmonitorings verwendet werden können.

Forschungsprojekte

Einfluss der Immunsuppression auf Natürliche Killerzellen und auf das Zytokinmilieu bei Patienten nach Organtransplantation

Natürliche Killerzellen als Teil des Angeborenen Immunsystems im Konzert der Immunreaktion

Im Konzert des Immunsystems nehmen Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) eine zentrale Position in der Regulation einer Immunantwort ein, da sie als Teil des angeborenen Immunsystems an vorderster Front der Immunabwehr stehen und direkt mit „Fremd“-Antigenen jeglicher Art, also Pathogenen, Tumor- oder auch allopathogenen Zellen interagieren können. Für diese Interaktionen steht NK-Zellen eine Fülle von mehr als 20 Oberflächenrezeptoren zur Verfügung, die eine Erkennung von infizierten, maligne transformierten oder allopathogenen Zellen auf unterschiedlichen Ebenen ermöglichen. Diese Rezeptoren werden auch als Marker für die Unterscheidung der verschiedenen NK-Zellsubpopulationen verwendet, wobei sich die Untersuchungen bislang vorwiegend auf NK-Zellen aus dem peripheren Blut konzentrierten. Die Hauptfunktionen natürlicher Killerzellen bestehen einerseits in ihrer zytotoxischen Aktivität, mit der sie fremde Zellen über die Freisetzung von Zytotoxinen wie Granzym A, B oder Perforin abtöten können, und andererseits in der Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen, ausgelöst durch Rezeptor-vermittelte Signale, mit deren Hilfe sie eine Immunreaktion in Richtung Th1-, Th2 oder Th17-Immunantwort dirigieren können (Abb. 1). Diese Regulation erfolgt in einer koordinierten Aktion mit dendritischen Zellen und determiniert sowohl die spätere spezifische T-Zellreaktion als auch die antikörper-produzierende B-Zellreaktion. Als Folge einer fulminanten Immunreaktion kann häufig eine Gewebereaktion beobachtet werden, die beispielsweise an einer Endothelaktivierung oder der Chemokinproduktion parenchymatischer Zellen abzulesen ist. Es kann also im Zuge einer immunologischen Entzündung eine Gewebentzündungsreaktion ausgelöst werden, die sich anhand der von nicht-Immunzellen freigesetzten Entzündungsmediatoren, wie Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren, von der reinen Immunreaktion unterscheiden lässt. Dieses Zusammenspiel der immunologischen und der gewebespezifischen Entzündungsparameter determiniert unserer Hypothese nach sowohl das klinische Erscheinungsbild einer Entzündungsreaktion, als auch deren Nachhaltigkeit in puncto Gewebedestruktion. Daraus ergibt sich die Möglichkeit einer therapeutischen Relevanz, denn demnach ließe sich eine reine immunologische Reaktion mit Steroiden alleine unterdrücken, wohingegen sich eine parallel ablaufende Gewebereaktion als steroidrefraktär darstellen würde. Diese Hypothese wurde anhand einer Untersuchung an Patienten mit schwerer chronischer Graft-versus-Host-Reaktion (GVHD) nach Stammzelltransplantation bestätigt, in der die Ratio angiogenetischer Faktoren wie VEGF und Angiopoietin-2 bereits vor Stammzelltransplantation die Sensitivität bzw. Resistenz gegenüber einer Steroidtherapie determiniert.

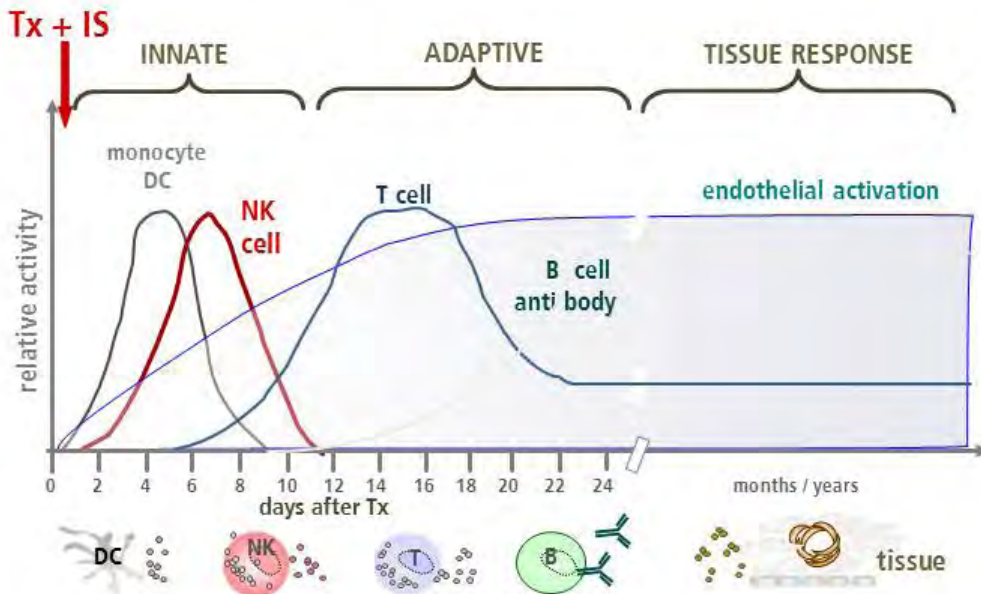


Abb. 1: Schematische Darstellung der Kinetik einer Immunreaktion. Die erste Welle der Immunreaktion wird durch dendritische Zellen und NK-Zellen ausgelöst, gefolgt von einer spezifischen T- und B-Zellantwort. Je nach Sensitivität des Gewebes kann sich daraus eine Endothel/Epithel-Reaktion entwickeln, die eine massive und nachhaltige Gewebe-Schädigung nach sich zieht.

Einfluss der Immunsuppression bei Patienten nach Nierentransplantation auf den Phänotyp Natürlicher Killerzellen

Im peripheren Blut gesunder Personen können zwei NK-Zellsubpopulationen anhand der Expressionsdichte von zwei Oberflächenmarkern, CD56 und CD16, dem Fc- γ -Rezeptor IIIa unterschieden werden. Im Blut sind dabei die CD56^{dim}CD16⁺-NK-Zellen zu ca. 90% vertreten, wohingegen die CD56^{bright}CD16⁻ NK-Zellen nur einen Anteil von ca. 10% ausmachen (Abb. 2). Dabei wird die CD16-positive NK-Zellfraktion als vorwiegend zytotoxisch und die CD16-negative NK-Fraktion als zytokinproduzierend und daher indirekt regulatorisch angesehen. In unseren Vorarbeiten konnten wir den „scavenger“-Rezeptor CD6 als differentiellen Marker auf CD56^{dim}CD16⁺ NK-Zellen identifizieren (Braun et al. 2011), der dabei im Blut die am stärksten vertretene NK-Zellfraktion markiert. Mit Hilfe dieser drei Oberflächenrezeptoren wurden NK-Zellen im peripheren Blut von Patienten nach Nierentransplantation bzgl. der Zusammensetzung der verschiedenen Subpopulationen untersucht und mit verschiedenen klinischen Parametern, in diesem Falle der Art der Immunsuppression korreliert. In Zusammenarbeit mit der Abt. für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Direktor Prof. Dr. H. Haller, PD Dr. C. Blume) und der Abteilung für Abdominal- und Transplantationschirurgie (PD Dr. F. Lehner) wurde das NK-Zellrepertoire von nierentransplantierten Patienten (N=131) bzgl. der Auswirkungen der Immunsuppression mit Calcineurin-Inhibitoren wie Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus (Tac) sowie einer Kombination aus gering dosiertem Tacrolimus mit dem mTOR-Inhibitor Sirolimus (Tac/Sir, T/S) untersucht (Abb.2).

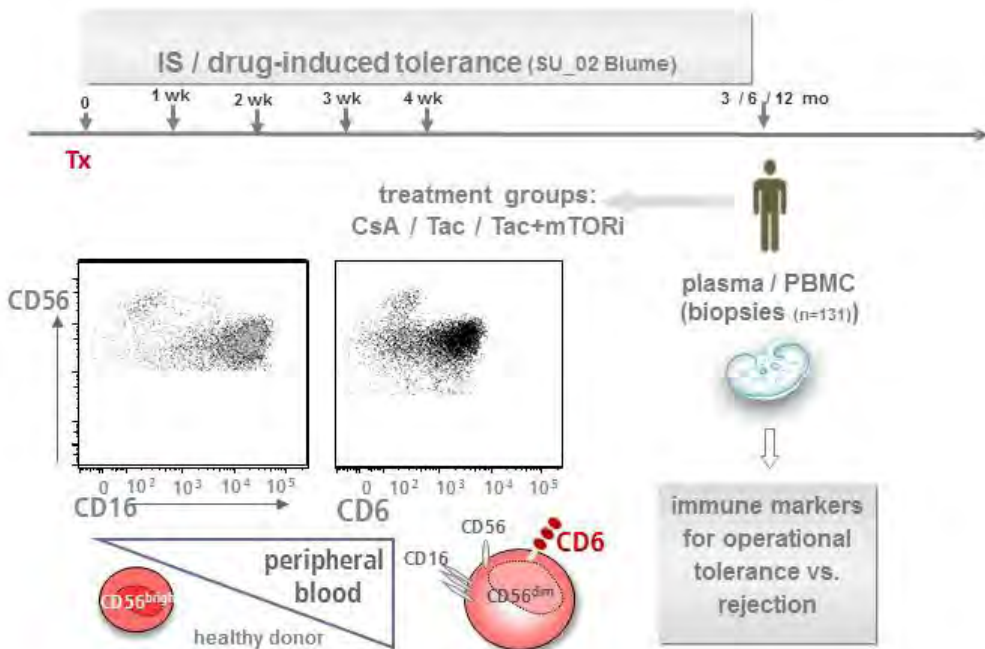


Abb. 2: Übersicht über die Untersuchungen zum Einfluss der Immunsuppression auf NK-Zellen bei Patienten nach Nierentransplantation.

Aus dem peripheren Blut der Nierentransplantationspatienten, die im Zuge des Protokollbiopsieprogramms zwischen 3 Monaten und 12 Jahren nach Transplantation untersucht wurden, konnte mittels Mehrfarben-Durchflusszytometrie sowohl die Lymphozytenzahl („TruCount“-Analysen), sowie das NK-Zellrepertoire bzgl. der Hauptpopulationen der CD56dimCD16+CD6+ und CD56brightCD16-CD6- NK-Zellen bestimmt werden. Dabei ließ sich kein Zusammenhang zwischen der NK-Zellzahl/ μ l Vollblut und der Zeit nach Transplantation herstellen. Dagegen war ein Einfluss von donor-spezifischen Antikörpern (DSA) auf die Frequenz der CD56dim NK-Zellen im Blut erkennbar, da diese Fraktion signifikant vermindert war (Daten nicht gezeigt). Darüber hinaus konnten signifikante Unterschiede in der Verteilung verschiedener NK-Zellsubpopulationen zwischen nierentransplantierten Patienten und gesunden Blutspendern festgestellt werden, wobei sich zugleich ein starker Einfluss der Immunsuppression aufzeigen ließ. Auffallend ist zunächst, dass bei den nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu gesunden Spendern eine signifikante Verminderung der CD16, und der der CD6 Expression auf CD56dim NK-Zellen zu beobachten ist (Abb. 3). Dabei unterscheiden sich die CsA- und die Tac-behandelten Patienten nochmals signifikant voneinander, wobei der Verlust der CD16 und CD6-Expression in der Tac-Gruppe am stärksten ist. Dies wird in der Analyse der CD56dimCD16+CD6+ NK Zellpopulation besonders deutlich, da dieses NK-Subset in der Tac-Gruppe signifikant erniedrigt ist. Dieser Befund ist insofern überraschend, als CsA und Tac einen sehr ähnlichen Wirkmechanismus besitzen, der bisher weitgehend in T-Zellen erforscht wurde. Beide Inhibitoren binden an den Calcineurin/FKBP12-Komplex und verhindern damit die Dephosphorylierung und Translokation des NFAT-Transkriptionsfaktors, dessen transkriptionelle Aktivierung der IL-2, IFN- γ und IL12-Promotoren dadurch unterbunden wird. Diese Inhibition wirkt sich offensichtlich auch auf die NK-Zellaktivierung aus, da der Aktivierungsmarker CD69 auf den NK-Zellen der Tac-behandelten Patienten signifikant erniedrigt war im Gegensatz zu NK-Zellen der CsA-Patientengruppe. Interessanterweise waren nicht alle NK-Rezeptoren von dieser Modulation betroffen, denn die Immunsuppression zeigte keine Auswirkung auf die Expression des aktivierenden Rezeptors DNAM-1 (CD226) (Daten nicht gezeigt). Im Gegensatz zu diesen aktivierenden Rezeptoren ließ sich eine erhöhte Expression des inhibi-

torischen CD94/NKG2A-Komplexes auf NK-Zellen der Tac-Patienten im Vergleich zu CsA-Patienten nachweisen. Die molekulare Grundlage für diese Verminderung des CD16, CD6 und CD69-Rezeptoren und der Erhöhung des CD94/NKG2A-Komplexes auf NK-Zellen durch Tacrolimus wird derzeit eingehend untersucht. In vitro-Experimente an peripheren NK-Zellen gesunder Spender zeigten bereits den Einfluss der Calcineurin-Inhibitoren auf die Expression der o.g. Marker nach 24 bzw. 48 h, was darauf hindeutet, dass von einer direkten Modulation der Expression durch diese Immunsuppressive ausgegangen werden kann (Daten nicht gezeigt).

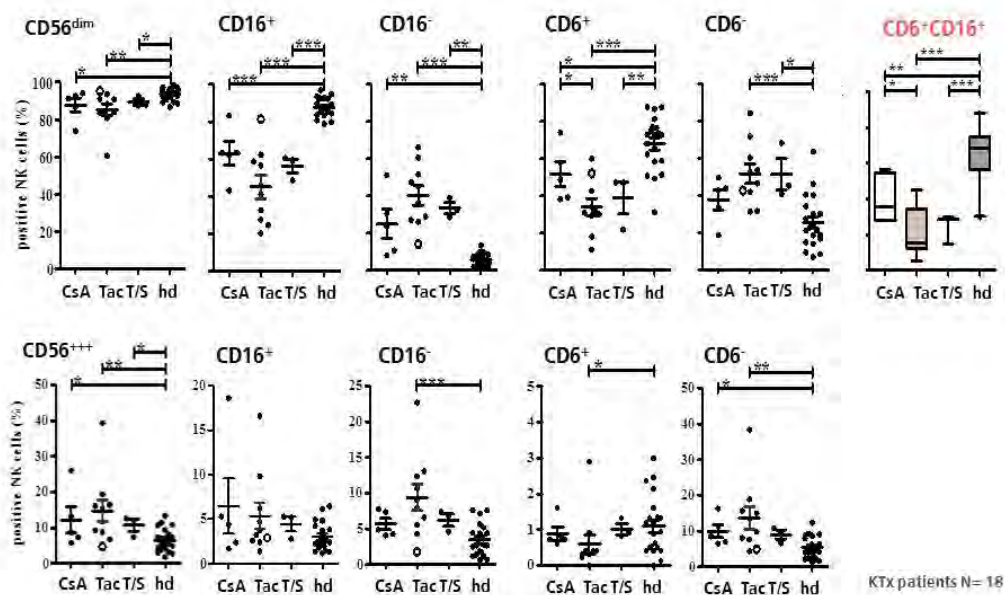


Abb. 3: Einfluss der Immunsuppression auf die Expression von CD16 und CD16 auf CD56^{dim}, bzw. CD56⁺⁺⁺ NK Zellen im peripheren Blut von Patienten nach Nierentransplantation. Die nierentransplantierten Patienten wurden in die Cyclosporin A (CsA), die Tacrolimus (Tac) und die niedrig-Dosis-Tac + mTOR Inhibitor (T/S) Gruppen eingeteilt. Die Expressionsdichte der Marker CD16 und CD6 wurde mittels Durchflusszytometrie bestimmt, wobei die NK-Zellen in CD56^{dim} und die CD56⁺⁺⁺ Subpopulation unterteilt wurden. Der Einfluss der Immunsuppressionsform auf den NK-Zellphänotyp war für einige Konstellationen signifikant (Mann-Whitney-U-Test).

Diese ersten Befunde des differentiellen Einflusses verschiedener Immunsuppressiva auf die Expression dieser NK-Zellrezeptoren wird derzeit auf weitere NK-Marker ausgedehnt, wobei die inhibitorischen Rezeptoren der „killer-immunoglobuline-like“ Rezeptorfamilie (KIR), NKG2D, CD161 (NKR1-A) sowie Aktivierungsmarker wie HLA-DR und Nkp44 im Vordergrund stehen. Neben diesen Befunden auf NK-Zellseite wurden bereits erste Ergebnisse von bestimmten T-Zell- und B-Zell-Populationen erhoben, die aktuell in Korrelation zu der immunsuppressiven Therapie ausgewertet werden. Aus diesen Arbeiten erwarten wir weitere neue Erkenntnisse über die Wirkung der verschiedenen Immunsuppressiva auf NK-Zellen, um eine Strategie zu entwickeln, inwieweit sich diese molekularen Veränderungen in der NK-Zellexpression dazu einsetzen lassen, zukünftig die Immunsuppression besser und vor allem individuell einstellen zu können.

Dieses Projekt wurde im SFB738 „Optimization of conventional and innovative transplants“ Projekt B8 und im IFB-Tx (BMBF, Förderkennzeichen 01EO0802) gefördert und basierte auf der Kooperation mit der Abt. für Nieren- und Hochruckerkrankungen und der Abt. für Abdominal- und Transplantationschirurgie.

Immunmonitoring der Immunsuppression bei Kindern nach Lebertransplantation

In der pädiatrischen Organtransplantation, speziell der pädiatrischen Lebertransplantation, stellt sich in besonderem Maße die Frage, anhand welcher, aus dem Blut gut quantifizierbarer, Parameter die Effektivität der initialen Immunsuppression nach Transplantation gemessen werden kann. Dabei steht zwar zunächst die Frage nach der Wirkung der verschiedenen Immunsuppressiva auf Lymphozytensubpopulationen und das Zytokin-/Chemokinmilieu im Blutplasma im Vordergrund, verknüpft ist aber gleichzeitig die Intention, eine sich anbahnende Abstoßungsreaktion früher erkennen und damit rechtzeitig supprimieren zu können, idealerweise bevor sie sich klinisch manifestiert. Ein schematischer Überblick über die Fragestellung der individuellen Einstellung auf dem schmalen Grat zwischen Über- und Unterimmunsuppression ist in Abb. 4 dargestellt.

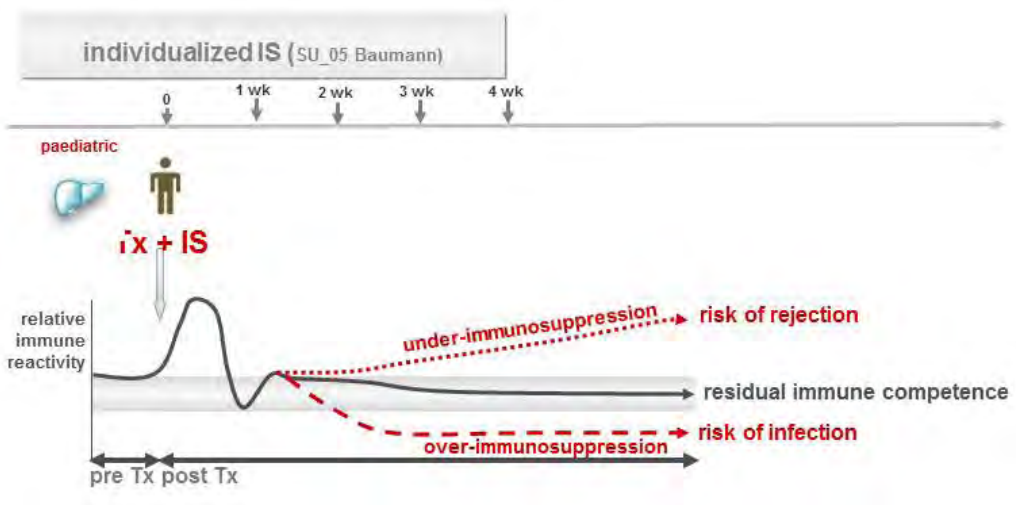


Abb. 4: Schematische Darstellung der Verlaufsformen der Immunsuppression nach pädiatrischer Organtransplantation. Das Ziel einer individualisierten Immunsuppression ist die Unterdrückung einer allogenen Abstoßungsreaktion bei gleichzeitiger Erhaltung der Protektion vor viralen und bakteriellen Infektionen. Eine Unterimmunsuppression ist daher mit einem erhöhten Rejektionsrisiko, bzw. eine Überimmunsuppression mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden.

In enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für pädiatrische Nephrologie, Gastroenterologie und Stoffwechselerkrankungen (Prof. Dr. U. Baumann) und der Abt. für Abdominal- und Transplantationschirurgie (PD Dr. F. Lehner) wurde bei 11 Kindern vor und in den ersten 6-8 Wochen nach Lebertransplantation im peripheren Blut die Verteilung der Lymphozytenpopulationen und deren Zellzahlen sowie der Verlauf der Zytokin- und Chemokinpiegel verfolgt. Dabei konnten drei Hauptmuster der Immunreaktion auf Lebertransplantation und Immunsuppression durch den Abgleich mit den klinischen Verläufen definiert werden: 1. Geringe Änderungen der Lymphozytenverteilung und des Zytokinmilieus im Blut, die sich auch klinisch inapparent erweisen. 2. Initiale Immunreaktion auf das Transplantat, die durch die Immunsuppression kontrolliert wird. 3. Initiale Immunreaktion, die sich in einer Kettenreaktion zu einer Abstoßungskrise weiterentwickelt. Anhand von zwei Beispielen in Abb. 5, einer Abstoßungskrise mit Wechsel des Immunsuppressivums und einer limitierten Immunreaktion unter Immunsuppression lassen sich diese Szenarien durch die Unterschiede im Verhalten der Lymphozytenpopulationen und Zytokine bzw. Chemokine deutlich unterscheiden.

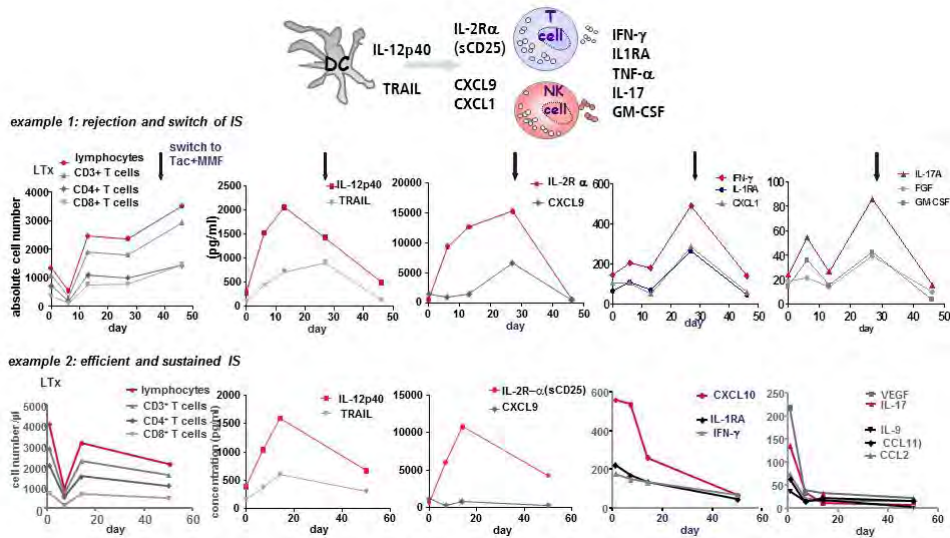


Abb. 5: Exemplarische Darstellung von zwei Reaktionsmustern nach pädiatrischer Lebertransplantation. Im Blut der Patienten wurde im Verlauf der ersten Wochen nach Transplantation sowohl die Zellzahl der einzelnen Lymphozytenpopulationen (pro μ l Vollblut), als auch die Konzentrationen der Zytokine und Chemokine bestimmt. Die unterschiedlichen Verläufe korrelieren dabei mit den klinischen Befunden einer durch Leberbiopsie bestätigten Abstoßung (obere Reihe) bzw. einem klinisch unauffälligem Verlauf.

Im Fall der Abstoßungskrise läuft die Immunreaktion über Zytokine der angeborenen Immunantwort wie IL-12p40, CXCL9 an, gefolgt von einer starken Antwort des adaptiven Immunsystems, nämlich der T- und NK-Zellaktivierung, die sich an den deutlich ansteigenden IFN- γ , sCD25, IL-17-Spiegeln sowie dem Anstieg der Lymphozyten im Blut ablesen lässt. Die im Zuge der biopsiebestätigten Rejektion ausgelöste Immunreaktion konnte durch den Wechsel des Immunsuppressivums wieder unterdrückt werden, was sich anhand der gesunkenen Zytokin- und Chemokin-Spiegel darstellen ließ. Im Gegensatz dazu konnte im zweiten Fall die initiale Aktivierung von IL-12 und sCD25 durch die effektive Immunsuppression keine Aktivierung des adaptiven Immunsystems induzieren, was an den stark abfallenden Zytokin- und Chemokin-Spiegeln bereits kurz nach Transplantation erkennbar ist. In diesem Falle ist von einer effektiven und nachhaltigen Immunsuppression auszugehen, da auch nach 6 Wochen noch niedrige Zytokinspiegel nachzuweisen sind. Aus diesen ersten Befunden lässt sich die Hypothese aufstellen, dass das engmaschige Immunmonitoring von Lymphozytensubpopulationen und Zytokinen, Chemokinen etc. im Blut der Patienten nach pädiatrischer Lebertransplantation dazu geeignet ist, die individuelle Reaktion des Empfängers auf Transplantation und Immunsuppression zu messen und bzgl. der Entwicklung in Richtung unauffälliger Reaktion vs. Abstoßungskrise zu interpretieren. Aus den Untersuchungen der nächsten Monate mit einer größeren Patientenzahl erwarten wir, dass sich das Profil der drei Reaktionstypen präziser definieren lässt und damit zukünftig ein „Frühwarnsystem“ für Komplikationen durch Über- bzw. Unterimmunsuppression erstellt werden kann.

Dieses Projekt wurde im IFB-Tx (BMBF, Förderkennzeichen 01EO0802) gefördert und basierte auf der Kooperation mit der Abteilung für pädiatrische Nephrologie, Gastroenterologie und Stoffwechselerkrankungen und der Abteilung für Abdominal- und Transplantationschirurgie.

■ Projektleitung: Christine Falk (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof. Dr.), Blume, Cornelia (PD Dr.), Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen; Baumann, Ullrich (Prof. Dr.), Scherpunktprofessor Pädiatrische Gastroenterologie und Hepatologie, Lehner, Frank (PD Dr.), Abteilung für Abdominal-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: IFB-Tx BMBF, DFG SFB738

Weitere Forschungsprojekte

The role of the activating receptors CD6 and DNAM-1 for human NK cell function in solid organ transplantation

■ Projektleitung: Falk, Christine, (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich SFB738; Förderung: DFG SFB738 Optimization of Conventional and Innovative Transplants, Projekt B8

The role of natural killer cells for the transition from hepatitis to hepatocellular carcinoma

■ Projektleitung: Falk, Christine, (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Transregio Sonderforschungsbereich TRR77; Förderung: Transregio-Sonderforschungsbereich TRR77 "Liver Cancer - From Molecular Pathogenesis to Targeted Therapies" Projekt A3

"Vaccination in the Immunocompromized host"

■ Projektleitung: Falk, Christine, (Prof. Dr. rer. nat.) Ko-Projektleiter; Hammerschmidt, Wolfgang (Prof. Dr.) HZMGU, München; Kooperationspartner: DZIF Partner; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) BMBF

Originalpublikationen

Blume C, Felix A, Shushakova N, Gueler F, Falk CS, Haller H, Schradler J. Autoimmunity in CD73/Ecto-5'-nucleotidase deficient mice induces renal injury. *PLoS One*; 2012;7(5):e37100

Dietrich S, Falk CS, Benner A, Karamustafa S, Hahn E, Andrusis M, Hegebart U, Ho AD, Dreger P, Luft T. Endothelial Vulnerability and Endothelial Damage Are Associated with Risk of Graft-versus-Host Disease and Response to Steroid Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*; 2013;19(1):22-27

Schlecker E, Stojanovic A, Eisen C, Quack C, Falk CS, Umansky V, Cerwenka A. Tumor-Infiltrating Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells Mediate CCR5-Dependent Recruitment of Regulatory T Cells Favoring Tumor Growth. *J Immunol*; 2012;189(12):5602-5611

Schmidt A, Oberle N, Weiss EM, Vobis D, Frischbutter S, Baumgrass R, Falk CS, Haag M, Brügger B, Lin H, Mayr GW, Reichardt P, Gunzer M, Suri-Payer E, Krammer PH. Human regulatory T cells rapidly suppress T cell receptor-induced Ca(2+), NF-kappaB, and NFAT signaling in conventional T cells. *Sci Signal*; 2011;4(204):ra90

Sevko A, Kremer V, Falk C, Umansky L, Shurin MR, Shurin GV, Umansky V. Application of paclitaxel in low non-cytotoxic doses supports vaccination with melanoma antigens in normal mice. *J Immunotoxicol*; 2012;9(3):275-281

Sevko A, Sade-Feldman M, Kanterman J, Michels T, Falk CS, Umansky L, Ramacher M, Kato M, Schadendorf D, Banyash M, Umansky V. Cyclophosphamide Promotes Chronic Inflammation-Dependent Immunosuppression and Prevents Antitumor Response in Melanoma. *J Invest Dermatol*; 2012;DOI: 10.1038/jid.2012.444

Ukena SN, Velaga S, Goudeva L, Ivanyi P, Olek S, Falk CS, Gansler A, Franzke A. Human Regulatory T Cells of G-CSF Mobilized Allogeneic Stem Cell Donors Qualify for Clinical Application. *PLoS One*; 2012;7(12):e51644

Wachstein J, Tischer S, Figueiredo C, Limbourg A, Falk C, Immenschuh S, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. HSP70 Enhances Immunosuppressive Function of CD4(+)CD25(+)FoxP3(+) T Regulatory Cells and Cytotoxicity in CD4(+)CD25(-) T Cells. *PLoS One*; 2012;7(12):e51747

Abstracts

2012 wurden 11 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Falk, Christine (Prof. Dr.): Beirat der Dt. Gesellschaft für Immunologie (DGfI); 8. Spring School for Immunology, Organisationskomitee; International Melanoma Working Group (IMWG/AIM) Mitglied.

Schwerpunktprogramme

Exzellenzcluster REBIRTH „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“

- **Sprecher:** **Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich,**
Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

- **Stellvertr. Sprecher:** **Prof. Dr. Christopher Baum,**
Experimentelle Hämatologie

- **Stellvertr. Sprecher:** **Prof. Dr. Ulrich Martin,**
LEBAO Leibniz Forschungslaboratorium für Biotechnologie und künstliche Organe & Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

- **Kontakt:** **Dr.-Ing. Tilman Fabian,**
Business Manager REBIRTH

Tel.: 0511 / 532-5204 • E-Mail: fabian.tilman@mh-hannover.de • www.rebirth-hannover.de; www.mh-hannover.de/rebirth.html

Forschungsprofil/Forschungsprojekte

REBIRTH (Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie) ist ein durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) seit 2006 im Rahmen der Exzellenzinitiative geförderter Exzellenzcluster. Sprecher ist Professor Dr. Axel Haverich, ärztlicher Direktor der Klinik für HTTG der MHH.

Ziel des Exzellenzclusters ist es, durch interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen in REBIRTH integrierten Wissenschaftsgebiete eine international renommierte Institution für regenerative Medizin zu etablieren. Die REBIRTH-Wissenschaftler entwickeln innovative therapeutische Strategien für Herz, Lunge, Leber und Blut. Basierend auf dem Erkenntnisgewinn im Bereich der Grundlagenforschung in REBIRTH und der Überführung in die experimentelle Medizin sollen so neue Ansätze und Technologien entwickelt werden, die zum Wohle des Patienten den Einsatz im klinischen Alltag finden werden. Durch die Identifizierung relevanter Mechanismen regenerativer Prozesse wird es zunehmend möglich werden, ungewünschte Abläufe im Organismus zu beeinflussen und regenerative Therapien zu entwickeln, d. h. den Organismus dabei zu unterstützen, sich selbst zu regenerieren. Über translationale Studien soll der Weg in die klinische Anwendung vorbereitet werden.

Seit 2008 verfügt REBIRTH über ein eigenes Gebäude, das Hans Borst-Zentrum für Herz- und Stammzellforschung, dessen Bau von der Braukmann-Wittenberg-Stiftung finanziert wurde. In dem Gebäude forschen 120 Wissenschaftler auf rund 3.300 qm.

An REBIRTH beteiligt sind neben der MHH sieben weitere Partner: die Leibniz Universität Hannover, das Laser Zentrum Hannover e.V., die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, das Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, das Institut für Nutztiergenetik des Friedrich-Loeffler-Institutes (FLI) Mariensee, das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig und das Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin Münster.

Forschungsschwerpunkte

- Zelltherapien und Stammzellen (z.B. iPS induzierte pluripotente Stammzellen)
- Zell-Reprogrammierung, -Differenzierung und -Proliferation
- Entwicklungsbiologie

- molekulare Toxikologie und Genetik
- Tissue Engineering
- (Bio-)Materialien & Polymere
- Nanotechnologie, Lasereinsatz und Biophotonik
- Biothermodynamik & Cryobiologie
- Bildgebende Verfahren (Imaging)
- Biokompatibilität
- „GLP“-Verfahren „Good Laboratory/Manufacturing/Clinical Practice“
- Klinische Studien
- Ethisches, rechtliches und regulatorisches Umfeld

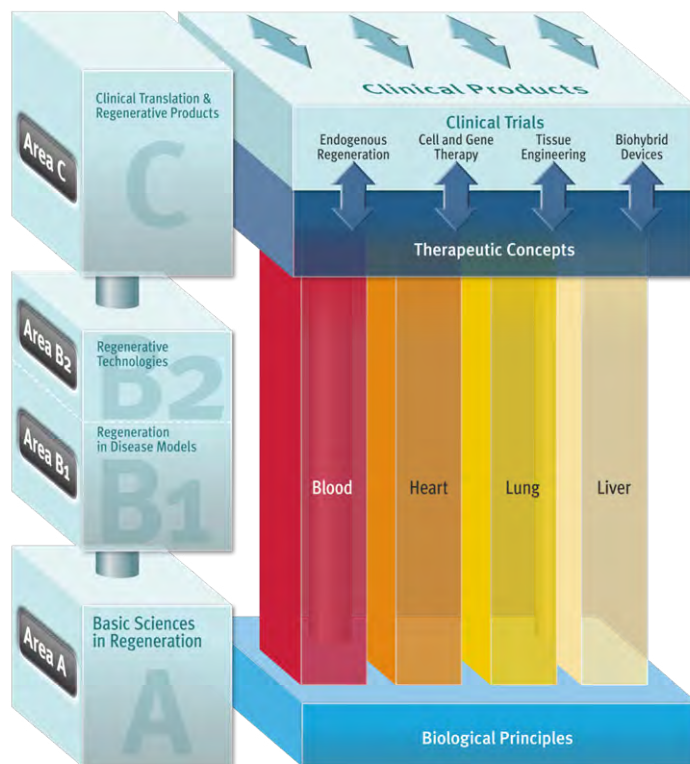


Abb. 1: Strukturdiagramm REBIRTH

Am 1. November 2012 startete der Exzellenzcluster mit einigen strukturellen Veränderungen in die zweite Förderperiode (2012-2017) der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder, in welcher REBIRTH für weitere fünf Jahre mit knapp 32 Millionen Euro gefördert wird. Die interdisziplinäre Interaktion von Biologen, Chemikern, Physikern, Ingenieuren

und Medizinerinnen hat sich in der ersten Förderperiode der Exzellenzinitiative bewährt. Daher wird die Struktur weitgehend beibehalten. Neu ist, dass die Forschergruppen in zehn wissenschaftliche Plattformen aufgeteilt sind. Innerhalb dieser „Collaborative Research Units“ (CRUs) arbeiten Wissenschaftler unterschiedlicher Disziplinen und Institutionen zusammen. So sollen wissenschaftliche Kooperationen und neue Knotenpunkte innerhalb der großen wissenschaftlichen Areas A, B und C sowie der neuen Area M entstehen. Zudem werden in der neuen Förderperiode (seit 11/2012) folgende neue Arbeitsgruppen gefördert:

■ Bengel, F. M. (Prof. Dr. med.); Brenner, B. (Prof. Dr. med.); Dasenbrock, C. (Prof. Dr. med. vet.); Hoppe, N. (Prof. Dr. med. LLB.); Hübner, D. (Prof. Dr. phil.); Melk, A. (Prof. Dr. med., PhD); Ochs, M. (Prof. Dr. med.); Ponimaskin, E. (Prof. Dr. rer. nat.); Rosenhahn, B. (Prof. Dr. Ing.); Skokowa, J. (Dr. med., PhD); Strech, D. (Prof. Dr. med., Dr. phil.); Thum, T. (Prof. Dr. med.); Wacker, F. (Prof. Dr. med.).

Area A: Grundlagenforschung der Regeneration (vormals: Regenerative Biologie und verwandte Wissenschaften)

Die Arbeitsgruppen dieser Area erforschen die Grundlagen der regenerativen Wissenschaften. Die Aktivitäten in Area A werden durch mehrere kooperative Forschungsabteilungen geleitet, die sich auf Stammzellbiologie und Regeneration sowie Organogenese konzentrieren. Ziel der wissenschaftlichen Arbeit ist es, tiefere Einblicke in die grundlegenden Mechanismen der genetischen und epigenetischen Reprogrammierung zu erhalten.

■ Area Manager: Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Molecular Biology; Niemann, H. (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee (bis 10/2012); Cantz, T. (Dr. med.), REBIRTH, Hannover (seit 11/2012)

Working/Research Groups:

Research Group „Reprogramming“

■ Niemann, H. (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee; Moritz, T. (Prof. Dr. med.), REBIRTH, Hannover

Research Group „Stem Cell Biology“

■ Schöler, H. (Prof. Dr. rer. nat.), Max-Planck-Institute for Molecular Biomedicine, Münster; Cantz, T. (Dr. med.), REBIRTH, Hannover

Research Group „Differentiation“

■ Baum, C. (Prof. Dr. med.), Schiedlmeier, B. (Dr. rer. nat.), Department of Experimental Hematology; Lenzen, S. (Prof. Dr. med.), Naujok, O. (Dr. rer. nat.), Department of Clinical Biochemistry

Research Group „Stem Cell Glycans“

■ Gerardy-Schahn, R. (Prof. Dr. rer. nat.), Bakker, H. (Dr. rer. nat.) (bis 10/2012), (Büttner, F. (Dr. rer. nat.) (seit 11/2012), Institute for Cellular Chemistry and Neuroanatomy; Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Technical Chemistry

Research Group „Cell Surgery“

■ Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e.V. (bis 09/2011); Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Jena, Institute of Applied Optics (seit 10/2011)

Service Unit „Embryonic Stem Cells“ (bis 10/2012)

■ Blasczyk, R. (Prof. Dr. med.), Müller, T. (Dr. rer. nat.), Institute for Transfusion Medicine; Hedrich, H. (Prof. Dr. med. vet.), Dorsch, M. (Dr. rer. nat.), Institute of Laboratory Animal Science

Research Group „Liver Regeneration“

■ Manns, M. (Prof. Dr. med.), Zender, L. (Prof. Dr. med.) (bis 07/2012), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

Research Group „Proliferation Control“

■ Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Molecular Biology; Gaestel, M. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Biochemistry

Research Group „Cardiac Organogenesis“

■ Kispert, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Molecular Biology

Research Group „Organogenesis/Notch Signalling“

■ Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Molecular Biology

Research Group „Regenerative Agents“

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.) (bis 08/2012), Limbourg, F. (PD Dr. med.) (bis 08/2012), Department of Cardiology and Angiology; Haller, H. (Prof. Dr. med.) (seit 09/2012), Limbourg, F. (Prof. Dr. med.) (seit 09/2012), Clinic for Nephrology

Area B (vormals Rekonstruktive Therapie in präklinischen Modellen)

Die Area B wird in Area B1 Regeneration in Krankheitsmodellen und Area B2 Regenerative Technologien aufgeteilt, um diese thematischen Bereiche zu stärken. Die Arbeitsschwerpunkte von Area B1 und B2 konzentrieren sich weiterhin auf die Zelltherapie und das Tissue Engineering (Gewebezucht), um dysfunktionelle Organe und Gewebe zu ersetzen. So sollen regenerative Therapien schneller in die Klinik überführt werden.

Area B1: Regeneration in Krankheitsmodellen

In Area B1 wird insbesondere der biomedizinische Ansatz der Zelltherapie und des Tissue Engineerings intensiver weiterverfolgt.

■ Area Manager: Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology; Gruh, I. (Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO (seit 11/2012)

Area B2: Regenerative Technologien

In Area B2 werden weiterhin neue Materialien, Produktionstechnologien und bioanalytische Methoden für die Zelltherapie und das Tissue Engineering entwickelt und erprobt.

■ Area Manager: Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Technical Chemistry; Ochs, M. (Prof. Dr. med.), Institute for Functional and Applied Anatomy) (seit 11/2012)

Working/Research Groups:**Research Group „Cardiovascular Cell Therapy“**

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Heineke, J. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology

Research Group „Hematopoietic Cell Therapy“

■ Baum, C. (Prof. Dr. med.), Schambach, A. (Dr. med., PhD), Department of Experimental Hematology

Research Group „Lymphatic Cell Therapy“

■ Ganser, A. (Prof. Dr. med.), Striecke, R. (Prof. Dr. med.), Department of Hematology, Oncology and Hemostaseology

Research Group „Lymphocyte Biology“

■ Förster, R. (Prof. Dr. med. vet.), Krueger, A. (Dr. rer. nat.), Institute of Immunology; Pabst, R. (Prof. Dr. med.), Institute for Functional and Applied Anatomy

Research Group „Hepatic Cell Therapy“

■ Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Ott, M. (Prof. Dr. med.), Bock, M. (Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; Guzman, C. (Prof. Dr. med.), Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Research Group „Tolerance“ (bis 10/2012)

■ Blasczyk, R. (Prof. Dr. med.), Figueiredo, C. (Dr. rer. nat.), Department of Transfusion Medicine; Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Jäckel, E. (Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; Schmidt, R. E. (Prof. Dr. med.), Behrens, G. (Prof. Dr. med.), Clinical Immunology and Rheumatology; Guzman, C. (Prof. Dr. med.), Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

Research Group „Cardiorespiratory Tissue Engineering“

■ Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; Haverich, A. (Prof. Dr. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Research Group „Myocardial Tissue Engineering“

■ Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Gruh, I. (Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; Haverich, A. (Prof. Dr. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

Research Group „Bioartificial Lung“

■ Haverich, A. (Prof. Dr. Dr. h.c.), Wiegmann, B. (Dr. med.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.); Hess, C. (Dr. rer. physiol.) (bis 3/2012); Pflaum, M. Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; Welte, T. (Prof. Dr. med.), Department of Pneumology

Research Group „Polymer Design“

■ Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Dräger, G. (Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Organic, Technical and Inorganic Chemistry; Kirschning, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Organic Chemistry; Behrens, P. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Inorganic Chemistry (ACI)

Research Group „Biomedical Process Technology“

■ Glasmacher, B. (Prof. Dr. Ing.), Wolkers, W. (Prof. Dr. Ir.), Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Research Group „Biothermodynamics“

■ Glasmacher, B. (Prof. Dr. Ing.), Wolkers, W. (Prof. Dr. Ir.), Hofmann, N. (Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

Research Group „Biophotonics“

■ Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e.V. (bis 09/2011); Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Jena, Institute of applied Optics (seit 10/2011)

Research Group “Nanoengineering”

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e.V.

Research Group „Biological Laser Printing“

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Koch, L. (Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

Research Group „Nanoparticles“

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Sajti, L. (Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Material and Process Technology Department

Research Group „Nanosurfaces“

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Ovsianikov A. (Dr. rer. nat.) (bis 05/2011), Obata K. (Dr.), Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

Area C: Klinische Translation und Regenerative Produkte (vormals: Translation)

Area C liefert weiterhin wichtige technologische Plattformen für die Forschungsbereiche A und B zur Überführung der Ergebnisse in die klinische Anwendung und zur Kontrolle der biologischen Sicherheit. Um eine sichere Umsetzung und zügige Verwertung neuer Therapien erreichen zu können, wird die Area C erweitert: Dabei wird die aktive Beteiligung der Wissenschaftler an der Definition von Sicherheits- und Wirksamkeitsrichtlinien unter Beachtung ethischer, klinischer und rechtlicher Maßstäbe von grundlegender Bedeutung sein.

■ Area Manager: Schlegelberger, B. (Prof. Dr. med.), Institute of Cell and Molecular Pathology; Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; Niemann, H. (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee (seit 11/2012)

Working/Research Groups:**Research Group „Genetic & Epigenetic Integrity“**

■ Schlegelberger, B. (Prof. Dr. med.), Institute of Cell and Molecular Pathology

Service Unit „Pathology of experimental animal models“

■ Kreipe, H. (Prof. Dr. med.), Büsche, G. (PD Dr. med.), Institute of Pathology

Service Unit „Molecular Imaging and Marketing“

■ Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.), Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Virology; Baum, C. (Prof. Dr. med.), Bode, J. (Prof. Dr. med.), Department of Experimental Hematology

Service Unit „Magnetic Resonance Tomography/Imaging (MRI)“

■ Hedrich, H. (Prof. Dr. med. vet.), Bleich, A. (Prof. Dr.), Meier, M. (Dr. rer. nat.), Institute of Laboratory Animal Science

Junior Research Group „Large Scale Production“

■ Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover/Institute of Technical Chemistry (TCI); Behrens, P. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover/Institute of Inorganic Chemistry (ACI)

Service Unit „Biocompatibility“

- Loos, A. (Dr. rer. nat.), Centre of Competence “Cardiovascular Implants“

Service Unit „GXP – Good Laboratory/Manufacturing/Clinical Practice“

- Hauser, H. (Dr. rer. nat.), Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig; Eder, M. (Prof. Dr. med.), Scherr, M. (Prof. Dr. phil. nat.), Department of Haematology & Onkology

Support of Clinical Studies

- von der Leyen, H. (Prof. Dr.), Hannover Clinical Trial Center (HCTC) GmbH

- Area M: Management, Ausbildung, Personalentwicklung und Gleichstellung (vormals Area D: Ausbildung, Personalentwicklung und Gleichstellung und Area Z: Management)

Area D und Area Z wurden zur neu gebildeten Area M zusammengelegt. Das Team der Managementplattform ist u. a. für die Ausbildungsprogramme, Personalentwicklung, Finanzen, Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit zuständig.

Die Koordination des Exzellenzclusters REBIRTH mit bisher mehr als 40, zukünftig knapp 60 Arbeitsgruppen erfordert ein breit gefächertes Managementspektrum. Das Business Management hat die Aufgabe, den täglichen Betriebs- und Geschäftsablauf in eigener Verantwortung zu leiten. Im Einzelnen umfasst das Aufgabengebiet insbesondere planerische und organisatorische Tätigkeiten wie auch Steuerungs- und Führungsaufgaben. Dazu gehören das Finanzcontrolling, die Bereitstellung der Mittel (Ressourcen) sowie die Erarbeitung von Beschlussvorlagen für Gremiensitzungen und deren Nachbereitung, die Konzepterstellung für qualitätssichernde Maßnahmen und Belange der Öffentlichkeitsarbeit.

Die Entwicklung der Human Resources ist bedeutend für den Langzeiterfolg des Exzellenzclusters REBIRTH. Bisher konnten rund 140 neue und aus REBIRTH-Mitteln vergütete Arbeitsplätze geschaffen werden, weitere 110 Forscher erhalten eine Finanzierung aus anderen Mitteln. Somit sind insgesamt ca. 250 Personen in REBIRTH-Arbeitsgruppen involviert.

Zudem ist die Entwicklung nachhaltiger Ausbildungsprogramme ein wichtiger Bestandteil des REBIRTH-Konzepts. Im Dezember 2012 waren im Rahmen des PhD-Programms „Regenerative Sciences“ in den sechs Jahrgängen 2007 bis 2012 insgesamt 71 Studenten eingeschrieben. Davon erhalten bzw. erhielten 35 ein REBIRTH-Stipendium, die übrigen 36 werden ausschließlich über die betreuende AG finanziert. Es sind 32 internationale Studenten aus 21 Nationen (Ägypten, China, Griechenland, Indien, Indonesien, Iran, Italien, Jordanien, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Österreich, Polen, Russland, Schweiz, Taiwan, Tansania, Türkei, Ukraine, Ungarn, Weißrussland) in das PhD-Programm integriert. 2012 haben 12 Doktoranden erfolgreich das Programm abgeschlossen: 5 im Januar und 7 im Juni. Damit stieg die Zahl der Absolventen auf 22.

Weitere Informationen zum PhD-Programm sind im Kapitel “HBRS, Hannover Biomedical Research School” (Internationales PhD Programm Regenerative Sciences) sowie auf der Internetseite www.rebirth-hannover.de (PhD-Programm) zu finden.

- Area Manager: Haverich, A. (Prof. Dr. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; Fabian, T. (Dr.-Ing.), REBIRTH-Management; Schmidt, R.E. (Prof. Dr. med.), Department of Clinical Immunology; Glasmacher, B. (Prof. Dr. Ing.), Leibniz University Hannover, Institute of Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering (bis 10/2012)

Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Administration Office:** Dr. Sabine Johann und Simone Zimmer

Tel.: 0511 / 532-9749 • E-Mail: ZIB@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zib.html

Forschungsprofil

In ihrem Gutachten zur „Struktur von Lehre und Forschung im Fach Biologie am Hochschulstandort Hannover“ empfahl die Strukturkommission der Wissenschaftlichen Kommission Niedersachsens u. a. die Einrichtung eines virtuellen Zentrums für Infektionsbiologie, um die bestehenden Potentiale der universitären Einrichtungen der Medizinischen Hochschule Hannover, der Stiftung Tierärztlichen Hochschule Hannover, des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig sowie der Leibniz Universität Hannover durch die übergreifende Vernetzung unter einheitlicher Koordination noch besser zu nutzen.

Den Empfehlungen folgend wurde im September 2002 das hochschulübergreifende Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) als eine gemeinsame Einrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover sowie des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung, Braunschweig, gegründet. Derzeit sind drei Institute der Tierärztlichen Hochschule Hannover, 20 Abteilungen der MHH, fünf Abteilungen des HZI Braunschweig und vier Abteilungen des neu gegründeten Zentrums für experimentelle und klinische Infektionsforschung (Twincore) mit insgesamt 76 Mitgliedern am ZIB beteiligt. Ziel des ZIB ist es, das an den Instituten vorhandene Forschungs- und Lehrpotential auf dem Gebiet der Infektionsbiologie über die Grenzen der beteiligten Institute und einzelnen Fachdisziplinen hinaus zur Geltung zu bringen, auszuschöpfen und die sich daraus ergebenden Synergismen systematisch auszubauen sowie die Forschung im Überlappungsbereich zwischen infektionsbiologischer Forschung und klinischer Forschung zu stärken. Damit verbunden ist die besondere Förderung und gezielte Ausbildung junger Wissenschaftler. Insbesondere zielt das ZIB durch Organisation und Durchführung des 2003 eingerichteten eigenständigen internationalen Promotionsstudiengangs "Infektionsbiologie" auf die strukturierte Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses ab. Durch die Einrichtung dieses PhD-Studiengangs wurde die Grundlage geschaffen, die an der MHH angesiedelten Graduierten- und Promotionsprogramme unter dem Dach der Hannover Biomedical Research School (HBRS) zu vereinigen. Gleichzeitig besteht eine enge Kollaboration mit der Helmholtz International Research School of Infection Biology (HIRSIB) in Braunschweig, die sich mit Veranstaltungen und Lehrinhalten am Studiengang beteiligt. Mittlerweile wurde im Oktober 2012 der 10. Jahrgang infektionsbiologischer Doktoranden gestartet. Die Studierenden werden/wurden in den vergangenen Jahren durch Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK, durch Stipendien des EU-Eliteprogramms "MIDITrain" des wissenschaftlichen Ausbildungsprogramms "Marie Curie Actions", der Wilhelm-Hirte-Stiftung, der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder sowie der Impuls- und Vernetzungsfonds der HGF gefördert. Die erfolgreiche Arbeit des Zentrums und die thematische Weiterentwicklung, die durch die technische Entwicklung der letzten Jahre und die Verfügbarkeit der entsprechenden Methoden in den einzelnen Instituten möglich wurde, führte zu der erneuten Auszeichnung des ZIB durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur durch die wiederholte Bereitstellung von 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien für den in 2010 gestarteten PhD-Studiengang "Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN".

Darüber hinaus sind durch die Einrichtung dreier infektionsbiologisch ausgerichteter Sonderforschungsbereiche seitens der DFG (SFB 621: „Pathobiologie der intestinalen Mukosa“; SFB 587: „Immunreaktion der Lunge bei Infektion und Allergie“, SFB 900: „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle“) weitere strukturbildende Maßnahmen im Bereich der Infektionsbiologie erfolgt. Im Oktober 2006 startete die von der DFG geförderte International Research Training Group 1273 „Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections“, die maßgeblich von Mitgliedern des Zentrums in Kooperation mit schwedischen Arbeitsgruppen eingerichtet wurde. Weiterhin ist es der Hannover Biomedical Research School (HBRS) mit Unterstützung des ZIB gelungen, durch die Exzellenzinitiative von Bund und Ländern ausgezeichnet zu werden. Zudem wurden beim DAAD Stipendien zur Förderung ausländischer Doktorandinnen und Doktoranden eingeworben.

Hannover Biomedical Research School (HBRS)

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

■ **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511 / 532-9844 • E-Mail: kruse.susanne@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/hbrs.html

Forschungsprofil

Die Hannover Biomedical Research School (HBRS) wurde im Oktober 2003 gegründet und ist der organisatorische Zusammenschluss der an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) bestehenden Postgraduierten Programme, Graduiertenkollegs und PhD Programme. Ziel ist es, besonders qualifizierten wissenschaftlichen Nachwuchs aus der ganzen Welt an der MHH zu fördern und zu international anerkannten Abschlüssen zu führen. Die in der HBRS zusammengefassten Programme (Studiengänge) sind einerseits eigenständig, andererseits werden durch Synergien im Unterrichtsangebot die interdisziplinäre Wissensvermittlung und die Lehrbelastungen der an der Research School tätigen Dozentinnen und Dozenten optimiert. Derzeit befinden sich unter dem Dach der HBRS die drei jährlichen PhD Programme "Molekulare Medizin", "Infektionsbiologie" sowie "Regenerative Wissenschaften", zusätzlich das internationale Graduiertenkolleg IRTG 1273 "Strategien von humanen Pathogenen bei der Etablierung akuter und chronischer Infektionen" sowie das Marie Curie Initial Training Network (ITN-TECAS) "Tissue Engineering for Cardiovascular Surgery". Die HBRS hat seit 2003 eine eigene Promotions- und Geschäftsordnung. Seit 2004 gibt es ein gemeinsames Curriculum der HBRS. Mit diesem Konzept verfolgt die MHH das für diese Einrichtung charakteristische interdisziplinäre Programm von Forschung und Lehre.

Die HBRS fördert aktiv ein Exzellenzprogramm zur besonderen wissenschaftlichen Qualifikation herausragender Studierender der Medizin an der MHH bereits während ihres Studiums im Rahmen eines qualifizierten Doktorandenprogramms (StrucMed). Seit Oktober 2006 ist das Master Programm „Biomedizin“ der HBRS assoziiert, seit Oktober 2008 das Master Programm "Biochemie".

Organe der HBRS sind der Dekan, die Geschäftsführung, die HBRS Kommission, die einzelnen Programmkommissionen sowie die Mitgliederversammlung.

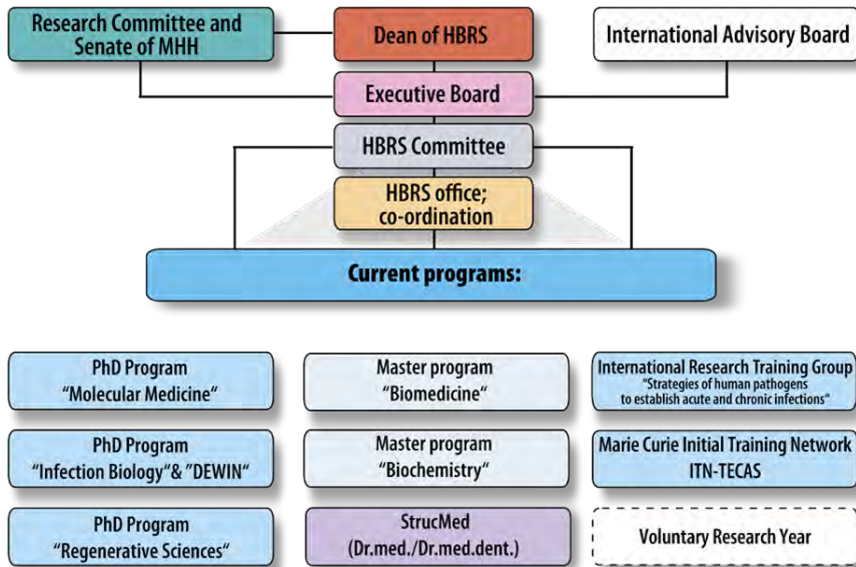
Von November 2006 bis 2012 wurde die HBRS im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes mit etwa 1 Million Euro/Jahr gefördert. Diese Mittel dienen hauptsächlich zur Unterstützung der PhD und StrucMed Studierenden mit Stipendien; sowie zur Einstellung von Koordinatoren, wissenschaftlichen Hilfskräften und Sprachlehrern, und zur Finanzierung von Lehrveranstaltungen (Gastredner, Soft skills, Summer Schools, Master Classes), Reisen, Marketing, Lehrmaterial, extracurricularen Aktivitäten und Kinderbetreuung.

Im Jahr 2010 feierte die HBRS das 10-jährige Jubiläum der strukturierten Doktorandenausbildung an der MHH. Das erste PhD Programm "Molekulare Medizin" wurde bereits im Jahr 2000 gegründet. Ein HBRS Jubiläumsbericht wurde erstellt.

Im Jahr 2012 hat die HBRS zum zweiten Mal erfolgreich die Lower Saxony International Summer Academy (LISA) in Immunology durchgeführt. Diese Summer Academy bietet internationalen Bachelor, Master und Medizinstudierenden einen bis zu 4 wöchigen Einblick in die immunologische Forschung der MHH und Partnerinstituten. Ziel ist es, möglichst frühzeitig Studierende für die HBRS zu rekrutieren. LISA wird durch den DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) finanziell unterstützt.

Im Jahr 2012 startete der zweite Jahrgang des deutschlandweit einmaligen "Freiwilliges Wissenschaftliches Jahr" (FWJ) für Abiturienten/innen an der MHH, mit Unterstützung der HBRS sowie des Exzellenzclusters REBIRTH.

Hannover Biomedical Research School



Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Achim Gossler
- **Koordination:** Dr. Susanne Kruse

Tel.: 0511 / 532-6011; E-Mail: kruse.susanne@mh-hannover.de; www.mh-hannover.de/mdphd.html

Forschungsprofil

Das internationale PhD Program "Molekulare Medizin" (vormals MD/PhD Programm) an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ist im Oktober 2000 mit Beginn des Wintersemesters 2000/2001 gestartet.

Dieses PhD Programm bietet eine interdisziplinäre projektorientierte Ausbildung für Mediziner und Naturwissenschaftler, die die Qualifizierung eines PhD (alternativ Dr. rer. nat. für Naturwissenschaftler) erlangen können. Während der 3-jährigen Promotionszeit lernen die Studierenden das selbstständige wissenschaftliche Arbeiten, um später z.B. eine wissenschaftliche Karriere einzuschlagen. Das englischsprachige Programm richtet sich sowohl an Deutsche als auch an ausländische Studierende. Neben der Durchführung eines individuellen Forschungsprojektes, besuchen die Studierenden obligatorische Seminare und Tutorials, welche sich im ersten Jahr mit dem Grundlagenwissen und Methoden in der Biologie und Medizin, im zweiten Jahr mit mehr angewandten Aspekten (durch Vorstellung und Diskussion aktueller Forschungsprojekte an der MHH) befassen. Zusätzlich gibt es ein grosses Angebot an projekt-orientierten und interdisziplinären Seminaren und Kursen, einschließlich Gastseminaren, wissenschaftlichen Kolloquien, Methodenkurse, und sog. "soft skill" Seminaren wie "Ethik", "Tierversuche", "Wissenschaftliches Schreiben", "Präsentationstechniken", "Projektmanagement", "Konfliktmanagement", "Karrierperspektiven" etc.

Der Hauptschwerpunkt liegt aber auf dem wissenschaftlichen Forschungsprojekt im Bereich der "Molekularen Medizin", welches in einer der Abteilungen der MHH oder an Partnerinstituten durchgeführt wird - speziell in den Forschungsschwerpunkten: Immunologie; Infektion; Onkologie und Differenzierung; Genetik und Zellbiologie (siehe die Studierendenliste unten). Viele Kooperationen mit herausragenden Wissenschaftlern garantieren die wissenschaftliche Exzellenz des Programms. Kurzaufenthalte im Ausland innerhalb dieser Kooperationen sind gewünscht, wie auch die Einladung von Gastwissenschaftlern/-dozenten.

Für Mediziner wird eine Vertiefung der naturwissenschaftlichen, insbesondere der molekularbiologischen Ausbildung, für Naturwissenschaftler der medizinischen Grundlagen angestrebt. Das Angebot der englischsprachigen Pflichtveranstaltungen und Wahlveranstaltungen aus dem molekularen medizinischen Bereich ermöglicht ein hoch anspruchsvolles Curriculum auch für ausländische Bewerber und fördert umgekehrt die Auslandserfahrungen der Graduierten. Das Programm führt nach einer Regelstudienzeit von drei Jahren zur Erstellung der PhD Arbeit mit anschließender Abschlussprüfung.

Ziel dieses Promotionsprogramms ist es, eine engere interdisziplinäre Vernetzung von Medizin und Naturwissenschaft zu erreichen und hervorragenden Nachwuchs, auch mit internationaler Erfahrung, für die klinische Forschung heranzuziehen.

Im Dezember 2003 wurde das PhD Programm als erstes PhD Programm Deutschlands nach europäischen Standards (vgl. Bologna Prozess) durch die Agentur ZEvA akkreditiert.

Seit Oktober 2003 ist das PhD Programm "Molekulare Medizin" eines der Kernprogramme in der Hannover Biomedical Research School (HBRS)

Nähere Informationen: www.mh-hannover.de/hbrs.html

Struktur des Promotionsstudienganges

Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden in Form von Pflichtseminaren (3 Stunden pro Woche in insgesamt 15 von 24 Wochen) und weiteren projektbezogenen Kursen (z.B. Methodenpraktika) sowie interdisziplinären Veranstaltungen (z.B. Soft Skills, Summer Schools, Master Classes) angeboten.

Betreuergruppen

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Kobetreuern besteht. Die Kobetreuer ist thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 – 2 Kongressen (nationale oder internationale) mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester. Diese Prüfung ist projektbezogen (Einordnung eines State-of-the-art Papers zur eigenen Arbeit).

Aktueller Stand 2012

Das PhD Programm "Molekulare Medizin" wurde bis Dezember 2006 vom DAAD/DFG im Rahmen des "International Postgraduate Program" (IPP) gefördert, und wird nun durch Mittel der Exzellenzinitiative (HBRS) seit Oktober 2006 finanziell unterstützt. Dies ermöglichte u.a. die Einstellung einer wissenschaftlichen Koordinatorin (Dr. Susanne Kruse), die finanzielle Unterstützung der Studierenden durch Stipendien, die Einstellung von Deutsch- und Englischlehrerinnen (Petra Marotz, Gesine Mann, Lydia Lange), die Beschäftigung von wissenschaftlichen Hilfskräften, sowie die finanziellen Mittel für Marketing, Reisen, Einladung von Gastwissenschaftlern etc.

Derzeit befinden sich 76 Studierende im Programm [43 Frauen und 33 Männer; 52 Studierende aus dem Ausland und 24 Deutsche; 11 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.).

Im Jahr 2012 konnte das PhD Programm "Molekulare Medizin" Mittel in Höhe von 18.000,- Euro für Stipendien vom DAAD im sogenannten "Matching Fund" Programm einwerben.

Im Oktober 2012 wurden die Einführungswochen zum zehnten Mal für alle neuen Studierenden der HBRS organisiert (PhD Programm "Molekulare Medizin", PhD Programm "Infektionsbiologie" und das PhD Programm "Regenerative Wissenschaften"), unterstützt durch den DAAD (STIBET, 1550,- Euro) und DFG (Exzellenzinitiative).

In Jahr 2012 erhielt das PhD Programm "Molekulare Medizin" 376 Bewerbungen von Studierenden aus aller Welt (Erstpräferenz, 53 verschiedene Länder).

Kooperationen bestehen zu: der TiHo Hannover, dem Fraunhofer Inst. für Toxikologie und Experimentelle Medizin, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig (mit TwinCore), dem Friedrich Löffler Inst. für Tierzucht Mariensee, dem Max-Planck Inst. für Infektionsbiologie Berlin, der Technischen Universität Braunschweig sowie der Leibniz Universität Hannover.

Das PhD Programm "Molekulare Medizin" nimmt außerdem eine führende Rolle im Netzwerk der biomedizinischen PhD Programme in Deutschland ein.

Am 15. Juni und 16. November 2012 schlossen insgesamt 16 Studierende erfolgreich ihr Studium ab (öffentliche Verteidigung, international besetzte Gutachtergremien).

Abschlüsse (PhD Arbeiten)

Abschlussprüfung (PhD), 15.06.12, Studenten*

Nora Anderson (w, M, Deutschland): A toxicogenomic- and pharmacovigilance-based evaluation of drug-induced liver toxicity (Pharmako-/Toxikogenomforschung, Prof. Dr. Jürgen Borlak)

Andrea Autengruber (w, L, Österreich): Characterization of the molecular and cellular network involved in chronic lung inflammation (HZI, Dr. Dunja Bruder)

Daniela Kieneke (w, L, Deutschland): Role of dynein light chains in herpes simplex virus type I infection (Virologie, Prof. Dr. Beate Sodeik)

Hui Zhi Low (w, L, Singapur): Functional characterization of LILRA3 (Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Prof. Dr. Torsten Witte)

Vanessa Melhorn (w, L, Deutschland): Dissection of RNA export and quality control in retroviruses (Virologie, Dr. Jens Bohne)

Pooja Mishra (w, L, Indien): Impaired allotolerance in CCR7-deficient mice can be rescued by adoptive transfer of plasmacytoid dendritic cells (Immunologie, Prof. Dr. Reinhold Förster)

Ayesha Sultan (w, L, Indien): The role of PDZ-domain protein NHERF-2 in regulation and membrane raft association of epithelial Na⁺/H⁺ (Gastroenterologie, Hepatologie & Endokrinologie, Prof. Dr. Ursula Seidler)

Krishna C. Vallabhaneni (m, L, Indien): Mesenchymal stem cells in vascular regeneration (Nephrologie, Prof. Dr. Inna Dumler)

Abschlussprüfungen (PhD), 16.11.12, Studenten*

Kiran Bala (w, L, Indien): A role of Kaposi's sarcoma herpesvirus K15 protein in virus-induced invasion and angiogenesis (Virologie, Prof. Dr. thomas Schulz)

Mona El Khatib (w, L, Libanon): Analysis of shh and notch signalling pathways in the carcinogenesis of cholangiocarcinomas (Gastroenterologie, Prof. Dr. Ruben Plentz)

Susann Hartung (nee Müller) (w, L, Deutschland): Directing cardiomyogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells by plasmid-based transient overexpression of cardiac transcription factors (LEBAO, Prof. Dr. Ulrich Martin)

Subhashree Mahapatra (w, L, Indien): Polysensitization and skin-lung interplay in a murine model of allergic skin inflammation (Pädiatrische Pneumologie, Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich)

Aliaksandra Maroz (w, L, Weissrussland): GATA1s-mediated transformation of human fetal hematopoietic cells (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Dr. Henning Klusmann)

Erum Sughra Naqvi (w, L, Indien): MAPKAP kinase 2 SUMOylation and the analysis of its functions in signal transduction (Physiologische Chemie, Dr. Rainer Niedenthal)

Volker Rust (m, L, Deutschland): Characterization of fluorescent HCV core fusion constructs in the context of infectious particle production (Virologie, Dr. Benno Wölk)

Adrian Schwarzer (m, M, Deutschland): Altered receptor tyrosine kinase signalling in murine models of acute T-cell leukemia (Experimentelle Hämatologie, Prof. Dr. Christopher Baum)

*** w=weiblich, m=männlich, M=Mediziner oder Dr.med. für deutsche Studenten, Vet= Tiermediziner, L=Lebenswissenschaften**

Forschungsprojekte Jahrgang 2007

The role of the cellular adaptor protein p14 in hematopoiesis and leukemia

■ Projektleiter: Kotlarz, Daniel (m, Dr.med., Deutschland); Betreuer: Klein, Christoph (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; jetzt München

Forschungsprojekte Jahrgang 2008

The role of endothelial cellular senescence in endothelial dysfunction and cardiovascular disease

■ Projektleiter: Bhayadia, Rajkumar (m, L, Indien); Betreuer: Melk, Annette (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Nephrologie

Cell fate modification by reversible expression of signalling proteins

■ Projektleiter: Godinho, Tamaryin (w, L, Portugal); Betreuer: Baum, Christopher (Prof.Dr.med.), Experimentelle Hämatologie und Onkologie

Investigation of the functional role of IL10R2 in the hematopoietic system and the deficient state being a potential cause of immune disorder in Inflammatory Bowel Disease

■ Projektleiter: Murugan, Dhaarini (w, L, Indien); Betreuer: Klein, Christoph (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, jetzt München

Investigation of the ETS-transcription factor GABP

■ Projektleiter: Ripperger, Tim (m, Dr.med., Deutschland); Betreuer: Steinemann, Doris (PD Dr.rer.nat.), Molekularpathologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2009

Innate Immunity in HIV-1 infection: Role of NK cell phenotype and function on HIV-1 diversity and disease progression

■ Projektleiter: Ahmad, Fareed (m, L, Indien); Betreuer: Meyer-Olsen, Dirk (Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Studies on the link between Alpha-1-Antitrypsin deficiency, respiratory viral infection and development of chronic obstructive pulmonary diseases

■ Projektleiter: Al-Omari, Mariam (w, L, Jordanien); Betreuer: Janciauskiene, Sabina (Prof.Dr.), Pneumologie

Epigenetic profiling of hepatocellular carcinoma

■ Projektleiter: Anwar, Sumadi Lukman (m, M, Indonesien); Betreuer: Lehman, Ulrich (Prof. Dr.rer.nat.), Pathologie

Chromosome 21-encoded microRNAs in hematopoiesis and leukemogenesis of Down Syndrome-associated acute myeloid leukemia

■ Projektleiter: Emmrich, Stephan (m, L, Deutschland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning (Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Controlling the controllers. Towards the modification of regulatory T cell populations in experimental inflammatory pathologies

■ Projektleiter: Föhse, Lisa (w, L, Deutschland); Betreuer: Prinz, Immo (Dr.rer.nat.), Immunologie

Immune mechanisms suppressing Asthma post infection by Salmonella typhimurium

■ Projektleiter: Ganesh, Venkateswaran (m, L, Indien); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.med.), TwinCore

The role of Tbx18 in murine heart development

■ • Projektleiter: Greulich, Franziska (w, L, Deutschland); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr.rer.nat.), Molekularbiologie

MicroRNAs as therapeutic targets in cardiac disease

■ Projektleiter: Gupta, Shashi Kumar (m, L, Indien); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr.med.), IFB

Maternofetal transfer of an immunological memory - studies in a murine asthma model

• Projektleiter: Happle, Christine (w, Dr.med., Deutschland); Betreuer: Hansen, Gesine (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Pneumologie

Neuroprotection by neuregulin-1 in the setting of systemic inflammation

■ • Projektleiter: Hoffmann, Insa (w, Dr.med., Deutschland); Betreuer: Dammann, Olaf (Prof. Dr.med.), Perinatale Infektionsepidemiologie

The role of T cell receptor diversity in HIV-1 infection

■ Projektleiter: Lu, I-Na (w, L, Taiwan); Betreuer: Meyer-Olsen, Dirk (Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

TLR pathway genes and susceptibility for allergy and atopic diseases

■ Projektleiter: Pandey, Ramesh (m, Vet., Indien); Betreuer: Kabesch, Michael (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Pneumologie; jetzt Regensburg

Humanized models to assess the genotoxicity of viral vectors in the context of hematopoietic gene therapy and in vivo selection

■ Projektleiter: Phaltane, Ruhi (w, L, Indien); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr.med.) und Modlich, Ute (Dr.rer.nat.), REBIRTH

Pharmacologic strategies to overcome ATRA resistance in patients with acute myeloid leukemia

■ Projektleiter: Sharma, Amit (m, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Dr.med.), Hämatologie und Onkologie

Mechanisms of Ca²⁺ influx in macrophages in vitro and in vivo

■ Projektleiter: Sogkas, Georgios (m, M, Griechenland); Betreuer: Gessner, Engelbert (Prof. Dr.rer.nat.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

The role of genetic variants in the chromosome 17q21 locus in childhood asthma

■ Projektleiter: Toncheva, Antoaneta (w, L, Bulgarien); Betreuer: Kabesch, Michael (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Pneumologie; jetzt Regensburg

The role of MII5 in leukemia stem cell self renewal and differentiation

■ Projektleiter: Yun, Haiyang (m, M, China); Betreuer: Heuser, Michael (Dr.med.), Hämatologie und Onkologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2010

Mesenchymal stem cells in vascular calcification: role for the fibrinolytic and complement systems

■ Projektleiter: Anaraki, Parnian (w, M, Iran); Betreuer: Dumler, Inna (Prof. Dr.med.), Nephrologie

The role of microRNAs in the crosstalk between cardiac fibroblasts and cardiomyocytes during development of cardiac hypertrophy

■ Projektleiter: Bang, Claudia (w, L, Deutschland); Betreuer: Thum, Thoamas (Prof. Dr.med.), IFB-Tx

Functional role of MN1 in myeloid neoplasia

■ Projektleiter: Banihosseini, Setareh (w, M, Iran); Betreuer: Heuser, Michael (Dr.med.), Hämatologie und Onkologie

Identification and Characterization of Sialic acid specific O-acetyltransferases

■ Projektleiter: Baumann, Anna-Maria (w, L, Deutschland); Betreuer: Gerady-Schahn, Rita (Prof. Dr.med.) und Mühlenhoff, Martina (Dr.rer.nat.), Zelluläre Chemie

Alternative nuclear reprogramming for the generation of human liver disease-specific iPS cells

■ Projektleiter: Beh-Pajooch, Abbas (m, L, Iran); Betreuer: Cantz, Tobias (Dr.rer.nat.), Stammzellbiologie

Direct and indirect antigen presentation during invasion and latency of HSV-1

■ Projektleiter: Budida, Ramachandramouli (m, L, Indien); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Stroma cells in the modulation of immunity and tolerance in the intestinal immune system

■ Projektleiter: Chopra, Himpriya (w, L, Indien); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.rer.nat.), Immunologie

Role of Fibulin-6 in healthy and diseased myocardium

■ Projektleiter: Chowdhury, Arpita (w, L, Indien); Betreuer: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.med.), Anaesthesie

Development of a novel alpharetroviral vector system for hematopoietic stem cell gene therapy in

Wiskott Aldrich syndrome

■ Projektleiter: Coci, Emanuele Gaetano (m, M, Italien); Betreuer: Baum, Christopher (Prof. Dr.med.), Experimentelle Hämatologie

The cell-specific binding of large clostridial glycosyltransferases

■ Projektleiter: Goy, Sebastian (m, L, Deutschland); Betreuer: Gerhard, Ralf (Dr.rer.nat.), Toxikologie

Overcoming early exhaustion by chimeric antigen receptor transfer

■ Projektleiter: Hoseini, Sayed Shahabuddin (m, M, Iran); Betreuer: Sauer, Martin (Prof. Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

MN1 as a therapeutic target in AML

■ Projektleiter: Jyotsana, Nidhi (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Dr.med.), Hämatologie und Onkologie

Analysis of vasoprotective and vasoregenerative actions of digitoxin in vivo

■ Projektleiter: Kapopara, Piyushkumar (m, L, Indien); Betreuer: Bavendiek, Udo (Dr.med.), Kardiologie

Pathomechanisms of myelopoiesis and leukemogenesis in patients with severe congenital neutropenia

■ Projektleiter: Klimenkova, Olga (w, M, Weissrussland); Betreuer: Welte, Karl (Prof. Dr.med.) und Skokowa, Julia (PhD), Molekulare Hämatopoese

Investigation of the Ets-transcription factor GA-binding protein alpha and its role in leukemogenesis

■ Projektleiter: Manukjan, Georgi (m, L, Deutschland); Betreuer: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.med.) und Steinemann, Doris (Dr.rer.nat.), Molekularpathologie

Energetic coupling in beta cardiac myosin

■ Projektleiter: Radke, Michael (m, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Transient delivery of reprogramming factors for generating factor-free iPS cells

■ Projektleiter: Schott, Juliane (w, L, Deutschland); Betreuer: Baum, Christopher (Prof. Dr.med.), Experimentelle Hämatologie

Functional analysis of THOC5, a substrate for tyrosine kinases and a member of mRNA export complex, during myeloid differentiation

■ Projektleiter: Tran, Doan Duy Hai (m, L, Vietnam); Betreuer: Tamura-Niemannm, Teruko (Prof. Dr.), Physiologische Chemie

The role of IFN-beta over tumor angiogenesis and tumor metastasis

■ Projektleiter: Wu, Ching-Fang (w, M, Taiwan); Betreuer: Weiss, Siegfried (Dr.rer.nat.), HZI Braunschweig

Identification and characterization of epigenetic modifications in IL-17-producing T cells

■ Projektleiter: Yang, Bi-Huei (w, L, Taiwan); Betreuer: Hühn, Jochen (Prof. Dr.rer.nat.), HZI Braunschweig

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

X-Ray crystallographic analysis of sub-complexes of the mammalian apoptosome

■ Projektleiter: Abbey, Megha (w, L, Indien); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.) und Eschenburg, Susanne (Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Ex vivo investigation of anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Alpha 1-Antitrypsin (AAT)

■ Projektleiter: Aggarwal, Nupur (w, L, Indien); Betreuer: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Pneumologie

Biochemical & structural characterization of dynamins in complex with small molecule effectors & protein interaction partners

■ Projektleiter: Anand, Roopsee (w, L, Indien); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.) und Reubold, Thomas (Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Autophagy in accelerated aging and senescence of Renal Transplantation

■ Projektleiter: Bhayana, Sagar (m, L, Indien); Betreuer: Schmitt, Roland (Dr.med.), Nephrologie

Transgenic expression of cytidine deaminase (CDD) and multidrug resistance gene 1 (MDR1) to optimise treatment strategies for acute leukemias and the myelodysplastic syndrome (MDS)

■ Projektleiter: Brenning, Sebastian (m, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr.me.), REBIRTH, Reprommierung

Identification of the role of suppressors of cytokine signalling (SOCS) to maintain the balance between antigen-specific T cells and regulatory T cells (Tregs) in the adoptive immune response

■ Projektleiter: Bunse, Carola (w, L, Deutschland); Betreuer: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.med.), Transfusionsmedizin

Transcriptional control of MN1 target genes

■ Projektleiter: Cruz, Michelle Maria Auraujo (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Prof. Dr.med.), Hämatologie und Onkologie

The role of Alpha1-Antitrypsin in inflammation: effects on Neutrophil adhesion and Neutrophil extracellular traps (NETs) formation

■ Projektleiter: Frenzel, Eileen (w, L, Deutschland); Betreuer: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Pneumologie

Designing allosteric OAS activators as potential anti-viral agents

■ Projektleiter: Lohöfener, Jan (m, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.) und Fedorov, Roman (Dr.), Biophysikalische Chemie

Genomic and proteomic approach to biomarker identification for perioperative cardiovascular outcome

■ Projektleiter: Loghmani Khouzani, Houra (w, L, Iran); Betreuer: Theilmeier, Gregor (Prof. Dr.med.), Anästhesiologie

Allosteric communication in the myosin motor domain

■ Projektleiter: Pathan, Salma (w, L, Indien); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Elucidation of microRNAs functions during liver regeneration

■ Projektleiter: Rani, Bhavna (w, L, Indien); Betreuer: Sharma, Armar (PhD) und Cantz, Tobias (Dr.), REBIRTH

Molecular and functional dissection of myosins at the membrane-cytoskeleton interphase

■ Projektleiter: Rajendraprasad, Girish (m, L, Indien); Betreuer: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie

Functional characterization of THOC5 in myeloid cells

■ Projektleiter: Saran, Shashank (m, L, Indien); Betreuer: Tamura-Niemann, Teruko (Prof.Dr.), Physiologische Chemie

Characterization of Hepatitis C virus quasispecies evolution in the interplay of virus-host interactions, viral fitness and immune response

■ Projektleiter: Schulte, Björn (m, L, Deutschland); Betreuer: Wölk, Benno (Dr.med.), Virologie

Contribution of autophagy to antigen presentation and autoimmunity

■ Projektleiter: Schwarz, Steffi (m, L, Deutschland); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Characterization of oncogenes on chromosome 21 identified by shRNA-based viability screening

■ Projektleiter: Stachorski, Lena (w, L, Deutschland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning (Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Characterization of HCV-specific CD8+ T cells in HCV seronegative and infected individuals

■ Projektleiter: Zhang, Shihong (w, L, China); Betreuer: Cornberg, Markus (PD Dr.med.), Gastroenterologie/ Hepatologie und Endokrinologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Negative costimulation for the control of cellular immune response to porcine xenografts

■ Projektleiter: Buermann, Anna (w, L, Deutschland); Betreuer: Schwitzer, Reinhard (Prof. Dr.rer.nat.), Viszeralchirurgie

Post-transcriptional regulation of Trim5alpha expression and usage of Trim proteins to prevent HIV infection

■ Projektleiter: Elsner, Carina (w, L, Deutschland); Betreuer: Böhne, Jens (Dr. rer.nat.)/ Schulz, Thomas (Prof. Dr.med.), Virologie

Mesenchymal-epithelial cross-talk during ureter development

■ Projektleiter: Foinquinos, Ariana (w, L, Venezuela); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr.rer.nat.), Molekularbiologie

Modulation of the myeloid differentiation block in AML

■ Projektleiter: Goparaju, Ramya (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Prof. Dr.med.), Hämatologie und Onkologie

Isoform-specific actomyosin interactions in nonmuscle cells

■ Projektleiter: Hundt, Nikolas (m, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

Effects of lentiviral-induced human dendritic cell immunization on immune reconstitution in a humanized mouse model

■ Projektleiter: Ingendoh, Alexandra (w, L, Griechenland); Betreuer: Striepecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie und Onkologie

High throughput functional characterization of miRNAs in cytogenetically defined AML subgroups

■ Projektleiter: Jammal, Razan (w, L, Libanon); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning (Dr.med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

p38/MK2/3-dependent mechanisms in ROS production, neutrophilic functions and mahogunin regulation

■ Projektleiter: Kavela, Sridhar (m, L, Indien); Betreuer: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.rer.nat.), Physiologische Chemie

Iso-type-specific functions of G alpha i proteins in immune effector cells

■ Projektleiter: Labutin, Dmitry (m, M, Russland); Betreuer: Gessner, Johannes (Prof. Dr.rer.nat.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Urokinase receptor in intracellular proteolysis: Role for the DNA damage in cancer and vascular aging

■ Projektleiter: Narayanaswamy, Pavan Beleyur (m, L, Indien); Betreuer: Doumler, Inna (Prof. Dr.rer.nat.), Nephrologie

The role of the p38 MAPK/Mk- pathway in the regulation of cytoskeletal dynamics and intracellular transport

■ Projektleiter: Pathak, Hansi (w, L, Indien); Betreuer: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.rer.nat.)/ Menon, Manoj (PhD), Physiologische Chemie

Hemostasis disorders in xenotransplantation

■ Projektleiter: Rataj, Dennis (m, L, Deutschland); Betreuer: Tiede, Andreas (PD Dr.med., PhD)/ Werwitzke, Sonja (Dr. med., PhD), Hämatologie und Onkologie

Investigations on the use of proinflammatory antagonists of CTLA-4 and PD-1 in Viroimmunotherapy of solid tumors

■ Projektleiter: Schumacher, Anja (w, L, Deutschland); Betreuer: Kühnel, Florian (PD Dr.med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Modulating mucosal cellular immunity for protection against infectious agents

■ Projektleiter: Shah, Harshit (m, L, Indien); Betreuer: behrens, Georg (Prof. Dr.med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

The role of the endothelial Tie2 receptor in experimental sepsis

■ Projektleiter: Thamm, Kristina (w, L, Deutschland); Betreuer: David, Sascha (Dr.med.), Nephrologie

Generation of recombinant PolySia-binding chimeric fibers of adenovirus

■ Projektleiter: Ureche, Christina-Ileana (w, L, Rumänien); Betreuer: Kühnel, Florian (PD Dr.med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Role of TGF β signalling in the development of acute megakaryoblastic leukemia among children with Down Syndrome

■ Projektleiter: Verma, Kriti (w, L, Indien); Betreuer: Reinhard, Dirk (Prof. Dr.med.)/ thakur, Basant (PhD), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

The role of microRNA in the late phase of liver regeneration

■ Projektleiter: Yang, Dakai (w, L, China); Betreuer: Cantz, Tobias (Prof. Dr.rer.nat.)/ Shar, Amar (PhD), REBIRTH

The control of proliferation and cell senescence by pp32r1 (ANP32C)

■ Projektleiter: Yuzefovych, Yuliia (w, L, Ukraine); Betreuer: Huyton, Trevor (PD Dr.), Transfusionsmedizin

Internationales PhD-Programm „Infektionsbiologie - Infection Biology“ und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN“

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Koordination:** Dr. Sabine Johann und Luise Kazda

Tel.: 0511 / 532-9742; E-Mail: zib@mh-hannover.de; www.mh-hannover.de/zib.html

Forschungsprofil

PhD-Studiengang "Infektionsbiologie - Infection Biology" und "Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN"

Mit Beginn des Wintersemesters 2003 wurde am Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) der internationale Promotionsstudiengang Infektionsbiologie eingerichtet. Dieser wurde durch die Bereitstellung von 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien und der Finanzierung von Koordinationsstellen durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur maßgeblich gefördert. Das dreijährige Promotionsprogramm leistet einen wesentlichen Beitrag zur Ausbildung von Studierenden und wissenschaftlichem Nachwuchs auf dem Gebiet der Infektionsbiologie und trägt somit zur weiteren Stärkung der Region Hannover-Braunschweig im Bereich der Infektionsforschung bei. Aufgrund seines strukturierten Charakters wird es zudem die Qualifikationsphase des wissenschaftlichen Nachwuchses deutlich verkürzen. Der Studiengang zielt darauf ab, die vielschichtigen Interaktionen von Wirt und Erreger im Wesentlichen mit Hilfe immunologischer, zellbiologischer und molekularbiologischer Methoden zu untersuchen. Die Breite der methodischen und inhaltlichen Aspekte spiegelt sich auch an den beteiligten Institutionen wieder, die an den universitären Einrichtungen Hannovers, am Zentrum für experimentelle und klinische Infektionsforschung (Twincore) und am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig angesiedelt sind.

Zum Wintersemester 2004 wurde der Studiengang Infektionsbiologie in Kooperation mit dem HZI weiter ausgebaut. Die EU unterstützte zwölf Doktoranden am HZI durch das EU-Eliteförderungsprogramm „Miditrain“ aus den Mitteln des wissenschaftlichen Ausbildungsprogramms „Marie Curie Actions“. Ab dem Wintersemester 2005 wurde der Studiengang durch 10 Stipendien der Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover, gefördert. Die 10 Stipendiaten wurden zusammen mit weiteren 10 durch die MHH und das HZI finanzierten Nachwuchswissenschaftlern am Zentrum für Infektionsbiologie zu qualifizierten Infektionsforschern ausgebildet. Im Oktober 2006 wurde der 4. Jahrgang „Infection Biology“ gestartet, der nach einer positiven Zwischenbegutachtung erneut mit 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK gefördert wurde. Der 5. Jahrgang begann im Oktober 2007 und wird durch Stipendien der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder gefördert. Seit Beginn des Jahres 2007 werden durch die Helmholtz International Research School for Infection Biology (HIRSIB) weitere strukturelle Unterstützungen des Programms wie Verwaltung, Management sowie Bewerbung und Auswahl von Kandidaten zur Durchführung des PhD-Programms für sechs Jahre bereitgestellt. Der 6. und 7. Jahrgang werden ebenfalls durch Stipendien der Exzellenzinitiative sowie den Impuls- und Vernetzungsfonds der HGF unterstützt. Seit Oktober 2010 studieren 15 Doktoranden mit der Unterstützung von 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK im neu gegründeten Studiengang „DEWIN – Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen“. Der Jahrgang 2011 wird durch Stipendien der Exzellenzinitiative, des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung DZIF und der MHH gefördert.

Struktur des Promotionsstudienganges

Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden in Form von Pflichtseminaren (2 Stunden pro Woche) und frei von den Studierenden zu wählenden wissenschaftlichen Vorträgen der beteiligten Forschungseinrichtungen (im Rahmen der SFBs, Immunologischen Kolloquien etc., 1 Stunde pro Woche) angeboten.

Betreuergruppen

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Kobetreuern besteht. Die Kobetreuer sind thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 – 2 nationalen oder internationalen Kongressen mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

Praktika

Jeder Student wird im Laufe der drei Studienjahre 2 – 3 Praktika absolvieren. Die Praktika dauern ca. 3 – 5 Tage und werden bis inklusive 6. Semester durchgeführt.

Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Für den Jahrgang 2011 hatten sich 423 Kandidaten aus 41 Ländern beworben. Nach dem dreistufigen Auswahlprozess konnten im Oktober 2011 25 Doktoranden aus 13 Ländern ihr Studium aufnehmen.

Die zweiwöchigen Orientierungswochen wurden in Zusammenarbeit mit den anderen PhD-Programmen der HBRS und mittels Unterstützung der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder durchgeführt. So konnten Deutschkurse für ausländische Studierende, aber auch Englischkurse angeboten werden. Des Weiteren wurden Reisekosten, Einladungen von Gastwissenschaftlern und die Bewerbung des Studiengangs sowie das Online-Bewerbungsverfahren aus der Initiative finanziert.

Ein großer Teil der angebotenen Softskills Kurse wurden durch die Helmholtz International Research School for Infection Biology - HIRSIB, die für 6 Jahre den Studiengang mit insgesamt 180.000 € unterstützt, durchgeführt. Im Laufe des Jahres konnten die Doktoranden an Kursen wie "Transferable Skills I, II und III" in Buchenau, Hohenheim und Osterholz-Scharmbeck, "Communication" und "Third party funding" am HZI in Braunschweig und am Weekend-Retreat in München teilnehmen.

Das PhD-Symposium, das die Studierenden weitgehend selbst gestalten mussten, wurde im Dezember am HZI durchgeführt. Hierbei wurden die besten Poster und Präsentationen von den Studierenden selbst prämiert.

Für die Studierenden des Studiengangs DEWIN wurde im Juli 2011 eine Summerschool in Potsdam mit international ausgewiesenen Wissenschaftlern auf dem Gebiet der Erreger-Wirt-Interaktionen veranstaltet.

Zur Aus- und Weiterbildung technischer Fähigkeiten wurden 18 Laborkurse von Mitgliedern des Zentrums für Infektionsbiologie für die Doktoranden angeboten. Zurzeit sind 82 Studierende im Promotionsprogramm eingeschrieben, von denen zwei Drittel Frauen sind. 60 % der Promovenden stammen aus Deutschland und 40 % aus dem Ausland. Die Studierenden sind neben der MHH in Arbeitsgruppen der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig und am Zentrum für experimentelle und klinische Infektionsforschung, Twincore, tätig. Die Zwischenprüfung des Jahrganges 2009 fand am 6. April 2011 mit einer Durchschnittsnote von 1,375 statt. Am 21. Januar 2011 verteidigten sechs Doktoranden und am 1. Juli 2011 neun Doktoranden erfolgreich

ihre Dissertation. Der mit 1.000 € dotierte Becton-Dickinson Biosciences PhD Preis wurde an Dr. Benjamin Wahl, der PhD-Preis der Wilhelm Hirte Stiftung (1.000 €) an Dr. Imke Steffen verliehen. Der mit 1.000 € dotierte HIRSIB-Preis wurde an Dr. Jörg Willenborg (Januar) und Tamas Dolowschiak, PhD (Juli) vergeben.

Promotionen, 20. Januar 2012

Braun, Asolina (w, L, Deutschland); Homing to lymph nodes via afferent lymphatics; Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Kati, Semra (w, L, Deutschland); An in vitro model to study Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in B-cells; Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Haas, Jan (m, L, Deutschland); Development and functional characteristics of IL-17 producing $\gamma \delta$ T cells; Prinz, Immo (PD Dr.),

Immunologie, MHH

Moschovakis, Georgios Leandros (m, M, Griechenland); The role of CCR7 in tolerance and immunity; Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Ziegler, Christina (w, L, Deutschland); The host immune response to persistent *Staphylococcus aureus* infection; Medina, Eva (PD Dr.), Infektionsimmunologie, HZI Braunschweig

Promotion, 13. Juli 2012

Bartonickova, Lucie (w, L, Deutschland); Characterisation of the virulence and colonisation factors T6SS and motility of *Helicobacter hepaticus*; Josenhans, Christine (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie, MHH

Christina Brumshagen (w, L, Deutschland); Role of FMS-like tyrosine kinase-3 ligand-elicited lung dendritic cell subsets in acute lung inflammation induced by *S. pneumoniae*; (Pulmonary Medicine, MHH)

Marcin lukasz Cebula (m, L, Polen); Elimination of antigen expressing hepatocytes in a transgenic mouse model for hepatotropic viral infections; (Model Systems for Infections, HZI)

Johanna Maria Eberhard (w, L, Deutschland); Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus-1 Mono-Infection and HIV-1/HepatitisC Virus Co-Infection: Immunosenescence versus Survival of CD8+ T cells; (Clinical Immunology, MHH)

Ildar Gabaev (m, L, Russland); Properties and function of the immunomodulatory UL11 protein of human cytomegalovirus; Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Darya Haas (w, L, Weißrussland); Identification of Cellular Kinases involved in the Reactivation of Kaposi's Sarcoma Associated Herpesvirus; Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Dr. Stephan Halle (m, M, Deutschland); Visualization of CD8 T cell immune responses in secondary and tertiary lymphoid tissues; Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Kaspour Seighalani, Bahram (m, L, Iran); Role of the small GTPase Rab34 in the process of phagosome maturation and killing of intracellular mycobacteria; (Phagosome Biology, HZI)

Pelnikevich, Anya (w, L, Russland); Exogenous modulation of virulence in *P. aeruginosa*; Wiehlmann, Lutz (Dr.), Molekulare Pathologie, MHH

Malte Sandbaumhüter (m, L, Deutschland); The role of pUL37 during assembly, egress and entry of Herpes Simplex Virus; Virology, MHH

Olga Kristina Schulz (w, L, Deutschland); Immune cell migration in intestinal lymphatics; Immunology, MHH

Christian Stern (m, L, Deutschland); The essential effector role of T cells in bacteria-mediated tumor therapy; Molecular Immunology, HZI

Elisabeth Wende (w, M, Deutschland); Functional effects of C5a receptor-like 2 (C5L2) co-expression with C5a receptor (C5aR) and The roles of C3a receptor (C3aR) and of C5L2 in a dextran sulfate-induced model of inflammatory bowel disease; Microbiology, MHH

Yuri Yakushko (m, L, Ukraine); Next generation sequencing for viral genomic and transcriptomic analysis; Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

* m: Männlich, w: Weiblich, L: Lebenswissenschaftlicher Abschluss; M: Humanmedizin, Vet: Tiermedizin

Forschungsprojekte Jahrgang 2007

Identification and characterization of new host factors required for the cell entry of HSV1 into neurons

■ Projektleiter: Koithan, Thalea (w, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2008

The secondary envelopment of HSV1 in epithelial cells and neurons

■ Projektleiter: Buch, Anna (w, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Impact of in vivo induced regulatory T cells on priming of respiratory virus-specific T cell responses,

immunopathology and pathogen clearance

■ Projektleiter: Frauendorf, Harro (m, Deutschland); Betreuer: Bruder, Dunja (Prof. Dr.), Immunregulation, HZI Braunschweig

Virus-induced type I interferon responses by human antigen presenting cells

■ Projektleiter: Grabski, Elena (w, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

Forschungsprojekte Jahrgang 2009

Role of basophils in immunological memory responses to pneumococcal protein antigens and *S. pneumoniae* infections in mice

■ Projektleiter: Bischof, Andrea (w, Deutschland); Betreuer: Maus, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Pneumologie, MHH

Genetically programmed dendritic cells expressing the non-structural Hepatitis C virus protein cluster: in vitro and in vivo analyses of multiantigenic and antigen-specific T cells

■ Projektleiter: Daenthanasanmak, Anusara (w, Thailand); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostasis, Onkologie und Stammzellforschung, MHH

Function of the CD155 ligands TIGIT/WUCAM, CD96 and CD226 in the induction of humoral immunity

■ Projektleiter: Danisch, Simon (m, Deutschland); Betreuer: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat), Immunologie, MHH

Comparison of *Chlamydia trachomatis* serovars D and L2 with serovars A and Ba on human dendritic cells and peripheral blood monocytes

■ Projektleiter: Datta, Baishakhi (w, Indien) ; Betreuer: Wagner, Annette (Prof. Dr.), Nephrologie, MHH

The dynamics and modes of Herpes Simplex Virus entry into different cell types

■ Projektleiter: Devadas, Deepika (w, Indien); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Hepatitis C virus nonstructural protein domains required for the formation and correct subcellular targeting of the viral replication complex

■ Projektleiter: Dharan, Adarsh (m, Indien); Betreuer: Wölk, Benno (Dr. med.), Virologie, MHH

Functional analysis of rare allotypes of human Toll-like receptor 9

■ Projektleiter: Döring, Marius (m, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

Imaging of Antigen-presentation and DC-T interaction in Bronchus associated lymphoid tissue, BALT

■ Projektleiter: Fleige, Henrike (w, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Role of human DC-SIGN in anti-fungal immunity

■ Projektleiter: Ginter, Wiebke (w, Deutschland); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore

Egress of morbilliviruses from host cells

■ Projektleiter: Hinkelmann, Sarah (w, Deutschland); Betreuer: Herrler, Georg (Prof. Dr.), Haas, Ludwig (Prof. Dr.), Virologie, TiHo

Functional properties, plasticity and de novo induction of Foxp3+ regulatory T cells within the gut mucosa and gut-associated lymphoid tissues

■ Projektleiter: Huang, Yi-Ju (w, Taiwan); Betreuer: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), Experimentelle Immunologie, HZI Braunschweig

Identification of host factors limiting HCV replication and assembly in non-human and non-liver cells

■ Projektleiter: Hüging, Kathrin (w, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

Signal network analyses of the Met pathway activated by the invasin Internalin B from *Listeria monocytogenes*

■ Projektleiter: Jurrat, Kirstin (w, Deutschland); Betreuer: Jänsch, Lothar (Prof. Dr.), Zelluläre Proteomforschung, HZI Braunschweig

Crosstalk of T cell receptor signaling and IFN receptor signaling

■ Projektleiter: Kemper, Lucas (m, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI Braunschweig

An animal model for biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa*

■ Projektleiter: Komor, Uliana (w, Russland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Establishment of a mouse model for liver specific HCV expression and replication

■ Projektleiter: Kruse, Natascha (w, Deutschland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Genregulation und Differenzierung, HZI Braunschweig

The function of follicular nodules in the gut and peritoneal cavity for the generation of intestinal Immunoglobulin A

■ Projektleiter: Lindner, Cornelia (w, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Host factors implicated in 1-integrin initiated transcytosis of *Yersinia pseudotuberculosis*

■ Projektleiter: Opitz, Wiebke (w, Deutschland); Betreuer: Dersch, Petra (Prof. Dr.), Molekulare Infektionsbiologie, HZI Braunschweig

■ The role of IRAK-1 in inflammatory responses of the lung
Projektleiter: Visic, Julia (w, Deutschland); Betreuer: Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2010

Analysis of the superagonistic anti-CD28 mediated T cell stimulation

■ Projektleiter: Bartholomäus, Patrick (m, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

Dynamic interaction between microbiota and the intestinal barrier

■ Projektleiter: Basic, Marijana (w, Kroatien); Betreuer: Bleich, André (Prof. Dr.), Versuchstierkunde, MHH

Dynamics of the lung host defense against *S. pneumoniae* infection in mice: role of the macrophage-inducible C-type lectin Mincle

■ Projektleiter: Behler, Friederike (w, Deutschland); Betreuer: Maus, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Pneumologie, MHH

The dynamics of intracellular transport of Herpes Simplex Virus during neuronal infections

■ Projektleiter: Bialy, Dagmara (w, Polen); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Immune Evasion in the initial phase of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm development

■ Projektleiter: Casilag, Fiordilige (w, Philippinen); Betreuer: Häußler, Susanne (Prof. Dr.), Pathophysiologie bakterieller Biofilme, Twincore

LPS attenuated Salmonella typhimurium for tumor therapy

■ Projektleiter: Frahm, Michael (m, Deutschland); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Comparative analysis of HIV and Ebolavirus counteraction of tetherin, a novel antiviral host cell protein

■ Projektleiter: Gnirß, Kerstin (w, Deutschland); Betreuer: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Redundant and non-redundant pathways of virus sensing

■ Projektleiter: Heinrich, Julia (w, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

Analysis of TCR repertoire dynamics of $\gamma \delta$ T cells in the course of microbial infections

■ Projektleiter: Kashani, Elham (w, Iran); Betreuer: Prinz, Immo (PD Dr.), Immunologie, MHH

Changes of the capsid assembly network during the cytomegalovirus infection cycle

■ Projektleiter: Kleine-Albers, Jennifer (w, Deutschland); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

The dynamics of interaction between herpes- and retroviral genomes and host chromatin

■ Projektleiter: Richter, Ulrike (w, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Identification of Interferon target cells and their time-resolved induction by viral infection

■ Projektleiter: Schwerk, Johannes (m, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI Braunschweig

Spatio-temporal distribution of mCMV following pulmonary infection and anti-viral defence strategies in newborn mice

■ Projektleiter: Stahl, Felix (m, Dr. med., Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Modulation of immune cell egress during infection

■ Projektleiter: Ugur, Milas (m, Türkei); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Mechanisms of dendritic cell mediated recognition and immune regulation in intestinal infections with *Citrobacter rodentium*

■ Projektleiter: Wang, Zuobai (m, China); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.) und Lochner, Matthias (Dr. rer. nat.), Infektionsimmunologie, Twincore

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

Signaling processes inducing cytoskeletal rearrangements upon *Yersinia* host cell interaction

■ Projektleiter: Geyer, Rebecca (w, Deutschland); Betreuer: Dersch, Petra (Prof. Dr.), Molekulare Infektionsbiologie, HZI Braunschweig

The PLC γ /calcineurin/NFAT pathway as a novel therapeutic target for Kaposi Sarcoma Herpesvirus-induced aberrant angiogenesis

■ Projektleiter: Gramolelli, Silvia (w, Italien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Impact of type I interferon-induced hematopoietic stem cell proliferation on immune cell homeostasis and anti-viral immune cell responsiveness

■ Projektleiter: Hirche, Christoph (m, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

The assembly of Herpes Simplex Virus – the inner tegument protein pUL36

■ Projektleiter: Ivanova, Lyudmila (w, Bulgarien); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Therapy of solid tumors using recombinant probiotic E. coli

■ Projektleiter: Kocijancic, Dino (m, Dänemark); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

Spatio-temporal distribution of plasmacytoid DC in immunity and tolerance: A 2Photon microscopy study

■ Projektleiter: Kohli, Karan (m, Indien); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

The effect of protease-mediated peptide and amino acid catabolism in Campylobacter jejuni on its proliferation, intracellular survival and persistence in a murine colonization model

■ Projektleiter: Mohr, Juliane (w, Deutschland); Betreuer: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Congenital CMV Infection in Development and Maintenance of the T-Cell Compartment

■ Projektleiter: Oduro, Jennifer Dora (w, Deutschland); Betreuer: Cicin-Sain, Luka (Dr. med., PhD), Immunalterung und chronische Infektionen, HZI, Braunschweig

Relevance of serological and immune marker in HBV/HCV-coinfected patients

■ Projektleiter: Owusu Sekyere, Solomon (m, Ghana); Betreuer: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.) Gastroenterologie, Hepatologie and Endokrinologie, MHH

Characterization of Hepatitis C Virus-specific antiviral compounds and viral resistance mechanisms

■ Projektleiter: Perin, Paula (w, Brasilien); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

Molecular interactions of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis with host cells

■ Projektleiter: Ruangkiattikul, Nantaporn (w, Thailand); Betreuer: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr.), Mikrobiologie, Tierärztliche Hochschule

Contribution of Th17-type cytokine producing $\gamma \delta$ T cells to the control of microbial infections

■ Projektleiter: Sandrock, Inga (w, Deutschland); Betreuer: Prinz, Immo (PD Dr.), Immunologie, MHH

Identification of novel antibiotic resistance determinants in Pseudomonas aeruginosa

■ Projektleiter: Schniederjans, Monika; Betreuer: Häußler, Susanne (Prof. Dr.), Chronische Pseudomonas Infektionen, HZI, Braunschweig

Interplay of TLR and RIG-I mediated anti-viral signalling in virus infection

■ Projektleiter: Shin, Danim (w, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Molekulare Biotechnologie, HZI Braunschweig

To investigate the role of neonatal toll like receptor 7 in a VSV infection model

■ Projektleiter: Solmaz, Gülhas (w, Türkei); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore

Interference of HIV-1 with lysosomal degradation: Implication for pathogenesis and viral immunity

■ Projektleiter: Tappe, Kim Annchen (w, Deutschland); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinische Immunologie und Rheumatologie, MHH

Interaction of hepatitis B virus – hepatitis Delta Virus co-infection in a humanized mouse model

■ Projektleiter: Taranta, Andrzej (m, Polen); Betreuer: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.) und Wursthorn, Karsten (Dr.

med.), Gastroenterologie, Hepatologie and Endokrinologie, MHH

Characterization of mouse cytomegalovirus genes affecting surface molecules on antigen presenting cells

■ Projektleiter: Thiel, Nadine (w, Deutschland); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Anti-viral potential of inflammatory non-interferon mediators

■ Projektleiter: Van, Nguyen Dinh (m, Vietnam); Betreuer: von Hahn, Thomas (Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie and Endokrinologie, MHH

Molecular characterization of early steps in the viral replication cycle in hepatitis B/D co-infection

■ Projektleiter: Wilson, Matthew (m, Großbritannien); Betreuer: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie and Endokrinologie, MHH und Ciesek, Sandra (PD Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

Differentiation and function of regulatory macrophages (regM Φ)

■ Projektleiter: Yu, Kai (w, China); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Spacial and temporal changes of the intestinal epithelial gene expression and its functional role for mucosal homeostasis

■ Projektleiter: Zhang, Kaiyi (w, China); Betreuer: Hornef, Mathias (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Viral immune modulation: properties and applications of Human Cytomegalovirus UL11

■ Projektleiter: Zischke, Jasmin (w, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Tight junction components as cell entry factors for epitheliotropic viruses

■ Projektleiter: Atenchong, Nkacheh (m, Deutschland); Betreuer: von Hahn, Thomas (Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie and Endokrinologie, MHH

Immune mechanisms controlling latent MCMV infections in mice

■ Projektleiter: Bischoff, Yvonne (w, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Regulation of the expression of the T and NK cell inhibitory receptor TIGIT

■ Projektleiter: Georgiev, Hristo (m, Bulgarien); Betreuer: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat), Immunologie, MHH

Role of CD103-expressing T cells and dendritic cells for immune regulation during bacterial infection

■ Projektleiter: Ghorbani, Peyman (m Kanada); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore

A role for paradoxically activated MEK/ERK signalling pathways and persistent known and novel viruses in non-melanoma skin cancer of patients treated with BRAF inhibitors

■ Projektleiter: Hage, Elias; Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Cytosolic host restriction factors recognizing incoming HSV1

■ Projektleiter: Hinz, Angelika (w, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Importance of UDP-glucose Biosynthesis for the Parasite Leishmania major

■ Projektleiter: Hoppe, Carolin (w, Deutschland); Betreuer: Routier, Françoise (Prof. Dr.), Zelluläre Chemie, MHH

The role of cytokines during invasion and colonization of solid tumors by gram-negative bacteria

■ Projektleiter: Iljazovic, Aida (w, Kroatien); Betreuer: Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Molekulare Immunologie, HZI Braunschweig

The upper and lower airways microbiome of individuals with cystic fibrosis

■ Projektleiter: Morán Losada, Patricia (w, Spanien); Betreuer: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie, MHH

Functional implications of host genetic factors affecting control of hepatitis C virus infection

■ Projektleiter: Nooruzzaman, Mohammed (m, Bangladesch); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

Identification of microenvironmental factors and molecular signals modulating the tolerogenic properties of stromal cells in gut-draining lymph nodes

■ Projektleiter: Pezoldt, Jörn (m, Deutschland); Betreuer: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), Experimentelle Immunologie, HZI Braunschweig

Antigen-specific activation, effector functions, and spatio-temporal distribution of $\gamma\delta$ T cells in the course of microbial infections

■ Projektleiter: Reinhardt, Annika (w, Deutschland); Betreuer: Prinz, Immo (PD Dr.), Immunologie, MHH

Tubulin modifications and their cellular functions during infections

■ Projektleiter: Schmidt, Mario (m, Deutschland); Betreuer: Jänsch, Lothar (Prof. Dr.), Zelluläre Proteomforschung, HZI Braunschweig

Functional plasticity of intestinal macrophages in steady state and infection

■ Projektleiter: Schridde, Anika (w, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Immunological effects of the antimicrobial peptide RNase7

■ Projektleiter: Wagenknecht, Sylvia (w, Deutschland); Betreuer: Werfel, Thomas (Prof. Dr.), Dermatologie, MHH

Role of neutrophils and eosinophils in adaptive immune responses

■ Projektleiter: Werth, Kathrin (w, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

The changing composition of KSHV LANA containing nuclear speckles in different phases of the cell cycle

■ Projektleiter: Zhang, Guigen (m, China); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences

- **Sprecher:** Prof. Dr. Christopher Baum
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Renata Stripecke
- **Koordination:** Dr. Daniela Pelz / Annette Broll

Tel.: 0511/532-6067; E-Mail: baum.christopher@mh-hannover.de; www.rebirth-hannover.de/en/phd-program.html

Forschungsprofil

Im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH – „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“ – wurde das interdisziplinäre und internationale Promotionsprogramm „Regenerative Sciences“ konzipiert, das im Oktober 2007 erstmals startete. „Regenerative Sciences“ wurde als drittes Promotionsprogramm neben „Molecular Medicine“ und „Infection Biology“ in die „Hannover Biomedical Research School“ – HBRS – eingebunden. Das Programm wird aus den Mitteln der Exzellenzinitiative mit bis zu 12 Stipendien pro Jahrgang und einer Koordinationsstelle unterstützt. Zudem stehen über die HBRS Mittel u.a. für die Orientierungswoche zu Beginn des Programms, sowie für Sprach- und weitere überfachliche Kurse zur Verfügung.

Die regenerative Medizin erfordert die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus den Bereichen der Lebens-, Natur- und Ingenieurwissenschaften sowie der Veterinär- und Humanmedizin. Ziel des Promotionsprogramms „Regenerative Sciences“ ist es, Studenten mit unterschiedlicher Vorbildung fachübergreifend auszubilden, um die Kommunikation zwischen den Disziplinen zu fördern, die für eine erfolgreiche Zusammenarbeit unabdingbar ist.

Der Kern des 3-jährigen Programms ist ein individuelles Forschungsprojekt im Bereich Regenerative Wissenschaften, das in einem an REBIRTH beteiligten Labor durchgeführt wird. Die Forschungsarbeit wird durch ein Curriculum ergänzt, welches aus gemeinsamen und individuellen Anteilen besteht. In den ersten beiden Jahren wird den Doktoranden in wöchentlichen Seminaren und Tutorien Grundlagenwissen in den regenerativen Wissenschaften vermittelt. Außerdem wird die Regeneration der vier für REBIRTH relevanten Organsysteme behandelt (Herz, Blut, Lunge und Leber). Die Regeneration weiterer Organsysteme wie z.B. die der Haut wird ebenfalls abgedeckt. Einen zusätzlichen Themenschwerpunkt bilden „enabling technologies“ sowie Regularien und Prozesse, die für die Translation der Forschung in die Klinik relevant sind. Unterrichtet werden die Doktoranden von Wissenschaftlern der an REBIRTH beteiligten Institutionen sowie von Wissenschaftlern kooperierender Einrichtungen. Dieses Curriculum wird ergänzt durch ein Kurs-Programm, das individuell auf das Forschungsprojekt des Doktoranden zugeschnitten wird, welches sowohl fachliche als auch überfachliche Anteile hat.

Aktuelle Entwicklungen

2011 wurden 343 Bewerbungen aus 60 verschiedenen Ländern über das online Bewerbungssystem der HBRS eingereicht. In einem zweistufigen Auswahlverfahren wurden 15 Bewerber ausgewählt, die im Oktober mit dem Programm begonnen haben. Im Dezember 2012 waren 72 Studenten im Programm eingeschrieben. 28 Studenten sind männlich, 44 Studenten sind weiblich; 39 von ihnen kommen aus Deutschland, 33 aus dem Ausland, wobei 21 verschiedene Nationen vertreten sind. Unterrichtssprache ist Englisch. Die Doktoranden forschen derzeit in Laboren der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover, des Laser Zentrums Hannover e.V., des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung und des Instituts für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI).

Im März legten 17 Studenten des Jahrgangs 2010 erfolgreich die Zwischenprüfung ab. Prof. Christopher Baum (Vorsitzender des PhD Programms) überreichte die Urkunden während des jahrgangsübergreifenden Retreats am 16. und 17. April, das 2012 das erste Mal am Inst. für Nutztiergenetik in Mariensee stattfand. Dort stellten die Studenten der Jahrgänge 2009 und 2010 den bisherigen Stand ihres Projektes in einem 10-minütigen Vortrag vor; die Studenten des Jahrgangs 2011 präsentierten ihre Projekte anhand von Postern. Die Preise für die besten Vorträge gingen an Anne-Kathrin Dreyer (Experimentelle Hämatologie, MHH) und Dag Heinemann (Biomedizinische Optik, LZH); die Preise für die besten Poster an Alina Schreder (Institut für Immunologie, MHH) und Anett Witthuhn (LEBAO, MHH).

Promotionen

Am 27. Januar 2012 schlossen fünf Doktoranden das PhD Programm erfolgreich mit der Promotion ab. Ende Juni folgten sieben weitere Verteidigungen. Diese bestehen aus einem 20-minütigen Vortrag gefolgt von einer 30 bis 40-minütigen Diskussion. Die Prüfung wird von einem externen und einem internen Prüfer abgenommen. In die Abschlussnote fließen neben der Verteidigung drei Gutachten zur Dissertationsschrift (erstellt vom externen und internen Prüfer sowie der Betreuergruppe [s.u.]) und die Note der Zwischenprüfung zu gleichen Teilen ein. Die Abschlüsse 2012 wurden zwei Mal mit summa cum laude, acht Mal mit magna cum laude und zweimal mit cum laude bewertet.

Struktur des Promotionsstudiengangs

Lehrangebot - allgemein

Der Studiengang umfasst 3 Jahre, die in je 2 Semester unterteilt sind. Die zentralen Lehrveranstaltungen finden in den ersten beiden Jahren von Oktober bis Februar und von April bis Juli in Form von 2-stündigen Seminaren und 1-stündigen Tutorien statt.

Lehrangebot – individuell

Zusätzlich zu den Seminaren und Tutorien absolviert jeder Student ein auf das jeweilige Promotionsprojekt individuell zugeschnittenes Lehrprogramm von 80 Stunden, das Vorträge, Seminare und Workshops umfasst, die u.a. von den an REBIRTH beteiligten Institutionen angeboten werden.

Betreuergruppe

Jeder Doktorand hat einen Haupt- und zwei Ko-Betreuer, die diesem mit fachlichem und überfachlichem Rat zur Seite stehen. Mindestens einmal im Jahr kommt es zu einem Treffen, bei dem der Doktorand mit der Betreuergruppe den aktuellen Stand des Projektes sowie das weitere Vorgehen diskutiert.

Konferenzen

Im Laufe des Programms nimmt jeder Student mit einem eigenen Beitrag an mindestens einer internationalen Konferenz teil.

Zwischenprüfung

Die Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Überfachliche Qualifikationen

Im Rahmen der HBRS werden Kurse zur überfachlichen Qualifikation angeboten, aus denen sich jeder Student ein 40 Stunden umfassendes Programm zusammenstellt.

Abschluss

Doktoranden, die das Programm erfolgreich absolviert haben, wird ein PhD verliehen oder ein Dr. rer. nat., wenn sie einen lebens- bzw. naturwissenschaftlichen Hintergrund haben.

Erläuterung der Abkürzungen:

m = männlich

w = weiblich

I = Ingenieurwissenschaften

L = Lebenswissenschaften

M = Medizin

N = Naturwissenschaften

P = Pharmazie

V = Veterinärmedizin

FLI = Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit

HZI = Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

LUH = Leibniz Universität Hannover

TWINCORE = Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung

Abschlussprüfungen 27. Januar 2012

Lachmann, Nico (m, L, Deutschland): Strategies for Cell-Type Specific and Time Dependent Transgene Expression in Hematopoietic Gene Therapy; Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Stoll, Christoph (m, I, Deutschland): Application of Liposomes to Increase the Storage Stability of Red Blood Cells; Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.), Inst. für Mehrphasenprozesse, LUH

Sun, Huan (w, I, China): Compatible Solutes and Heat Shock Proteins for the Improvement of Cryopreservation of Mammalian Cells; Betreuerinnen: Hofmann, Nicola (Dr. rer. nat.) / Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), beide Inst. für Mehrphasenprozesse, LUH

Thomay, Kathrin geb. Lange (w, L, Deutschland): Telomere Shortening and Chromosomal Instability Inducing Malignant Transformation of Hematopoietic Stem Cells; Betreuerinnen: Göhring, Gudrun (PD Dr. med.) / Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med.), beide Inst. für Zell- und Molekularpathologie

Vukadinovic-Nikolic, Zlata geb. Vukadinovic (w, M, Serbien und Montenegro): Generation of a Bio-Artificial Heart Tissue by Methods of Tissue Engineering; Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

Abschlussprüfungen 29. Juni 2012

Chakradeo, Tanmay (m, L, Indien): Sustained Delivery of Bioactive Molecules from Electrospun Fibres Functionalised Using Different Process Modifications; Betreuerin: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing., LUH), Inst. für Mehrphasenprozesse, LUH

Groß, Benjamin (m, L, Deutschland): Technologies for the Derivation and Differentiation of Pediatric Induced Pluripotent Stem Cells; Betreuer: Klusmann, Jan-Henning Cornelius (Dr. med.), Klinik für Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie und Onkologie

Londhe, Kishor Babu (m, I, Indien): A Whole Genome Scan Identifies Disease Associated Alternative Splicing Events in Laser Micro Dissected Pre-Cancerous Dysplastic and Lung Adenocarcinomas of c-Raf Transgenic Mice; Betreuer: Borlak, Jürgen (Prof., PhD), Inst. für Pharmako- und Toxikogenomikforschung

Saghafian, Maryam (w, V, Iran): Control of Cardiac Homeostasis and Function by Microvascular Notch Signalling; Betreuer: Limbourg,

Florian (PD Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Sethi, Maya (w, L, Deutschland): Biosynthesis and Function of the Notch Specific Glycotope Xylose-Xylose-Glucose; Betreuer: Bakker, Hendrikus (Dr. rer. nat.) / Gerady-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), beide Inst. für Zelluläre Chemie

Sundarasetty, Bala Sai (m, I, Indien): Acute Myeloid Leukemia (AML) Immunotherapy with Genetically Programmed Dendritic Cells; Betreuerin: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer.nat.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Vakilzadeh, Ramin (m, L, Deutschland): The Role of miR-17~92 in T-cell development; Betreuer: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.), Inst. für Immunologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2007

Analysis of Delta-like-1 Function in Lung Development

■ Projektleiter: Mai, Michaela (w, L, Deutschland); Betreuer: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Molekularbiologie

Generation of Surgically Implantable Bioartificial Cardiac Tissue for Reconstructive Therapy Based on primate Pluripotent Stem Cells

■ Projektleiter: Roa Lara, Angelica (w, L, Kolumbien); Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), LEBAO

Differentiation of Embryonic Stem Cells into Type II Alveolar Epithelial Cells

■ Projektleiter: Schmeckebeier, Sabrina (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Forschungsprojekte Jahrgang 2008

Development of Biocompatible Matrices for the Generation of Surgically Implantable Bioartificial Cardiac Tissue for Reconstructive Therapy

■ Projektleiter: Dahlmann, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), LEBAO

Stem Cell Based Gene Therapy: A Novel Approach for the Treatment of alpha1-antitrypsin Deficiency

■ Projektleiter: Eggenschwiler, Reto (m, L, Schweiz); Betreuer: Cantz, Tobias (Dr. med.), REBIRTH

Comparative Characterisation of the Cardiogenic Differentiation Potential of Murine induced Pluripotent Stem (iPS) Cell Clones

■ Projektleiter: Jara Avaca, Monica (w, L, Deutschland); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

Role of Notch Signaling in Postnatal Arteriogenesis

■ Projektleiter: Krishnasamy, Kashyap (m, L, Indien); Betreuer: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Generation of Patient Specific iPS Cells and Zinc-Finger Nuclease bated gene targeting

■ Projektleiter: Merkert, Sylvia (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Towards Understanding the Impact of Polysialic Acid Expression and Function

■ Projektleiter: Reismann, Marc (Dr. med., m, M, Deutschland); Betreuer: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Zelluläre Chemie / Ure, Benno (Prof. Dr. med.), Klinik für Kinderchirurgie / Behrens, Georg Martin Norbert (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Forschungsprojekte Jahrgang 2009

Water Transport Processes During Freezing of Cells Used to Predict Optimal Cooling Rates for Cryopreservation

■ Projektleiter: Akhoondi, Maryam (w, I, Iran); Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Nanoparticles and Coatings for Multiple Functionalization of Scaffolds for Stem Cell Engineering

■ Projektleiter: Christel, Anne (w, N, Deutschland); Betreuer: Behrens, Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Anorganische Chemie, LUH

Differentiation of Mouse and Human Embryonic Stem Cells into Insulin-Producing Cells

■ Projektleiter: Diekmann, Ulf (m, L, Deutschland); Betreuer: Naujok, Ortwin (Dr. rer. nat.) / Lenzen, Sigurd (Prof. Dr. med.), beide Institut für klinische Biochemie

Targeted Genome Modification in Patient-Derived Hematopoietic Stem Cells

■ Projektleiter: Dreyer, Anne-Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Cathomen, Toni (Prof., Dr. phil.), Zentrale Einrichtung Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Generation of Porcine Induced Pluripotent Stem Cells (iPS) by Nonviral Methods

■ Projektleiter: Fricke, Kerstin (w, V, Deutschland); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI)

Contribution of Semaphorin 5A to the Rejection of Allogeneic Cells

■ Projektleiter: Gras, Christiane (w, L, Deutschland); Betreuer: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

A Humanized Model to Assess the Genotoxicity of Viral Vectors in the Context of Hematopoietic Stem Cell Expansion

■ Projektleiter: Hämmerle, Reinhard (m, L, Österreich); Betreuer: Modlich, Ute (Dr. vet. med., PhD), Abteilung Experimentelle Hämatologie / Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Nanoparticle-Assisted Cell Perforation and Transfection Using Ultrashort Laser Pulses

■ Projektleiter: Heinemann, Dag (m, L, Deutschland); Betreuer: Heisterkamp, Alexander (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Angewandte Optik, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Generation of Induced Pluripotent Stem Cells from Patients with Hereditary Immune Defects

■ Projektleiter: Kühle, Johannes (m, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Dr. med., PhD) / Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.), beide Abteilung für Experimentelle Hämatologie

Modulation of Graft-versus-Host - and Graft-versus-Leukemia - effects through miRNA after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

■ Projektleiter: Lee, Chun-Wei (m, L, Taiwan); Betreuer: Könecke, Christian (Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation / Institut für Immunologie

Towards Expandable Cells upon Differentiation from Induced Pluripotent Stem Cells

■ Projektleiter: Maeda, Daniel (m, L, Tansania); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Immunantwort und Immunintervention, HZI

Hepatic Precursor Cells Derived from Specialized MSC Subsets

■ Projektleiter: Pacher, Martin (m, L, Österreich); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.) / Bock, Michael (Dr. med.), beide Zell- und Gentherapie, TWINCORE

Regulation of Lymphocyte Differentiation Through microRNA

■ Projektleiter: Regelin, Malte (m, L, Deutschland); Betreuer: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie

Role of epigenetic instability in the transformation of human mammary epithelial cells

■ Projektleiter: Rößler, Jessica (w, L, Deutschland); Betreuer: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pathologie

Genetic Determinants for Lung Remodelling and Lung Reconstitution in the Context of Childhood Asthma

■ Projektleiter: Schieck, Maximilian (m, L, Deutschland); Betreuer: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum Regensburg

Modulation of Natural Killer Cell Activity by Semaphorin 3A

■ Projektleiter: Schlahsa, Laura (w, L, Deutschland); Betreuer: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

Forschungsprojekte Jahrgang 2010

Production and Characterization of hTFPI Transgenic Pigs and TF Knock-Down Pigs for Xenotransplantation Research

■ Projektleiter: Ahrens, Hellen (w, V, Deutschland); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI)

Generation and Genetic Correction of X-SCID Patient-Derived iPS Cells

■ Projektleiter: Al-Zu'bi, Jamal (m, L, Jordanien); Betreuer: Cathomen, Toni (Prof., Dr. phil.), Zentrale Einrichtung Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Generation of HLA Universal Platelets: Functional Tests Using a Humanized Mouse Model and Production of Platelets in Large Scale

■ Projektleiter: Antarianto, Radiana (w, M & L, Indonesien); Betreuer: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

The effect of the immunomodulatory HCMV protein US3 on Tapasin mediated Antigen Presentation to Avoid CTL recognition

■ Projektleiter: Badrinath, Soumya (w, L, Indien); Betreuer: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

Electrophysiological Properties of Transplantable Stem Cell-Derived Artificial Cardiac Tissue Allowing Efficient Coupling to the Host Myocardium

■ Projektleiter: Bakar, Mine (w, L, Türkei); Betreuer: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.), LEBAO

Structure and Function Analysis of Cell Proliferation Control by pp32 (ANP32A) and pp32r1 (ANP32C)

■ Projektleiter: Buddaseth, Salma (w, L, Indien); Betreuer: Huyton, Trevor (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

Functional Interactions between Mesenchymal Stem Cells and NK Cells

■ Projektleiter: Chatterjee, Debanjana (w, L, Indien); Betreuer: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Human Tissue-Culture Adapted Hepatocytes for Cell Therapy, Drug Testing and Cancer Research

■ Projektleiter: Fekete, Nora (w, L, Ungarn); Betreuer: Bock, Michael (Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE

Discovery of Genes Enhancing the Competitive Fitness of Hematopoietic Cells

■ Projektleiter: Ha, Teng-Cheong (m, L, Malaysia); Betreuer: Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.), Abteilung Experimentelle Hämatologie

Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells into Alveolar Epithelial Cells

■ Projektleiter: Haller, Ralf (m, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Improving Cardiomyogenic Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells (hPSC) by Small Molecules

■ Projektleiter: Kempf, Henning (m, L, Deutschland); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

(Glyco)proteomic Analysis of iPS Cells during Differentiation into Cardiomyocytes

■ Projektleiter: Konze, Sarah (w, L, Deutschland); Betreuer: Büttner, Falk (Dr. rer. nat.) / Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), beide Institut für Zelluläre Chemie

Functional Surfaces for Tissue Engineering

■ Projektleiter: Koroleva, Anastasia (w, I, Russland); Betreuer: Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.), Nanotechnologie, Laser Zentrum Hannover e.V.

Establishment of Conditionally Immortalized Hepatic Cells

■ Projektleiter: Lipps, Christoph (m, I, Deutschland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Dr. rer. nat.), Immunantwort und Immunintervention, HZI

The Role of microRNAs in Hepatic Differentiation of Murine and Human Embryonic Stem Cells

■ Projektleiter: Möbus, Selina (w, L, Deutschland); Betreuer: Cantz, Tobias (Dr. med.), REBIRTH

Induction of pluripotent stem cells from young versus aged somatic cells: Differences in Reprogramming Rates, Karyotypic Abnormalities and Frequency of Accumulated Mutations

■ Projektleiter: Osetek, Katarzyna (w, L, Polen); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Development of Antigen Reduced Xenogeneic Heart Valve Matrices for Tissue Engineering Purposes

■ Projektleiter: Ramm, Robert (m, L, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

Improved Transgene Expression in Pluripotent Cells by Use of Zink Finger Nucleases and Ubiquitous Chromatin Opening Elements (UCOE)

■ Projektleiter: Ackermann, Mania (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Role of miRNA in Controlling Lymphoid Development

■ Projektleiter: Blume, Jonas (m, L, Deutschland); Betreuer: Krueger, Andreas (PD Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie

Cell Encapsulation in Polymer Fibres and Micro-Particles Using High Voltage Processing

■ Projektleiter: Gryshkov, Oleksandr (m, N, Ukraine); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing., LUH), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Multipotentiality of Human Liver Stem Cells

■ Projektleiter: Guttierrez Jauregui, Rodrigo (m, I, Mexiko); Betreuer: Bock, Michael (Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE

G-CSF-Dependent Protein De-/Acetylation in Myeloid Differentiation and Leukemogenesis

■ Projektleiter: Klimiankou, Maksim (m, L, Weißrussland); Betreuer: Skokowa, Julia (Prof., PhD), Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese

Mpl Signalling Targets for the Regeneration of Hematopoietic Stem Cells

■ Projektleiter: Kohlscheen, Saskia (w, L, Deutschland); Betreuer: Modlich, Ute (Dr. vet. med., PhD), Abteilung Experimentelle Hämatologie / Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Development of a Vascularized Myocardial Construct for Restoration of Cardiac Muscle

■ Projektleiter: Manikowski, Dominique (w, L, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

Self-Assembling Bioactive Nanofibres Designed to Target Neovascularization Enhance Ischemic Tissue Repair

■ Projektleiter: Menon, Akshay (m, L, Indien); Betreuer: Tongers, Jörn (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

Analysis of Aberrant Glycosylation of Patient Specific iPSCs

■ Projektleiter: Müller, Christina (w, L, Deutschland); Betreuer: Büttner, Falk (Dr. rer. nat.) / Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), beide Institut für Zelluläre Chemie

Tracing Transient Stages of Hematopoietic Disorders Using iPSC Technology

■ Projektleiter: Pittermann, Erik (m, L, Deutschland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning Cornelius (Dr. med.), Klinik für Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie und Onkologie

Mechanisms and Consequences of Hyperactivated HCLS1 Protein in Myeloid Leukemias

■ Projektleiter: Samareh Abolhasani, Bardia (m, L, Iran); Betreuer: Skokowa, Julia (Prof., PhD), Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese

Function of T Cell Subsets & Cytokines in Murine Acute Graft-vs-Host Disease (GvHD)

■ Projektleiter: Schreder, Alina (w, L, Deutschland); Betreuer: Könecke, Christian (Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation / Institut für Immunologie

Ex vivo and in vivo Pdx1 mediated Transprogramming of Liver Cells into Insulin Producing Cells

■ Projektleiter: Stückemann, Viola (w, L, Deutschland); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE & Schambach, Axel (Dr. med., PhD), Abteilung Experimentelle Hämatologie

Thermal Fingerprinting of Matrix Implants

■ Projektleiter: Wang, Shangping (w, l, China); Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

LINE1-mediated Retrotransposition in Human Pluripotent Stem Cells: Consequences for Genomic Stability of hES and hiPS Cells and its Derivatives

■ Projektleiter: Witthuhn, Anett (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Investigation of Epigenetic Changes Caused by Cryopreservation Procedures

■ Projektleiter: Chatterjee, Anamike (w, L, Indien); Betreuer: Hofmann, Nicola (Dr. rer. nat.) / Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), beide Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Generation of multi-transgenic human iPSC cell lines using TALEN-based transgene integration

■ Projektleiter: Engles, Anna Lena Friederike (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Telomere Biology and Chromosomal Instability in MDS

■ Projektleiter: Farid, Marwa (w, M, Ägypten); Betreuer: Göhring, Gudrun (PD Dr. med), Institut für Zell- und Molekularpathologie

Vector-Host Interactions in Gene Therapy

■ Projektleiter: Geis, Franziska (w, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (PD, Dr. med., PhD) / Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), beide Institut für Experimentelle Hämatologie

Development of a Tissue-Engineered Annuloplasty Ring for AV Valve Reconstruction

■ Projektleiter: Granados, Marisa (w, l, Mexiko); Betreuer: Korossis, Sotiris (PhD), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

Utilizing miRNA Polycistrons to Overcome the Quiescence of Hematopoietic Stem Cells

■ Projektleiter: Keihani, Sarva (w, L, Iran); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning Cornelius (Dr. med.), Klinik für Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie und Onkologie

Cryopreservation of Human Cells and Tissues Under Controlled Laser Induced Nucleation

■ Projektleiter: Lauterböck, Lothar (m, I, Österreich); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing., LUH), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Hematopoietic Differentiation of Pluripotent Cells: Role of miRNAs During Forced Differentiation

■ Projektleiter: Liebhaber, Steffi (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Genetically Engineered Allogeneic T-cell Precursors Derived from Cord Blood for Effective Antiviral and Anti-Leukemic Treatment Options

■ Projektleiter: Moraw, Natali (w, L, Deutschland); Betreuer: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Transfusionsmedizin

Hematopoietic cell and induced pluripotent stem cell (iPSC)-based gene therapy of CSFRII β -deficient Pulmonary Alveolar Proteinosis in a murine disease model

■ Projektleiter: Mucci, Adele (w, L, Italien); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), REBIRTH

Coaxial electrospinning of fibers as process to encapsulate cells, proteins and nanoscale particles

■ Projektleiter: Repanas, Alexandros (m, P, Griechenland); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing., LUH), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Influence of cryopreservation procedures on epigenetic regulation in stem cells

■ Projektleiter: Saha, Debapriya (w, L, Indien); Betreuer: Hofmann, Nicola (Dr. rer. nat.) / Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), beide Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Antigen-specific immune re-sponses against iPSCs-induced teratomas

■ Projektleiter: Tsay, Hsin-Chieh (w, L, Taiwan); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer.nat.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Differentiation of human induced pluripotent stem (iPS) cells into airway epithelial cells

■ Projektleiter: Ulrich, Saskia (w, L, Deutschland); Betreuer: Mauritz, Christina (Dr. med. vet.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

Role of long non-coding RNAs in cardiac disease

■ Projektleiter: Viereck, Janika (w, L, Deutschland); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien

Sonderforschungsbereich 587:

Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Gesine Hansen

■ **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Jens Hohlfeld

Tel.: 0511/532-9840/9139 • E-Mail: sfb587@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb587.html

Forschungsprofil

Beim lebensnotwendigen ständigen Gasaustausch mit Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe nimmt die Lunge gleichzeitig mikrobielle Erreger, Allergene und Schadstoffe auf. Die große Kontaktfläche als Barriere zur Außenwelt ist u. a. durch verschiedene Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems geschützt. Die dramatische Zunahme allergischer Erkrankungen wie dem Asthma bronchiale sowie die pathophysiologischen Mechanismen von Infektion bzw. Infektionsabwehr ist erst in Ansätzen verstanden. Da die Kenntnis der Pathophysiologie die Grundlage für eine rationale Therapie und Prophylaxe darstellt, sind die normalen und fehlgeleiteten Immunreaktionen bei Infektionen und Allergien der Lunge die zentralen Fragestellungen in diesem Sonderforschungsbereich.

Im Projektbereich A (TP A01 - TP A16) stehen verschiedene Bakterien mit Lungentropismus wie *Streptococcus suis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia pneumoniae* und Viren wie das respiratorische Synzytialvirus, das Cytomegalovirus, Influenza A-Viren und das SARS-Coronavirus im Vordergrund. Mit modernen molekularbiologischen Methoden wird in Zellkulturen und in Tierversuchen die Regulation und der Einfluss verschiedener Stoffwechselwege und virulenz assoziierter Faktoren untersucht, die den Lungentropismus und die Infektiosität bestimmen.

Im Projektbereich B (TP B01 - TP B18) stehen die Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems und ihre Rolle bei allergischen Reaktionen der Lunge im Vordergrund. Die immer besser verstandenen Funktionen von Subtypen von dendritischen Zellen und Lymphozyten werden in ihrer Bedeutung bei Infektionen und Allergieentstehung in der Lunge und den drainierenden Lymphknoten untersucht.

Ein Charakteristikum dieses SFB ist die eingesetzte Methodenvielfalt, die an isolierten Erregern, Zellkulturen, im Tiermodell an Labornagern und veterinärmedizinisch relevanten Spezies bis zu Untersuchungen an Probanden und an Asthma erkrankten Patienten unter hoch standardisierten Bedingungen erfolgt und somit Fragestellungen translational bearbeitet. Das gemeinsame Ziel des SFB ist es, ein besseres Verständnis der Pathobiologie von Infektionen und Allergien der Lunge zu erarbeiten, um damit neuartige und verbesserte Prophylaxe und Therapieoptionen zu entwickeln. Die luftleitenden Abschnitte der Lunge (Trachea, Bronchien) und der Bereich des Gasaustausches (Alveolen) haben einen für die Atmung wichtigen Wandaufbau, der aber gleichzeitig vor eingeatmeten Erregern und Allergenen schützen und protektive Immunantworten auslösen soll. Eine Fehlsteuerung kann allergische Reaktionen wie Asthma bronchiale auslösen.

Zur Bearbeitung dieser klinisch komplexen, aber wichtigen Thematik haben sich verschiedene international ausgewiesene Arbeitsgruppen im Raum Hannover zum SFB 587 zusammengeschlossen: Die Medizinische Hochschule Hannover (MHH), die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo), das Fraunhofer Inst. für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), das Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI), und das kürzlich gemeinsam mit der MHH gegründete Inst. für experimentelle und klinische Infektionsforschung (TWINCORE) in unmittelbarer Nähe zur MHH.

Der SFB 587 wurde im März 2009 begutachtet und die 3. Förderperiode wurde für vier Jahre ab dem 1. Juli 2009 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft genehmigt.

Bereits im Oktober 2009 konnte ein weiteres Teilprojekt (B16 - Prof. Kabesch, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie) zur Asthmagenetik im SFB starten. Im Februar 2010 wurde der Projektantrag B17 von Prof. Seifert (Institut für Pharmakologie) bewilligt. In 2011 wurden im Februar der gemeinsame Projektantrag B18 von Prof. Thum (Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien) und Prof. Ochs (Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie) sowie im März der Projektantrag A18 von Prof. Dr. Janciauskiene (Klinik für Pneumologie) zusätzlich bewilligt. Im Jahr 2011 erhielt die Nachwuchsgruppe von Frau Dr. Anna-Maria Dittrich (N01) eine Verlängerung der Förderphase um ein Jahr, die dann im Sommer 2012 erfolgreich abgeschlossen wurde.

Forschungsprojekte

TP A1 Das Fusionsprotein des respiratorischen Synzytialvirus und seine Wechselwirkung mit respiratorischen Epithelzellen

■ Projektleiter: Herrler, Georg (Prof. Dr. rer. nat.); Inst. für Virologie, TiHo Hannover

TP A5 Pathomechanismen von Streptococcus suis im Respirationstrakt

■ Projektleiter: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.), Inst. für Mikrobiologie, TiHo Hannover und Goethe, Ralph (Prof. Dr. med. vet.), Inst. für Mikrobiologie, TiHo Hannover

TP A9 Funktionelle Charakterisierung neuer Determinanten für die Kolonisation, Invasion und Persistenz von Pseudomonas aeruginosa im Respirationstrakt

■ Projektleiter: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

TP A11 Die Bedeutung der mykobakteriellen Arginin- und Laktatverwertung sowie der Acetatgärung für Wachstum und Persistenz von Mycobacterium tuberculosis in der Lunge

■ Projektleiter: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

TP A12 Charakterisierung pulmonaler Infektabwehrmechanismen bei chronischen Lungenerkrankungen

■ Projektleiter: Maus, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Abt. für Experimentelle Pneumologie, MHH und Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

TP A13 Mechanismen der Latenz und der Reaktivierung von Cytomegalovirus in der Lunge

■ Projektleiter: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Inst. für Virologie, MHH

TP A16 Die Rolle des Komplementsystems bei der Chlamydien-Pneumonie im Mausmodell

■ Projektleiter: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.), Inst. für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

TP A18 Studien über den Zusammenhang zwischen Alpha1-Antitrypsin, Entzündungen und der Entwicklung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

■ Projektleiter: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie, MHH

TP B3 Die Bedeutung homöostatischer Chemokinrezeptoren bei der Wanderung von Immunzellen durch den Respirationstrakt und bei infektiösen Erkrankungen der Bronchien und der Lunge

■ Projektleiter: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Inst. für Immunologie, MHH

TP B4 Neuroimmune Interaktion im chronischen Asthma

■ Projektleiter: Braun, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Abt. Atemwegsimmunologie, Fraunhofer-ITEM, Hannover

TP B5 Dendritische Zellen in der Lunge als Regulatoren der immunologischen Balance bei Allergie und Infektion

■ Projektleiter: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

TP B8 Die Interaktion zwischen allergischer Entzündungsreaktion und pulmonalem Surfactant-System beim Asthma bronchiale

■ Projektleiter: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH und Klinische Atemwegsforschung, Fraunhofer-ITEM, Hannover

TP B9 Zelluläre Beeinflussung der allergischen Entzündung beim Asthma

■ Projektleiter: Krug, Norbert (Prof. Dr. med.), Immunologie/Allergologie und Klinische Inhalation, Fraunhofer-ITEM, Hannover

TP B10 Analyse der molekularen Zusammenhänge zwischen den C5aR-Fc γ R Aktivierungswegen in der Steuerung von Entzündungsprozessen der Lunge

■ Projektleiter: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

TP B12 Untersuchungen zur Immunregulation bei akuter und chron. CD4+ T-Zell-vermittelter Erkrankung der Lunge

■ Projektleiter: Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.), Immunregulation, HZI Braunschweig

■ TP B14 Entstehung, Aufrechterhaltung und Verlust von Toleranz gegenüber Allergenen beim Asthma bronchiale
Projektleiter: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

TP B15 Untersuchung der Rolle regulatorischer Immunzellen in der allergischen Immunantwort der Lunge

■ Projektleiter: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.), Infektionsimmunologie, Twincore Hannover

TP B16 Die Rolle von ORMDL Genen und Genveränderungen bei der Immunantwort der Lunge und der Entstehung von Asthma

■ Projektleiter: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

TP B17 Rolle des Histamin H4-Rezeptors in der Pathogenese des Asthma bronchiale

■ Projektleiter: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.), Inst. für Pharmakologie, MHH

TP B18 Der Methionin/Threonin-11-Polymorphismus des Surfactantprotein D und sein Einfluss auf den Verlauf von Asthma und Pneumonie

■ Projektleiter: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.), Inst. für Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH und Thum, Thomas (Prof. Dr. med. Dr.); Inst. für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH

TP N01 Polysensibilisierung - Ansätze im Mausmodell zum besseren Verständnis

■ Projektleiter: Dittrich, Anna-Maria (Dr. med.), Nachwuchsgruppe, MHH

TP Z2 Lungenfunktionsmessungen

■ Projektleiter: Braun, Armin (Prof. Dr. rer. nat.) und Hoymann, Heinz-Gerd (Dr. rer. nat.); Atemwegsimmunologie und Atemwegpharmakologie, Fraunhofer-ITEM, Hannover

TP Z1 Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleiter: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

Sonderforschungsbereich 599:

Biomedizintechnik

- **Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Lenarz
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr.-Ing. habil. Dr.-Ing. E.h. Dr. h.c. Friedrich-Wilhelm Bach
- Prof. Dr. Ingo Nolte
- **Geschäftsführung:** Dr. Johannes Stein

Tel.: 0511/532-3026 • E-Mail: mueller.regina@mh-hannover.de • www.sfb599.de

Forschungsprofil

Der Sonderforschungsbereich 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ (Kurztitel: Biomedizintechnik) ist ein transdisziplinärer Forschungsverbund der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover, der Tierärztlichen Hochschule Hannover, des Laser Zentrums Hannover e.V., der Technischen Universität Braunschweig sowie des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung in Braunschweig. Der seit dem Jahr 2003 bestehende und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderte Forschungsverbund widmet sich der Grundlagenforschung für zukunftsfähige medizinische Implantate.

Gegenstand der Forschung sind aktuelle Fragestellungen medizinischer Implantate aus den Bereichen Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Orthopädie, Unfallchirurgie, Zahnheilkunde und Kardiochirurgie. Dabei konzentriert sich der SFB 599 auf metallische und keramische Werkstoffe und widmet sich - auch projektübergreifend - in besonderem Maße den Aspekten Biokompatibilität, Biofunktionalität und Biointegration.

Für verschiedene Anwendungsgebiete, wie z. B. der Heilung von Knochenbrüchen, hat das Implantat seine Funktion nur für einen begrenzten Zeitraum zu erfüllen, bis sich der Körper regeneriert hat. In diesem Fall wäre es wünschenswert, wenn sich das Implantat nach der Heilung auflösen würde, ohne dass ein zweiter chirurgischer Eingriff zur Entfernung des Implantats erforderlich wäre. Die bereits auf dem Markt verfügbaren resorbierbaren Implantate aus Polymeren sind aufgrund ihrer geringen mechanischen Belastbarkeit in vielen Fällen nicht einsetzbar. In verschiedenen Teilprojekten des SFB 599 wird das Ziel verfolgt, mechanisch belastbare resorbierbare Implantate aus Magnesiumlegierungen zu entwickeln. Durch die Einstellung von Legierungszusammensetzung, Gefüge- und Oberflächenbeschaffenheit lässt sich die Auflösungsgeschwindigkeit gezielt beeinflussen und an den Einsatzort im Körper anpassen.

Dauerhafte Implantate kommen dort zum Einsatz, wo ein Körperteil oder eine Körperfunktion irreversibel geschädigt ist. Der SFB 599 beschäftigt sich mit dem Design und der Fertigung verschiedener Dauerimplantate wie z. B. Knieprothesen, Hüftgelenkpfannen, Dentalimplantaten und Hörimplantaten. Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten zu den Dauerimplantaten ist die Funktionalisierung der Oberfläche, um gezielte Reaktionen mit dem umliegenden Gewebe zu stimulieren. Hierbei werden verschiedene Formen der Funktionalisierung untersucht: physikalische, chemische, biochemische und zelluläre. Als Beispiel sei an dieser Stelle eine Mikro- und Nanostrukturierung der Elektrodenoberfläche von elektisch stimulierten Hörimplantaten genannt, um ein bevorzugtes Anwachsen von Nervenzellen und eine Reduktion von Fibroblasten zu erzielen.

Wesentliches Merkmal des SFB 599 ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Materialwissenschaften, Naturwissenschaften, Fertigungstechnik, Zellbiologie, Humanmedizin und Tiermedizin, die sich in der thematischen Vielfalt der beteiligten Institute widerspiegelt. Auf diese Weise wurden in den ersten beiden Förderperioden eine Vielzahl innovativer Methoden und Verfahren für die Materialherstellung und -bearbeitung, die Simulation und Prüfung sowie

die Testung in vitro und in vivo entwickelt. Die bisher erzielten Ergebnisse sind sehr vielversprechend und können in einzelnen Bereichen bereits bald zu klinischen Studien führen.

Dies Konzept, Magnesiumlegierungen als resorbierbare Implantate einzusetzen hat sich als sehr aussichtsreich erwiesen. Durch die Wahl der Legierungszusammensetzung und die Oberflächenbearbeitung und ggf. eine Oberflächenbeschichtung lässt sich das Degradationsverhalten abhängig vom Einsatzgebiet gezielt steuern. Aussichtsreiche klinische Anwendungen sind z.B. ein Nasennebenhöhlenstent (R1), Herzstützgeflechte und Aortenspannen (R7) sowie Osteosyntheseplatten und –schrauben (R6). Biokompatibilitätstest zeigen im Allgemeinen eine gute Verträglichkeit des Magnesiumwerkstoffs, insbesondere, wenn die Degradation langsam verläuft.

Bei den Dauerimplantaten wurden Mittelohrprothesen (D1), elektrisch stimulierende Hörimplantate (insbesondere Mittelhirnimplantate) (D2), Knieprothesen (D4), Hüftimplantate (D6), Dentalabutments (D8) und steifigkeitsvariable Osteosynthesysteme (D10) betrachtet. Bei den Mittelohrprothesen (D1) wurden erhebliche Fortschritte erzielt in Hinblick auf eine Funktionalisierung der Kontaktfläche zum Knochenrest des Stapes mit dem Wachstumsfaktor BMP2 sowie in Hinblick auf ein Local-Drug-Delivery eines Antibiotikums. Ferner wurde ein mechanisches Modell des Mittelohres erstellt, das eine Simulation der Schallleitungseigenschaften ermöglicht. Bei den elektrisch stimulierten Hörimplantaten (D2) steht die Elektroden-Nervenschnittstelle im Vordergrund. Hier konnte der Nachweis erbracht werden, dass durch eine physikalische Mikrostrukturierung der Oberfläche von Elektrodenmaterialien sowie durch eine chemische oder biologische Funktionalisierung das Anwachsen von Fibroblasten stark zurückgedrängt werden kann, das Anwachsen von Nervenzellen jedoch nicht behindert wird. Für Knieimplantate (D4) ist es durch den Einsatz eines innovativen 5-achsigen Schleifverfahrens unter Verwendung torischer Schleifstifte gelungen, eine Präzisionsbearbeitung für Keramiken zu realisieren, die eine Knieprothese auf Basis einer Keramik-Keramik-Paarung ermöglicht. Auf diese Weise könnten künftig wesentlich verschleißfestere Knieprothesen hergestellt werden. Für Hüftimplantate (D6) wurde unter Einbeziehung von Knochenwachstumsgesetzen ein FE-Modell erstellt, das die Lockerung der Prothese in Abhängigkeit von der Belastung simuliert. Bzgl. der steifigkeitsvariablen Osteosynthesysteme (D10) wurde eine Osteosyntheseplatte auf Basis einer NiTi-Formgedächtnislegierung entwickelt, die durch Applikation von Wärme oberhalb der Körpertemperatur die Steifigkeit ändert. Es konnte der Nachweis erbracht werden, dass sich dieser Effekt im Körper durch induktive Erwärmung mittels einer Spule realisieren lässt, ohne dass eine nennenswerte Gewebeschädigung auftritt.

Der SFB 599 wurde im September 2010 von der DFG begutachtet und mit exzellent bewertet. In der 3. Förderperiode werden die aussichtsreichsten Technologien weiterentwickelt. In verschiedenen Teilprojekten soll die Lücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Studie geschlossen werden. Ferner werden neue Projekte implementiert, in denen wissenschaftliche Fragestellungen behandelt werden, die in der letzten Förderperiode neu aufgetreten sind. So hat beispielsweise die Beobachtung, dass Magnesium(hydroxid) nicht nur degradabel ist sondern auch über osteoproliferative Eigenschaften verfügt, zu einem neuen Implantatkonzept geführt. Dieses Konzept wird nun im neu geschaffenen Projekt DR1 näher untersucht, in dem ein herkömmliches dauerhaftes Osteosynthesematerial mit einer resorbierbaren Beschichtung aus Magnesiumoxid ausgestattet wird, um so ein verbessertes Anwachsen an den Knochen zu erreichen. Ferner wurden Transferprojekte initiiert, die die Umsetzung von Forschungsergebnissen in künftige medizintechnische Produkte stimulieren sollen. Dies betrifft zum einen nanostrukturierte Cochleaimplantate (T2), resorbierbare Interferenzschrauben aus Magnesiumlegierung für die Fixierung von Bändern (T3) sowie innovative Schleifwerkzeuge für das Innenformschleifen komplex geformter Biokeramiken (T4) Durch Einrichtung eines integrierten Graduiertenkollegs „Biomedizintechnik“ (MGK) soll eine strukturierte Doktorandenausbildung implementiert werden, die eine enge Betreuung der Doktorandinnen und Doktoranden beinhaltet und deren Selbstständigkeit fördert. Schließlich wird ein eigenes Projekt für Öffentlichkeitsarbeit ins Leben gerufen, in dem über den SFB 599 hinausreichende Strategien für erfolgreiches Wissenschaftsmarketing in Sonderforschungsbereichen erarbeitet werden sollen.

Teilprojekte der 3. Förderperiode (2011 - 2014)

D1: Funktionalisierte Mittelohrprothesen

Projektleitung: P. Behrens / UniHannover-ACI, P. Müller / HZI, Th. Lenarz / MHH-HNO

Entwicklung optimierter Mittelohrprothesen durch Einsatz neu entwickelter Biomaterialien und Funktionalisierungen sowie durch Simulationsverfahren zur Schallausbreitung in der Prothese.

D2: Nerven-Elektroden-Interaktion: Entwicklung eines Elektrodenarrays für optimierte Elektroden-Nerv-Interaktion

Projektleitung: Th. Lenarz / MHH-HNO, B. Chichkov / LZH, H. Menzel / TU Bs-ITC

Optimierung der Elektroden-Nerven-Schnittstelle von Cochlea-, auditorischen Hirnstamm und Mittelhirnimplantaten durch Oberflächenfunktionalisierungen (Mikrostrukturierung, chemische und biologische Funktionalisierung). Ziel: zellspezifische Verbindung der Elektrode zu den neuronalen Elementen des auditorischen Systems.

D4: Keramikimplantate

Projektleitung: B. Denkena / UniHannover-IFW, C. Hurschler / MHH-Ortho

Design und automatisierte fünffache Fertigung vollkeramischer Implantate am Beispiel des menschlichen Kniegelenks. Auf Basis biomechanischer und kinematischer Studien sowie Verschleißuntersuchungen werden die Anforderungen an ein solches Gelenk abgeleitet und in ein bikondyläres Knieimplantat überführt.

D6: Numerische Simulation zum belastungsgerechten Design von Totalendoprothesen und Implantaten

Projektleitung: B.-A. Behrens / UniHannover-IFUM, C. Stukenborg-Colsman / MHH-Ortho, I. Nolte / TiHo-KKT

Entwicklung und Etablierung einer simulationsgestützten Methode zur Berechnung der beanspruchungsadaptiven Knochenumbauprozesse nach einer Hüftarthroplastik sowie des Materialverschleißes der Prothesengleitkomponenten. Hintergrund: Aseptische Lockerung des künstlichen Gelenkersatzes aufgrund von Belastungsabschirmung im periprothetischen Knochengewebe und Verschleiß in den Gleitkomponenten Kugel/Pfanne.

D7: Implantatoberflächen

Projektleitung: H. Windhagen / MHH-Ortho, W. Dempwolf / TUBs-ITC, G. Gross / HZI

Verbesserung der Verankerung von Endoprothesen durch Oberflächenfunktionalisierung. Durch die Modifikation der Implantatoberflächen soll das direkte Anwachsen des Knochens erreicht werden. Hierzu wurde ein spezielles Copolymer entwickelt, welches als Kopplungsschicht auf der Implantatoberfläche für die Anbindung von Signalproteinen wie BMP-2 fungiert. Neben Wachstumsfaktoren ist die Oberflächenbeschichtung mit anti-inflammatorischen Faktoren vorgesehen.

D8: Funktionalisierung dentaler Implantat-Abutments

Projektleitung: M. Stiesch / MHH-ZPW, H. Menzel / TUBs-ITC, W.-R. Abraham / HZI

Charakterisierung der Interaktionen oraler Implantatoberflächen mit Biofilmen und humanen Geweben. Entwicklung funktioneller Oberflächen, die die bakterielle Biofilmbildung auf Implantat-Abutments bei gleichzeitig guter Anlagerung der Gingiva selektiv vermindern und damit die Implantatprognose nachhaltig verbessern.

D10: Implantate mit variabler Steifigkeit

Projektleitung: C. Müller / MHH-UCH, V. Wesling / TUClausthal-Zellerfeld, C. Hurschler / MHH-Ortho

Entwicklung von steifigkeitsvariablen Implantaten auf der Basis von Formgedächtnislegierungen. Steifigkeitsänderung durch berührungslose induktive Erwärmung im Körper.

D12: Dentale Keramiken und Komposite

Projektleitung: P. Behrens / UniHannover-ACI, M. Stiesch / MHH-ZPW

Entwicklung neuer gradiert aufgebauter Werkstoffe zur Erhöhung der Degradationsbeständigkeit von Dentalkeramiken. Ferner Optimierung mechanischer Eigenschaften und Ausgleich der Polymerschrumpfung von Kompositen durch Einsatz verschiedener innovativer Nanopartikel. Ziel: Verbesserung der Langzeitprognose dentaler Implantatkonstruktionen.

D13: Entwicklung, umformtechnische Fertigung und Erprobung von patientenindividuellen Hüftprothesenpfannen

Projektleitung: A. Bougecha / UniHannover-IFUM, C. Stukenborg-Colsman / MHH-Ortho

Erarbeitung eines neuartigen Konzepts zur Auslegung und Fertigung von patientenindividuellen Implantatprototypen. Das Konzept umfasst die Entwicklung, umformtechnische Prototypenherstellung und klinische Erprobung individualisierter Hüftprothesenpfannen für den Einsatz an caninen und humanen Patienten.

R1: Magnesiumdegradation

Projektleitung: Fr.-W. Bach / UniHannover-IW, Th. Lenarz / MHH-HNO, M. Kietzmann / TiHo-PTP
Entwicklung von Legierungen für degradable Implantate auf Magnesiumbasis. Einsatz für Hart- und Weichgewebe durch Anpassung der Festigkeit und Duktilität des Werkstoffs.

R6: Degradable Knochenimplantate

Projektleitung: J. Reifenrath / TiHo-KKT, P. Wriggers / UniHannover-IKM, H. Windhagen / MHH-Ortho
Entwicklung von optimalen degradablen Implantaten aus Magnesiumlegierungen für die Osteosynthese am belasteten Knochen. Steuerung der Primärstabilität und der Degradation durch die Legierungszusammensetzung und die Oberflächenbearbeitung

R7: Stabilisierende Magnesiumstrukturen zur Unterstützung von kardiovaskulärem Gewebeersatz im Hochdrucksystem

Projektleitung: A. Haverich / MHH-LEBAO, T. Hassel / UniHannover-IW
Entwicklung von durch Magnesiumstrukturen stabilisiertem Gewebeersatz für den Hochdruckbereich der linken Herzkammer und der Aorta.

R8: Steuerung der Degradation und Wirkungsmechanismen von medizinischen Implantaten aus Magnesiumlegierungen

(B. Glasmacher / UniHannover-IMP, H. Hauser / HZI, M. Kietzmann / TiHo-PTP
Um die positiven Wirkungen von im SFB verwandten Magnesiumlegierungen ohne unerwünschte Nebeneffekte nutzen zu können, sollen die Abbaukinetiken und die Wirkung auf einzelne Zelltypen und Gewebe untersucht und mechanistisch verstanden werden.

DR1: Magnesiumverbindungen auf Dauerimplantaten

Projektleitung: H. Windhagen / MHH-Ortho, K. Möhwald / UniHannover-IW, H. Hauser / HZI
Aufbringung von Magnesiumhydroxidschichten auf Dauerimplantate und gezielte Nutzung der osteoproliferativen Eigenschaften von Magnesium zur Erzielung einer verbesserten Prothesenverankerung.

T2: Elektrodennanostrukturierung

Projektleitung: G. Paasche / MHH-HNO, B. Chichkov / LZH, Th. Lenarz / MHH-HNO
Optimierung der Grenzfläche zwischen Cochlea-Implantat-Elektrode und dem umliegenden Gewebe durch eine geeignete Elektrodennanostrukturierung der Implantatoberfläche. Ziel Verbesserung der Hörqualität und Reduktion des Energieverbrauchs.

T3: Fertigung lasttragender Großfragmentschrauben

Projektleitung: B. Denkena / UniHannover-IFW, H. Windhagen / MHH-Ortho
Entwicklung resorbierbarer lasttragender Großfragmentschrauben für die Osteosynthese zur Realisierung einer temporären Stabilisierungsfunktion bis der Knochen verheilt ist. Das spezifische Implantatdesign, die Fertigungstechnologien sowie das Einsatzverhalten werden erforscht.

T4: Innenformschleifen von Biokeramiken

(B. Denkena / UniHannover-IFW)
Innovative Schleifwerkzeuge für das Innenformschleifen komplex geformter Biokeramiken. Transfer der Erkenntnisse auf den Dentalbereich.

Ö: Öffentlichkeitsarbeit

Projektleitung: T. Schilling / MHH-HTTG
Erarbeitung von Strategien für erfolgreiches Wissenschaftsmarketing in SFBs.

MGK: Integriertes Graduiertenkolleg Biomedizintechnik

Projektleitung: P. Behrens / UniHannover-ACI, P. Wriggers / UniHannover-IKM
Implementierung einer strukturierten Doktorandenausbildung, die eine enge Betreuung der Doktorandinnen und Doktoranden beinhaltet und deren Selbstständigkeit fördert. Das Lehrprogramm des Graduiertenkollegs zielt zuvorderst auf eine breite Ausbreitung in den Grundlagen der verschiedenen beteiligten Fachgebiete des hochgradig interdisziplinären SFBs ab, bietet den Promovenden aber auch zahlreiche Wahlmöglichkeiten.

Z1: Verwaltung des Sonderforschungsbereichs

Projektleitung: Th. Lenarz, MHH-HNO

Sonderforschungsbereich 621: Pathobiologie der intestinalen Mukosa

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511/532-9721 • E-Mail: foerster.reinhold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb621.html

Forschungsprofil

Im Mai 2009 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft einer weiteren Verlängerung des SFB 621 („Pathobiologie der intestinalen Mukosa“) für vier Jahre zugestimmt. Für den gesamten Förderzeitraum wurden für 19 Teilprojekte sowie einem Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 8,2 Millionen Euro bewilligt. Hiermit können die Arbeitsplätze für insgesamt 20 Wissenschaftler, 10 technische Angestellte und eine Verwaltungskraft für die nächsten vier Jahre sichergestellt werden. Zusätzlich wurden von der DFG erfreulicherweise für die laufende Förderperiode erneut Mittel zur Strukturierten Doktorandenausbildung (StrucMed) bewilligt. In diesem Programm erhalten Medizindoktoranden die Möglichkeit, im Rahmen einer strukturierten 9monatigen Doktorandenausbildung praktische und theoretische Kenntnisse der molekularen Biomedizinforschung zu erwerben und diese mit einer Dissertation abzuschließen. Seit Beginn des StrucMed-Programms haben annähernd 300 Studenten das Forschungssemester erfolgreich durchlaufen. Im Sommer 2012 startete bereits der achte Jahrgang. Im Februar fand das sechste StrucMed Abschluss-Symposium statt, in dem die abgeschlossenen Projekte des Projektzeitraumes 2010/11 vorgestellt und anschließend lebhaft diskutiert wurden. Am 4. und 5. Oktober 2012 fand das fünfte internationale Symposium des SFB621 im Courtyard Hotel in Hannover statt. Hochrangige Wissenschaftler und Mediziner aus verschiedenen Nationen sind der Einladung nach Hannover gefolgt, um sich im Bereich Immuntoleranz und -Regulation der gastrointestinalen Barriere sowie der Bioinformatik und Genomanalyse wissenschaftlich auszutauschen und gemeinsame Synergien zu schaffen. Die Qualität dieses hochkarätigen Meetings lässt sich an der Zusage der exzellenten Redner, sowie an der durchweg hohen Besucherzahl während der gesamten Veranstaltung messen, denen ein vielseitiges und wissenschaftlich anregendes Programm geboten wurde. Etwa 300.000 Menschen leiden derzeit in Deutschland an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa - Tendenz steigend. Als klassische „Zivilisationskrankheiten“ können CED die Lebensqualität Betroffener massiv beeinträchtigen und in schweren Fällen die operative Entfernung ganzer Darmabschnitte notwendig machen. Wie genau diese Darmentzündungen entstehen, und insbesondere welche Rolle das Immunsystem dabei spielt, ist jedoch immer noch weitgehend ungeklärt. CED und andere schwere Erkrankungen des Darms besser verstehen und damit effektiver behandeln zu können - das ist seit 2001 das Ziel des Sonderforschungsbereiches (SFB) 621. Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), der Tierärztlichen Hochschule Hannover (TiHo) und des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig untersuchen gemeinsam die hochkomplexen Prozesse, die zu krankhaften Veränderungen des Darms führen. Seit 2001 haben die Forscher des SFB 621 zahlreiche wichtige neue Erkenntnisse gewonnen, wie es der Schleimhaut des Darms gelingt, diesen schwierigen Balanceakt zu vollbringen. So konnten unter anderem molekulare „Schlüssel“ identifiziert werden, die die normale Funktion des Verdauungstraktes gewährleisten, und deren Deregulation mit Entzündung einhergeht.

Ziel dieses Sonderforschungsbereichs ist es auch, weiterhin die Ursachen aufzuklären, die zu Störungen des balancierten Gleichgewichts der physiologischen Funktionen des Darms führen und somit ursächlich an der Entstehung von Erkrankungen dieses Organs beteiligt sind. Daraus ergeben sich drei Schwerpunktbereiche der Forschung, denen sich Forschergruppen aus der Medizinischen Hochschule Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover und

dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung zugewandt haben:

Im Projektbereich A, Mukosales Immunsystem, werden die zellulären und molekularen Grundlagen untersucht, auf denen die immunologischen Prozesse im Darms basieren, und analysiert, wie deren Fehlsteuerung zu Autoimmun- und Infektionskrankheiten führt. Im Projektbereich B, Mikrobielle Interaktionen, wird erforscht, wie die Interaktion von bakteriellen Erregern mit dem Darmepithel reguliert ist und welche Auswirkungen dieses auf pathobiologische Prozesse des Darms hat. Im Projektbereich C, Pathophysiologie, werden schließlich die komplexen, die physiologische Funktion sicherstellenden Regelmechanismen des Stofftransports im Darmepithel studiert und untersucht, wie sich deren Störungen auf die Entstehung und Manifestation von Erkrankungen des Darms auswirken.

A1. Die Funktion der Chemokine bei der Ausbildung der mukosalen Immunität, der Induktion der oralen Toleranz und der Entstehung der Kolitis

■ Projektleiter: Förster, Reinhold (Prof.Dr., MHH)

A5. Der Beitrag von B-Zellsubpopulationen zur Darm-assoziierten humoralen Immunität

■ Projektleiter: Weiß, Siegfried (Dr., Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig)

A10. Die Steuerung des Mikromilieu und der Immunantwort im mesenterialen Lymphknoten durch das afferente Lymphsystem aus der Darmwand

■ Projektleiter: Bode, Ulrike (Dr., MHH)

A11. Struktur, Organogenese und Funktion von „solitary intestinal lymphoid tissue“

■ Projektleiter: Pabst, Oliver (Prof.Dr., MHH)

A12. Die Rolle antimikrobieller Peptide bei der Etablierung und Erhaltung Darmhomöostase.

■ Projektleiter: Hornef, Mathias (Prof.Dr., MHH)

A13. Foxp3+ Tregs in mukosaler Toleranz: Orte der de novo Induktion und Stabilität unter inflammatorischen Bedingungen.

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof.Dr., Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig)

A14. Untersuchung der Funktion, Spezifität und Migration von gamma delta T-Zellen und ihre Bedeutung für pathologische Prozesse in der intestinalen Mukosa

■ Projektleiter: Prinz, Immo (Dr., MHH)

B5. Proinflammatorische Wirkung der Clostridium difficile Toxine A und B

■ Projektleiter: Gerhard, Ralf (Dr., MHH)

B7. Bedeutung des Oberflächenproteins S für die Enteropathogenität des Virus der übertragbaren Gastroenteritis (TGEV)

■ Projektleiter: Herrler, Georg (Prof.Dr., Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover)

B8. Molekulare Grundlagen der Pathogenität von Helicobacter hepaticus in murinen Modellen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof.Dr., MHH)

B9. Charakterisierung der Durchquerung des Darmepithels durch Yersinia pseudotuberculosis zu verschiedenen Phasen der Infektion

■ Projektleiter: Dersch, Petra (Prof.Dr., Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig)

C3. Molekulare Grundlagen und genetische Variabilität der mukosalen UDP-Glukuronosyltransferase (UGT)-Genregulation im Menschen und der humanisierten UGT1A-SNP-C57BL/6-Maus

■ Projektleiter: Strassburg, Christian (Prof.Dr., MHH)

C7. Genetische Modulatoren der Mukoviszidose im Gastrointestinaltrakt

■ Projektleiter: Tümmler, Burkhard (Prof.Dr., MHH)

C8. Membrantopologie des Dünndarms in pathologischen und nicht-pathologischen Zuständen

■ Projektleiter: Hassan, Naim Y. (Prof.Dr., MHH)

C9. Rolle der PDZ-Adaptorproteine der NHERF Familie in der Regulation intestinaler Salztransport und Barrierefunktionen

■ Projektleiter: Seidler, Ursula (Prof.Dr., MHH)

C10. Basolaterale Anionenaufnahmemechanismen des intestinalen Epithels: Pathophysiologische Bedeutung bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

■ Projektleiter: Bachmann, Oliver (Dr., MHH)

C11. Genetische und immunologische Analyse chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen im Kindesalter

■ Projektleiter: Klein, Christoph (Prof.Dr., MHH)

C12. Bedeutung von serotonerger Signale bei der Regulation der neuro-immunologischen Interaktionen im Darm unter physiologischen und pathologischen Bedingungen

■ Projektleiter: Ponimaskin, Evgeni (Prof.Dr., MHH)

Z1. Entwicklung, Zucht und Haltung keimfreier Mausstämmen und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleiter: Hedrich, Hans Jürgen (Prof.Dr., MHH), Bleich, André (Prof.Dr., MHH), Dorsch, Martina (Dr.,MHH)

Z2. Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleiter: Förster, Reinhold (Prof.Dr., MHH)

Sonderforschungsbereich 738:

Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns

■ **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Arnold Ganser

Tel.: 0511/532-3305 • E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de • www.sfb738.de

Forschungsprofil

Im Mai 2007 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft der Einrichtung des SFB 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ zugestimmt. Mitte 2011 wurde eine zweite Förderperiode bis 2015 bewilligt. Für den zweiten Bewilligungszeitraum wurden für 17 Teilprojekte, 2 Serviceprojekte und ein Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 10,2 Millionen Euro bewilligt.

Durch die exzellenten technischen Erfolge der Transplantationsmedizin, einer verbesserten Immunsuppression und Therapie von Infektionen konnte das mittlere Überleben transplantierten Organe deutlich verbessert werden. Dadurch ergeben sich neue Herausforderungen an die Transplantationsmedizin: Das übergreifende Ziel SFB 738 ist die Induktion einer gewebsspezifischen Immuntoleranz unter Erhalt der generellen Immunkompetenz gegenüber Infektionen und Tumorentstehung. Im Bereich der soliden Organtransplantation stellt das chronische Transplantatversagen eine immer größer werdende Herausforderung dar. Dieses ist dabei nicht nur immunologisch bedingt, sondern auch durch Infektionen, Rekurrenz der Grunderkrankung und mesenchymale Umbauvorgänge gekennzeichnet.

Eines der Hauptprobleme der Blutstammzelltransplantation ist eine Vermeidung einer Graft vs. Host Erkrankung (GvH) unter Erhalt eines Graft vs. Leukämie Effektes (GvL). Daneben sind auch nach Stammzelltransplantationen Infektionen (insbes. auch durch Cytomegalievirus (CMV) ein klinisches Problem, welches eine erhebliche Morbidität der Patienten verursacht.

Aufgrund des Organmangels in der Transplantation solider Organe und neuer zell- und molekularbiologischer Möglichkeiten wird das Spektrum der Transplantationsmedizin zukünftig auch im steigenden Maße Zelltransplantationen und konditionierte Transplantate enthalten. Für die Verbesserung von Geweben und Zellen kommen dazu nicht nur bei zugrunde liegenden genetischen Erkrankungen gentherapeutischer Maßnahmen sondern auch alternative Verfahren des Transfers von RNA oder Proteinen zum Einsatz.

Der SFB 738 versucht, sich diesen neuen Anforderungen der Transplantationsmedizin zu stellen und seinen Beitrag zu leisten. Die Basis des SFB in der MHH stellen die in mehreren Abteilungen stark vertretenen Immunwissenschaften und das umfangreiche Programm klinischer Transplantationen dar.

Der SFB 738 besteht aus drei Projektbereichen

- A) Immunität und Toleranz nach Stammzelltransplantation
- B) Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe
- C) Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung dabei synergetische Ziele in der Erforschung von Immunität und Toleranz, einer Verbesserung der langfristigen Transplantatfunktionen und der Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen. Die Umsetzung in der Klinik wird unter anderem auch dadurch ge-

fördert, dass die Mehrheit der teilnehmenden Wissenschaftler aktiv in die Transplantationsprogramme der MHH und die Diagnostik von Transplantatfehlfunktionen involviert ist.

Unser vielfältiger Ansatz erlaubt die Untersuchung verschiedener thematischer Aspekte der Toleranzinduktion und der Optimierung der Transplantatfunktion in Tiermodellen und am Menschen.

Projektbereiche und Teilprojekte:

Projektbereich A: Immunität und Toleranz bei Stammzelltransplantation

Im Projektbereich A werden zentrale Fragen bei Transplantation hämatopoetischer Stammzellen untersucht. Eines der Schlüsselprobleme ist die spezifische Induktion einer effizienten GvL ohne eine unspezifische Alloreaktivität in Form einer GvH auszulösen. Im vorliegenden SFB Antrag werden verschiedene Ansätze gewählt: Es werden sowohl regulative Einflüsse auf die GvH untersucht, als auch grundlegende Mechanismen und neue molekulare Marker erarbeitet, um GvL von GvH zu separieren. Ein selektives Brechen natürlicher Toleranzmechanismen gegenüber leukämischen Zellen, soll die Entwicklung neuer therapeutischer Interventionen ermöglichen.

Projektbereich B: Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe

Im Projektbereich B werden Toleranzmechanismen nach Transplantation solider Organe untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt soll auf regulatorischen T-Zellen (Treg) liegen. Es werden dabei unterschiedliche Aspekte einer Treg-vermittelten dominanten Toleranz am klinischen Material transplantierte Patienten untersucht. Grundlegende immunologische Aspekte regulatorischer T-Zellen in der allospezifischen Immunreaktion werden exemplarisch und kontrolliert in murinen Modellen erforscht. Da Virusreaktivierungen und Neuinfektionen ein übergreifendes Problem in der Transplantationsmedizin darstellen und häufig immunologisch vermittelte Transplantatmalfunktion induzieren, widmet sich ein Projekt der Erforschung CMV-spezifischer Virulenzfaktoren. Zusammengefasst bieten diese Projekte durch neue Erkenntnisse immunregulatorischer Prozesse im transplantierten Organ eine einmalige Möglichkeit, neue tolerogene Therapieverfahren zu entwickeln.

Projektbereich C: Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Im Projektbereich C werden die Grundlagen geschaffen, neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin in angewandte Verfahren weiterzuentwickeln. Dies betrifft neue Konzepte sowohl der Stammzelltransplantation, der Modifikation von Immunzellen als auch der Transplantation differenzierter Zellpopulationen. Letztere (wie z.B. die Gabe von ex vivo generierten Hepatozyten) sollen eine Alternative oder Übergangslösung zur Transplantation solider Organe für ausgesuchte Patienten darstellen. Ferner wird die Bedeutung mesenchymaler Umbauvorgänge in der chronischen Transplantatdysfunktion untersucht.

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung synergistische Ziele: Die Induktion einer gewebsspezifischen Toleranz bei erhaltener Immunantwort gegenüber Pathogenen und Tumoren, die Verbesserung solider und zellulärer Transplantate sowie die Entwicklung neuer molekularer und zellulärer Therapien. Eingebunden in eine der international führenden klinischen Einrichtung stellt sich der SFB 738 zentralen Fragen der modernen Transplantationsmedizin und möchte innovative Lösungen erarbeiten.



Forschungsprojekte

Proteomics applied to the investigation of tolerance and the pathophysiology of graft-versus-host disease post-allogeneic stem cell transplantation

■ Projektleiter: Mischak-Weissinger, Eva, Prof. Dr. med. univ., Österreich; Ganser, Arnold, Prof. Dr. med., Deutschland

Co-Transplantation of TCR gene-engineered T-lineage committed lymphoid precursors. Breaking tolerance against acute myeloid leukemia (AML) by conditionally controlled transgene expression

■ Projektleiter: Sauer, Martin, Prof. Dr. med., Deutschland

Natural Immune Regulation in Transplantation

■ Projektleiter: Jacobs, Roland, Prof. Dr. rer. bio. hum., Deutschland

Schmidt, Reinhold Ernst, Prof. Dr. med., Deutschland

Lentiviral vector programmed dendritic cells for enhancement of engraftment and expansion of donor T cells

■ Projektleiter: Stripecke, Renata, Prof. Dr. rer. nat. hab., USA

Regulatory micro-RNA-transcription-factor networks in T lineage reconstitution after bone marrow transplantation

■ Projektleiter: Krueger, Andreas, PD Dr. rer. nat., Deutschland

Role of regulatory T cells in the development of donor-specific adaptation after clinical organ transplantation

■ Projektleiter: Schwitzer, Reinhard, Prof. Dr. rer. nat, Deutschland

Klempnauer, Jürgen, Prof. Dr. med., Deutschland

The role of regulatory T cells and allo-reactive virus specific CD8+ T cells in liver transplant recipients

■ Projektleiter: Wedemeyer, Heiner, Prof. Dr. med., Deutschland

Cornberg, Markus, PD Dr. med., Deutschland

T-cell mediated anti-donor immune responses of human transplant recipients in vivo-impact on the development of transplant arteriosclerosis

■ Projektleiter: Warnecke, Gregor, PD Dr. med., Deutschland

Antigen-specific tolerance in solid organ transplantation

■ Projektleiter: Jaeckel, Elmar, Dr. med., Deutschland

Function and spatio-temporal distribution of tolerance-inducing cells during chronic organ rejection

■ Projektleiter: Foerster, Reinhold, Prof. Dr., Deutschland

Mechanisms of epithelial deterioration in renal allograft rejection

■ Projektleiter: Einecke, Gunilla, Dr. med.Dr. (PhD), Deutschland

The role of the activating receptors CD6 and DNAM-1 for human NK cell function in solid organ transplantation

■ Projektleiter: Falk, Christine S., Prof. Dr. rer. nat., Deutschland

Hepatic progenitor cells as a source for cell transplantation

■ Projektleiter: Malek, Nisar Peter, Prof. Dr. med., Deutschland

Reversible cell modification by transfer of proteins, mRNA or DNA

■ Projektleiter: Baum, Christopher, Prof. Dr. med.; Deutschland, Bode, Jürgen, Prof. Dr. rer. nat., Deutschland

Generation of stable, alloantigen-specific Foxp3+ regulatory T cells

■ Projektleiter: Huehn, Jochen, Prof. Dr. rer. nat., Deutschland

Interference with senescence-dependent mechanisms to improve renal transplant outcome

■ Projektleiter: Melk, Anette, Prof. Dr. med. Dr. (PhD), Deutschland, Schmitt, Roland, Dr. med., Deutschland

Generation of therapeutically effective stem cell transplants by targeted genome modification

■ Projektleiter: Cathomen, Toni, Prof. Dr. PhD, Schweiz, Schambach, Axel, Dr. Phd, Deutschland

Identification, isolation and molecular characterization of immunomodulatory cells

■ Projektleiter: Jaeckel, Elmar, Dr. med., Deutschland, Geffers, Robert, Dr. PhD, Deutschland

Protocol biopsy program after kidney and liver transplantation for the SFB738

■ Projektleiter: Manns, Michael P., Prof. Dr. med., Deutschland, Kreipe, Hans H., Prof. Dr. med., Deutschland, Klempnauer, Jürgen, Prof. Dr. med., Deutschland, Haller, Hermann, Prof. Dr. med., Deutschland

Administrative Project

■ Projektleiter: Manns, Michael P., Prof. Dr. med., Deutschland

Sonderforschungsbereich Transregio 77:

Liver Cancer - From Molecular Pathogenesis to Targeted Therapies

- **Sprecher:** Prof. Dr. Peter Schirmacher (Universität Heidelberg)
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns
Tel.: 0511/532-3305 • E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de • www.livercancer.de

Forschungsprofil

Das Leberkarzinom ist weltweit der fünfthäufigste bösartige Tumor und die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache. Seine Erforschung und Behandlung wird durch die Einrichtung eines neuen überregionalen Sonderforschungsbereiches vorangetrieben, an dem die Universität Heidelberg, die Medizinische Hochschule Hannover (MHH), das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) beteiligt sind. Die Federführung liegt bei der Medizinischen Fakultät Heidelberg.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert seit Januar 2010 den Transregio-Sonderforschungsbereich „Leberkrebs – von den molekularen Entstehungsmechanismen bis zur gezielten Therapie“ für zunächst vier Jahre. (www.livercancer.de)

Forschungsprojekte

A3 The Role of Natural Killer Cells in the Transition from Hepatitis to Hepatocellular Carcinoma

- Projektleiter: Falk, Christine S. (Prof. Dr.)

A4 Regulation of Hepatic Carcinogen-metabolizing UGT1A Genes and HCC Development in the Humanized UGT1A-SNP Mouse

- Projektleiter: Strassburg, Christian (Prof. Dr. med.), Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.)

A5 Role of c-myc in Chronic Liver Injury and Hepatocarcinogenesis

- Projektleiter: Vogel, Arndt, (PD Dr. med.)

B1 Epigenetic Profiling of Human Hepatocellular Carcinoma

- Projektleiter: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr.)

B2 Functional consequences of Altered microRNA Expression Induced by Histone Deacetylation in Hepatocellular Carcinoma

- Projektleiter: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Skawran, Britta (Dr.)

B4 RNAi Screening for Synthetic Lethalties and Treatment Response Modifiers of Targeted Therapies in Hepatocellular Carcinoma

- Projektleiter: Zender, Lars (Prof. Dr.), Geffers, Robert (Dr.)

B8 Centrosome regulation Control via SCF Ubiquitin Ligases as a Pathophysiological Factor in Hepatocarcinogenesis

- Projektleiter: Malek, Nisar Peter (Prof. Dr. med.)

C1 Evaluation of Apoptosis Biomarkers that determine the Chemosensitivity of Hepatocellular carcinoma and the early identification on non-responders to anticancer therapy

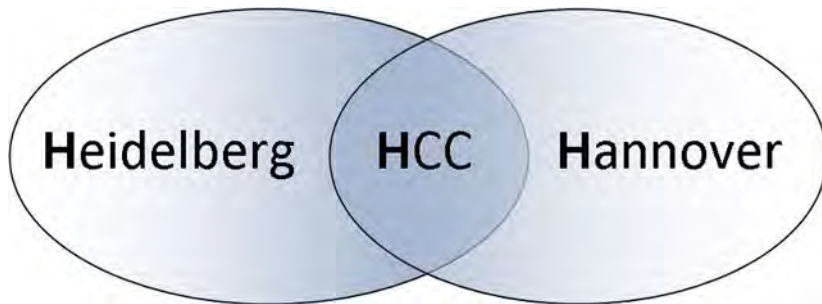
■ Projektleiter: Bantel, Heike (Prof. Dr.), Lehner, Frank (PD Dr. med.)

C2 Identification of Molecular Targets for Immune-based therapies in hepatocellular carcinoma

■ Projektleiter: Wirth, Thomas (Dr.)

C7 Viroimmunotherapy in HCC: Recruitment and Expansion of Dendritic by Tumor- specific replicating viruses

■ Projektleiter: Kühnel, Florian (PD Dr. rer. nat.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr. med.)



Forschungsprojekte

The role of Natural Killer Cells in the Transition from Hepatitis to Hepatocellular Carcinoma

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.), Deutschland

Regulation of Hepatic Carcinogen-metabolizing UGT1A Genes and HCC Development in the Humanized UGT1A-SNP Mouse

■ Projektleitung: Strassburg, Christian (Prof. Dr. med.), Deutschland, Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Deutschland

Role of c-myc in Chronic Liver Injury and Hepatocarcinogenesis

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (PD Dr. med.), Deutschland

Epigenetic Profiling of Human Hepatocellular Carcinoma

■ Projektleitung: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Deutschland Kreipe, Hans H. (Prof. Dr. med.), Deutschland

Functional consequences of Altered microRNA Expression Induced by Histone Deacetylation in Hepatocellular Carcinoma

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Deutschland, Skawran, Britta (Dr.), Deutschland

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

■ Projektleitung: Zender, Lars (Prof. Dr.), Deutschland, Geffers, Robert (Dr.), Deutschland

Control of centrosome regulation by SCF ubiquitin ligases as a pathophysiological factor in hepatocarcinogenesis

■ Projektleitung: Malek, Nisar Peter (Prof. Dr. med.), Deutschland

Evaluation of Apoptosis Biomarkers that determine the Chemosensitivity of Hepatocellular carcinoma and the early identification on non-responders to anticancer therapy

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.), Deutschland, Lehner, Frank (PD Dr. med.), Deutschland

Identification of Molecular Targets for Immune-Based Therapies in Hepatocellular Carcinoma

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.), Deutschland

Viroimmunotherapy in HCC: Recruitment and Expansion of Dendritic by Tumor- specific replicating viruses

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr. rer. nat.), Deutschland, Kubicka, Stefan (Prof. Dr. med.), Deutschland

Sonderforschungsbereich 900: Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle

- **Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Schulz
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511/532-6736 • E-Mail: sfb900.sekretariat@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sfb900.html

Forschungsprofil

Der SFB 900 beschäftigt sich mit der Frage, wie es manche Mikroorganismen schaffen, langfristig in verschiedenen Organen oder Schleimhautoberflächen des Menschen zu persistieren.

Vom jüngsten Lebensalter an ist der Mensch von vielen Mikroorganismen besiedelt, welche langfristig im infizierten Wirt persistieren können und nicht - wie viele andere Erreger - vom Immunsystem eliminiert werden. Die Besiedlung eines Menschen durch persistierende Mikroorganismen kann harmlos sein, kann aber auch zu Erkrankung und Tod führen. Weltweit stellen chronische Infektionen durch HIV, HCV, Mycobacterium tuberculosis oder Helicobacter pylori u. a. eine wichtige Ursache für potentiell vermeidbare Erkrankungen und Tod dar. Insbesondere bei Patienten mit einem unterdrückten Immunsystem, wie sie dank der Fortschritte der modernen Medizin auf dem Gebiet der Transplantation und bei der Behandlung von Patienten mit genetisch bedingten Abwehrdefekten erzielt werden konnten, spielen persistierende Infektionen eine große Rolle.

Die Bedeutung der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) als national und international anerkanntes Zentrum für Transplantation und regenerative Medizin, sowie als Zentrum für die Aufklärung und Behandlung von Immundefekten von Erwachsenen und Kindern, beinhaltet deshalb, dass chronische Infektionen mit Erregern, die bei einer Abwehrschwäche des Wirts einen Einfluss auf die Lebenserwartung haben, im Zentrum unserer Infektionsforschung stehen. Dazu kommen Erreger, welche selber die Ursache für Transplantation und Immunsuppression bzw. für maligne Erkrankungen darstellen (HBV, HCV, HIV, KSHV/HHV8, H. pylori). Angesichts der klinischen Probleme, welche durch chronische Infektionen hervorgerufen werden, wird es langfristig notwendig sein, neue therapeutische Ansatzpunkte zu identifizieren, um die Lebenserwartung und -qualität vieler unserer Patienten verbessern zu können.

Wir wollen deshalb die grundlegenden Mechanismen besser verstehen, die für die Etablierung oder Aufrechterhaltung einer chronischen Infektion notwendig sind. Durch die Zusammenarbeit von 16 Teilprojekten und einem assoziierten Projekt soll an verschiedenen Beispielen von chronisch persistierenden Mikroorganismen verstanden werden, (i) wie sich chronische Infektionserreger im infizierten Wirt etablieren, (ii) wie sie es schaffen, durch fortlaufende Adaptation ihres Genoms oder Modulation ihrer Genexpression langfristig im infizierten Wirt zu persistieren, und (iii) welche Möglichkeiten ihnen zur Verfügung stehen, den Abwehrmechanismen des Wirts zu entkommen bzw. welche dieser Abwehrmechanismen essentiell für die Verhinderung oder Eindämmung einer Infektionen mit diesen Erregern sind.

Forschungsprojekte

A1. Genom- und Populationsdynamik während der chronischen Helicobacter pylori Infektion

- Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.)

A2. Die chronischen Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa bei der Mukoviszidose: Mikroevolution des Erregers und genetische Disposition des Wirts.

- Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med.)

A3: Signaltransduktion von c-di-GMP in Pseudomonas aeruginosa

■ Projektleitung: Häussler, Susanne (Prof. Dr. med.)

A4: Mechanismen der Wirts-Bakterien Homöostase des Darmepithels

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.)

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

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Wölk, Benno (Dr. med.)

A6: Interaktion des Hepatitis C Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.)

B1: Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort sowie deren Modulation

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.)

B2: Kontrolle der chronischen MCMV Infektion durch Interferone

■ Projektleitung: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Cicin-Sain, Luka (Dr. med.)

B3: Herpesvirale Modulation der angeborenen Immunantwort

■ Projektleitung: Brinkmann, Melanie (Dr. rer. nat.)

B4: Aufbau und Erhalt der T-zellimmunität während der Invasion und Latenz von HSV1

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.)

B5: Evolution des Hepatitis C-Virus (HCV)-spezifischen T-Zellrezeptor-Repertoires im Kontext heterologer Immunität: Bedeutung für den Verlauf der akuten HCV-Infektion und für die HCV- Impfstoffentwicklung

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (Dr. med.)

B6: Mechanismen der Modulation der angeborenen Immunantwort durch Helicobacter Spezies

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.)

B7: Mechanismen der Toleranz und Immunität in der mykobakteriellen Infektion

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.)

C1: Die Funktion zellulärer BET Proteine bei der Etablierung und Erhaltung der Latenz von Hammaherpesviren

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.)

C2: Die Etablierung persistierender Herpes-Simplex-Infektionen in Ganglien des peripheren Nervensystems

Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.)

C4: Der Einfluss der virus-produzierenden Zelle auf die HIV-Glykosylierung und Interaktion mit Immunzellen

■ Projektleitung: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.), Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.)

Assoziiertes Projekt: Mechanismen der Zytoplasmassage und Integration einfacher und komplexer Retroviren

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Dr.med., Dr. rer. nat.)

IRTG 1273:

Strategien menschlicher Krankheitserreger zur Etablierung akuter und chronischer Infektionen

■ Sprecher: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511/532-6769 • E-Mail: suerbaum.sebastian@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/4587.html

Forschungsprofil

Das Internationale Graduiertenkolleg 1273 "Strategien menschlicher Krankheitserreger zur Etablierung akuter und chronischer Infektionen" der Medizinischen Hochschule Hannover und des Karolinska Instituts, Stockholm, in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung und dem Swedish Institute for Infectious Disease Control besteht seit September 2006.

Das Hauptziel des Programms ist es, Nachwuchsforscherinnen und -forschern aus Deutschland und Schweden die Gelegenheit zu geben, im sich schnell verändernden Gebiet der Infektionsbiologie der menschlichen mikrobiellen Krankheitserreger in einer wissenschaftlich anregenden und international kompetitiven Umgebung zu promovieren. Das Kernelement des Programms ist ein gemeinsames Forschungsprogramm, das sich auf die Frage konzentriert, wie menschliche mikrobielle Krankheitserreger akute oder chronische Infektionen hervorrufen und wie der Wirtsorganismus auf persistierende Infektionen reagiert. Mehrere thematische Brennpunkte wurden mit dem Ziel ausgewählt, die Graduierten mit dem breiten Spektrum moderner Infektionsforschung vertraut zu machen und das breite Kompetenzspektrum des an den drei Institutionen vorhandenen Lehrkörpers zu nutzen. Gemeinsame Forschungsziele auf dem Gebiet der bakteriellen Infektionen, der Virus- und Parasiteninfektionen werden in insgesamt 25 Doktorarbeiten (15 in Deutschland und 10 in Schweden) verfolgt. Zusätzlich ist ein interdisziplinäres gemeinsames Studienprogramm aufgestellt worden, das von der etablierten Infrastruktur für Graduiertenkollegs profitiert, die sowohl an der MHH (Hannover Biomedical Research School, Center for Infection Biology) als auch am Karolinska-Institut (MTC Postgraduate Programme in Infection Biology) zur Verfügung steht. Es ist ein essentieller Teil des Programms, dass die Graduierten einen Teil ihrer Doktorandenzeit in den Laboren der schwedischen Partner am Karolinska Institut verbringen.

Aktueller Status

Das IRTG 1273 wird seit September 2006 durch die DFG finanziert. Die für die Laufzeit von 2006 bis 2010 zur Verfügung gestellten Mittel betragen 2,2 Mio. EUR. Nach einer erfolgreichen Begutachtung im September 2010 wurde eine Verlängerung für weitere 4,5 Jahre ab März 2011 durch die DFG genehmigt. Die Finanzierung umfasst die Stipendien, eine Koordinatorin auf Teilzeitbasis, Verbrauchsmittel und Mittel für Marketing, Reisen, Einladungen von Gastwissenschaftlern etc.

Alle Graduierten der ersten Gruppe haben bis Ende 2012 ihre Promotion abgeschlossen.

Im Rahmen des dritten Durchgangs des Programms wurden im Jahr 2012 13 weitere Doktoranden (9 Frauen und 4 Männer, 8 Deutsche, 3 Inderinnen, ein Italiener und ein Albaner) als Vollmitglieder sowie zwei assoziierte Mitglieder (beide weiblich, 1 Deutsche und 1 Inderin) aufgenommen.

Aus der zweiten Gruppe haben im Jahr 2012 15 Doktoranden (11 Frauen und 4 Männer, 12 Deutsche, 2 Inderinnen und 1 Malaysier) als Vollmitglieder sowie ein assoziiertes Mitglied (weiblich, deutsch) weiterhin teilgenommen.

Ferner werden zwei Ambassador-Stipendien für Graduierte am Karolinska-Institut in Stockholm durch die Medizinische Hochschule Hannover und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung finanziert. Außerdem werden 9 schwedische Graduierte, die Mitglieder des IRTG 1273 sind, durch Mittel des Karolinska-Instituts finanziert.

Im Oktober 2012 fand eine Summer School in Travemünde-Brodten mit den Graduierten der zweiten und dritten Generation sowie den Projektleitern statt.

Weitere Forschungsprojekte

Forschungsprojekte Jahrgang 2006

Role of the LANA-1 protein of Kaposi's sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8 (KSHV/HHV8) in latent persistency by controlling the turnover of associated nuclear proteins

■ Projektleiter: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Santag, Susann (w, M. Mol. L. Sc., Deutschland)

Forschungsprojekte Jahrgang 2007

Genetic adaption of *H. pylori* to the host individual

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Kennemann, Lynn (w, Dipl.- Mol. Med. Univ., Deutschland)

Forschungsprojekte Jahrgang 2009

Characterization of mechanisms mediating energy taxis of *Helicobacter* species

■ Projektleiter: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiatin: Behrens, Wiebke (w, M. Sc. Biomedizin, Deutschland)

Impact of environmental and bacterial signals on the establishment and recalcitrance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms

■ Projektleiter: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Blanka, Andrea (w, Dipl.-Chem., Deutschland)

Molecular mechanisms of resistance to oxidative and nitrosative stress in *Mycobacterium tuberculosis* and *Salmonella enterica* serovar typhimurium

■ Projektleiter: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Denkel, Luisa (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

Chlamydial virulence factors related to the complement system and culture conditions

■ Projektleiter: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Dutow, Pavel (m, Dipl.-Biol., Deutschland)

In vivo and in vitro correlates of hepatitis C virus replication

■ Projektleiter: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiatin: Frentzen, Anne (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Deutschland)

The role of Brd2 and other cellular nuclear kinases in LANA-1 and EBNA-1 mediated episomal replicaton and latency

■ Projektleiter: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Gupta, Saumya (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Indien)

Role of GPR15 in HIV and SIV cell tropism and apoptosis induction

■ Projektleiter: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiatin: Kiene, Miriam (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Deutschland)

Mechanisms generating allelic diversity during chronic infection

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Krebes, Juliane (w, Dipl.-Humanbiol., Deutschland)

Spatiotemporal dynamics of acute and chronic Salmonella infection in mice

■ Projektleiter: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Lim, Chee Han (m, M. Sc. Immunology, Malaysia)

Environmental control of virulence by members of the SlyA/RovA regular family

■ Projektleiter: Dersch, Petra (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiatin: Mendonca, Chriselle (w, M. Sc. Medical Microbiology, Indien)

Molecular mechanisms of NK cell cytotoxicity: Characterizing CD56 negative human NK cells

■ Projektleiter: Jänsch, Lothar (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiatin: Scheiter, Maxi (w, M. Sc. Biology, Deutschland)

Determinants of host specificity of Campylobacter species in colonisation and disease

■ Projektleiter: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Gripp, Eugenia (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

Forschungsprojekte Jahrgang 2010

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

■ Projektleiter: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Lunemann, Sebastian (m, Dipl.-Biol., Germany)

Forschungsprojekte Jahrgang 2011

The role of TLR signalling in dendritic cell and macrophage-mediated host defence against pneumococcal infection

■ Projektleiter: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Dudek, Markus (m, M. Sc. Molecular and Cellular Biology, Deutschland)

Postnatal maturation dynamics of the enteric mucosal immune system

■ Projektleiter: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Torow, Natalia (w, Dipl.-Biochem., Deutschland)

Identification of immune modulators acting on NK and NKT cells which affect hepatocytes infection by the HCV virus

■ Projektleiter: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Trittel, Stephanie (w, Dipl.-Chem., Deutschland)

Forschungsprojekte Jahrgang 2012

Interferon-induced intestinal epithelial signalling under non-challenged conditions and during antimicrobial host defence

■ Projektleiter: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Ashtalakshmi Selvakumar, Tharini (w, M. Sc. Integrated Immunology, Indien)

Functional characterisation of novel immunomodulatory factors of the Helicobacter pylori cag pathogenicity island

■ Projektleiter: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiatin: Bal, Joana (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Indien)

The role of central carbon metabolism and cell wall metabolism of Salmonella Typhimurium and Mycobacterium tuberculosis in the pathogens' response against host derived stress

■ Projektleiter: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Billig, Sandra (w, M. Sc. Cell Biology, Deutschland)

Defense against Chlamydia: the role of complement and T cell responses AND Overexpression of virulence genes in transformed Chlamydia for functional studies

■ Projektleiter: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Bothe, Miriam (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

Properties and functions of RL11 proteins in cytomegalovirus infection

■ Projektleiter: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Elbasani, Endrit (m, M. Sc. Medical Sciences, Albanien)

Infection triggered adaptations of the intestinal IgA repertoire

■ Projektleiter: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiatin: Grünke, Irene (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

Effects of type I interferons on NK cells: Implications for hepatitis virus infections

■ Projektleiter: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Hengst, Julia (w, M. Sc. Molecular Medicine, Deutschland)

Global quantification of *Pseudomonas aeruginosa* c-di-GMP dependent gene expression control

■ Projektleiter: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Lorenz, Anne (w, M. Sc. Animal Biology and Biomedical Sciences, Deutschland)

Reactive oxygen species in Kaposi Sarcoma Herpesvirus and EBV latency, reactivation and virus-induced DNA damage

■ Projektleiter: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Marigiò, Giuseppe (m, graduated pharmacist, Italien)

Viral and cellular factors modulating innate HCV immune control

■ Projektleiter: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiatin: Pfänder, Stephanie (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

Modulation of the innate immune response by *Yersinia pseudotuberculosis* during different stages of the infection

■ Projektleiter: Dersch, Petra (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Rosenheinrich, Maik (m, M. Sc. Microbiology and Biochemistry, Deutschland)

Molecular mechanisms of NK cell cytotoxicity: Analysis of activated receptor signaling

■ Projektleiter: Jänsch, Lothar (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Schinkowski, Christian (m, M. Sc. Biotechnology, Deutschland)

Dissecting innate immune players and their interaction with virus infected cells to improve vaccine design

■ Projektleiter: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med.); Stipendiatin: Vashist, Neha (w, M. Sc. Integrated Immunology, Indien)

Analysis of type II interferon responses in anti-viral defense

■ Projektleiter: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Borst, Katharina (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

Bacterial factors involved in the synergism between influenza A virus and *Streptococcus pneumoniae*

■ Projektleiter: Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.); Sharma, Niharika (w, M. Sc. Immunology, Indien)

BMBF-Kompetenznetz

Hepatitis

- **Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns
- **stellvertr. Sprecher:** Dr. Markus Cornberg

Tel.: 0511/532-6819 • E-Mail: cornberg.markus@mh-hannover.de • www.kompetenznetz-hepatitis.de

Forschungsprofil

Das Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net) ist eines der Kompetenznetze in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert werden. Die staatliche Förderung für das Hep-Net endete 2010. Seit 2010 wird das Hep-Net durch Mittel der Deutschen Leberstiftung fortgeführt.

Die virusbedingte Leberentzündung (Hepatitis) ist eine der weltweit häufigsten Infektionskrankheiten. In Deutschland sind annähernd eine Million Menschen an einer chronischen Virushepatitis erkrankt, verursacht durch die Viren B, C und D. Sie schädigen die Leber und führen zu einer schwellenden Entzündung. Das Organ baut sich in narbiges Bindegewebe um (Leberzirrhose) und kann ohne Behandlung schließlich versagen. Eine weitere Gefahr: Es entsteht Leberkrebs - das Hepatozelluläre Karzinom (HCC). Das Hep-Net unterstützt die bundesweite Erforschung von Leberentzündungen durch Viren (Hepatitis) und entwickelt einheitliche Diagnose- und Therapiestandards. Auch epidemiologische Daten werden gesammelt. Neben den Forschern an Unikliniken sind Krankenhäuser, niedergelassene Ärzte und Patienten-Selbsthilfegruppen eingebunden um sowohl eine horizontale als auch vertikale Vernetzung zu erreichen.

Horizontale Vernetzung: Es ist gelungen, die circa 120 namhaften Experten für Virushepatitis aus 25 Universitäten Deutschlands in einem horizontalen Netzwerk zu vereinen und arbeitsgruppen-übergreifende, interdisziplinäre Forschungsvorhaben zu planen und durchzuführen. Die Forschungsprojekte des Hep-Net wurden thematisch orientierten Projektbereichen zugeordnet, die jeweils von einem Projektleiter koordiniert wurden. Ziel dabei war, redundante Fragestellungen innerhalb mehrerer Teilprojekte eines Forschungsgebietes, z.B. zur Genetik, zu vermeiden, Kommunikation und (personellen) Austausch zwischen den Teilprojekten zu verbessern und gemeinsame Publikationen in wissenschaftlichen Journalen zu erreichen. Forschungsschwerpunkte der Grundlagenprojekte waren die Untersuchung genetischer und immunologischer Aspekte der Erkrankungen, die Untersuchung der Progressions- und Resistenzentwicklung sowie neuer Therapiestrategien in Zellkultur- und Tiermodellen. Weitere Projekte im Hep-Net beschäftigten sich mit der Qualitätssicherung in der Diagnostik sowie Fragen zur Epidemiologie und zu Public Health. Darüber hinaus wurden die „Infrastrukturprojekte“ (core facilities) konsolidiert, die allen klinischen und Grundlagenprojekten zur Verfügung standen, um die horizontale Vernetzung zu verbessern. Dazu gehörten z.B. die zentrale IT-Unit in München und die Biomaterialbanken in Essen und Köln. Hauptziel der geförderten Forschungsprojekte im Hep-Net ist die Verbesserung der Diagnose und der Therapie der chronischen Virushepatitiden B und C.

Vertikale Vernetzung: Ein weiteres genauso wichtiges Ziel ist die vertikale Vernetzung durch eine Zusammenarbeit zwischen den Universitäten, nicht-universitären Kliniken, niedergelassene Ärzten bis hin zu den Patienten. Ziel der Vernetzung ist es einheitliche Diagnoserichtlinien und Therapierichtlinien für die Hepatitis zu schaffen. Es ist gelungen sowohl für die histologische Diagnose als auch die Therapie in Zusammenarbeit mit den Fachgesellschaften Konsensuskonferenzen durchzuführen und Leitlinien zu erstellen.

Highlights aus der Arbeit des Kompetenznetz Hepatitis

Hep-Net Study House:

Für die Durchführung klinischer Studien wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. S. Zeuzem und Herrn Professor Dr. M. P. Manns das Hep-Net „Study-House“ etabliert. Das „Study-House“ bietet eine biometrische Beratung für alle Netzpartner an und hat Richtlinien erarbeitet, anhand derer eingereichte Studienprotokolle nach wissenschaftlichen und biometrischen Gesichtspunkten begutachtet und als „Hep-Net gefördert“ oder „Hep-Net geprüft“ in das Studienregister des Hep-Net aufgenommen werden können. Für die Begutachtung neuer Studien wurde ein Expertengremium bestimmt. An der Begutachtung und Betreuung klinischer Studien waren auch die Biometrikerin des Hep-Net Studienhauses, Frau Prof. Dr. E. Herrmann sowie die Hep-Net Zentrale beratend beteiligt.

Aufgrund neuer Medikamentenentwicklungen und zukünftiger Perspektiven (spezifische Enzymhemmer, immunologische und molekularbiologische Therapieverfahren) wurden und werden viele groß angelegte klinische Studien benötigt um diese neuen Therapiemöglichkeiten zu analysieren. Für diese klinische Forschung sind gut organisierte multizentrische Strukturen notwendig, um im internationalen Vergleich bestehen zu können. Deshalb war die Konsolidierung des deutschen Studienhauses für klinische Studien der akuten und chronischen Virushepatitis eines der Hauptziele von Hep-Net. Verschiedene Studien (vor allem Phase III, IV und Therapieoptimierungsstudien, TOS) und Patientenregister zu bisher verfügbaren Medikamenten für die Hepatitis C (akute Infektion, Verbesserung der Verträglichkeit, Patienten mit fehlendem virologischen Ansprechen, Viruskinetik der ersten Wochen, Behandlungsschemata, extrahepatitischen Manifestationen) und Hepatitis B (spezielle Indikatoren für chronisch infizierte Patienten, z.B. post-transplantal, Koinfektionen, Mutanten, extrahepatitischen Manifestationen, Hepatitis Delta) waren und sind weiterhin geplant. Die geschaffene Infrastruktur für klinische Prüfungen soll je nach Verfügbarkeit neuer spezieller Medikamente die Organisation von Phase I-III Studien ermöglichen. Hep-Net und sein Studienhaus sollten ein wichtiger Partner der pharmazeutischen Industrie werden und bleiben, um in Hep-Net-Zentren Patienten für deren nationale und internationale Studien zu gewinnen. Weiterhin bildet das HepNet Study House auch eine Plattform für zukünftige Studienprojekte im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung, welches 2012 gegründet wurde. Das HepNet wird durch zentrale Mittel des DZIF gefördert und ist wichtiger Partner im DZIF, insbesondere der TTU Hepatitis.

Als Voraussetzungen für die teilnehmenden Zentren an den klinischen Studien gelten die vorherige Teilnahme an internationalen multizentrischen Phase I-III Studien oder die erfolgreiche Durchführung von „investigator-initiated“ Studien, Erfahrung mit und strikte Einhaltung der ICH/CPMP Richtlinien „Good Clinical Practice“, spezialisierte hepatologische Ambulanz und Kliniken mit einem lokalen Netzwerk. Dadurch kann innerhalb kurzer Zeiten eine ausreichende Anzahl von Patienten rekrutiert werden sowie eine Transparenz von laufenden klinischen Studien erreicht werden.

Durch die Struktur des Hep-Net Study-House ist es gelungen, eigene Therapiestudien als Sponsor durchzuführen. Dafür wurden Drittmittel von Pharmafirmen eingeworben. Insgesamt konnten bislang über 20 Studien im Studienhaus durchgeführt werden. Die durchgeführten Studien zur Therapie der Hepatitis B und D Ko-Infektion (HIDIT-I und II) sind z.B. die bislang weltweit größten Studien für diese besonders gefährdete Patientengruppe. Durch das Hep-Net Studienhaus anerkannte Studien werden in einem Hepatitis-Studienregister auf der Internetseite des Hep-Nets vorgestellt. Dieses Studienregister soll erweitert werden, auch im Hinblick auf internationale multizentrische Studien unter deutscher Beteiligung (fakultativ) sowie hinsichtlich eines „Feasibility Registers“ für die Netzpartner des Hep-Net.

Akute Hepatitis C

Eines der wesentlichen Highlights des Hep-Net, das auch weltweit große Beachtung gefunden hat, ist die Durchführung von klinischen Studien zur akuten Hepatitis C. Die Hep-Net Studien Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C ist weltweit einzigartig. Eine erste Studie zur akuten Hepatitis C mit dem Ziel der Vermeidung einer Chronifizierung der Infektion wurde bereits vor Beginn des Hep-Net unter Leitung von Prof. Dr. M. P. Manns in einer nationalen Zusam-

menarbeit von Universitäten, Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten durchgeführt. In der ersten Studie konnten 44 Patienten mit einer akuten Hepatitis C Infektion eingeschlossen werden. Durch die frühzeitige Behandlung mit Standard-Interferon alfa konnte bei 43 Patienten (98%) die Chronifizierung verhindert werden. Nur durch die Kooperation von niedergelassenen Ärzten und Schwerpunktkliniken mit den Universitäten war dieser Erfolg möglich, da die akute Hepatitis C aufgrund oftmals fehlender klinischer Symptome eine selten diagnostizierte Erkrankung darstellt. Ziel des Hep-Net war und ist es, die Aufmerksamkeit aller Ärzte und auch Patienten auf diese Infektionserkrankung zu erhöhen, sodass mehr Patienten mit akuter HCV-Infektion erkannt werden und somit auch mehr Patienten rechtzeitig therapiert werden können. Im Rahmen des Hep-Net konnte diese erste deutschlandweite Kohorte von Patienten mit akuter Hepatitis C durch die „German Hep-Net Acute Hepatitis C Study Group“ im Langzeitverlauf beobachtet werden. Außerdem wurde eine Folgestudie zur frühen Behandlung der akuten Hepatitis C-Infektion mit pegyliertem Interferon alfa-2b für 24 Wochen („Akute HCV II Studie“) durchgeführt, an der wiederum vor allem viele niedergelassene Ärzte und Schwerpunktkliniken teilnahmen. In dieser Folgestudie des Hep-Net konnten in kürzerer Rekrutierungszeit mehr als doppelt so viele Patienten in mehr als doppelt so vielen Zentren frühzeitig behandelt werden. Der Erfolg der Therapie mit pegyliertem Interferon war mit 89 % wiederum beeindruckend und international wegweisend. Die Studien wurden hochrangig u.a. im New England Journal of Medicine sowie in Hepatology veröffentlicht. Aktuell werden in der neuesten Studie des Hep-Net unter Leitung zweier Studienzentralen in Hannover und München zur akuten Hepatitis C („Akute HCV III Studie“) weitere dringende Fragestellungen, wie z.B. der richtige Zeitpunkt des Therapiestarts, behandelt. Diese Studie wird wegweisend sein, wie man letztendlich bei der akuten HCV-Infektion vorgehen soll. Die Studienrekrutierung wurde 2010 beendet. Die finalen Ergebnisse wurden aktuell als Full-Paper in Lancet Infectious Diseases angenommen und voraussichtlich im März oder April 2013 publiziert.

Hepatitis Delta

Eine chronische Hepatitis Delta-Virusinfektion tritt ausschließlich als Koinfektion mit Hepatitis B auf und ist die schlimmste aller Virushepatitisformen mit besonders schneller Entwicklung einer Leberzirrhose. Mit dem Hepatitis Delta-Virus sind weltweit mindestens zehn Millionen Menschen infiziert. In Deutschland sind etwa 10-30.000 Menschen erkrankt, wobei insbesondere Migranten betroffen sind. Aktuell sterben in Deutschland jährlich mehr Menschen an Hepatitis Delta als an AIDS bzw. HIV assoziierten Erkrankungen. Bislang gab es keine etablierte Therapie der chronischen Hepatitis Delta. Einige kleine Studien haben einen Effekt von Interferon alfa zeigen können.

Mit Hilfe des des Hep-Net konnte die bislang größte Studie zur Hepatitis Delta abgeschlossen werden. In der multizentrischen Studie hatten sich neben 15 deutschen Zentren auch türkische und griechische Kliniken beteiligt. Die Studienergebnisse belegen den Effekt von Peg-Interferon alfa. Die Studie wurde im New England Journal of Medicine veröffentlicht und ist damit die wichtigste Evidenz für eine Leitlinienempfehlung. Aktuell wird bereits in einer Folgestudie die Wirksamkeit einer längeren Therapiedauer und die Kombination mit Tenofovir untersucht. Die Ergebnisse nach 12 Monaten Therapie wurden als Vortrag bei der Amerikanischen Lebertagung in Boston 2012 (AASLD 2012) vorgestellt.

S3-Leitlinienerneuerung

Ein weiteres Highlight der Arbeit des Kompetenznetz Hepatitis war die Überarbeitung nationaler Leitlinien. Ein Update-Prozess der S3-Leitlinie zum Management der Hepatitis B Virusinfektionen sowie der Hepatitis C Virusinfektion wurde erfolgreich vom Hep-Net mit koordiniert. Der Leitlinienprozess berücksichtigte alle involvierten Fachgesellschaften in den Bereichen Gastroenterologie, Chirurgie, Viszeralchirurgie, Infektiologie, Virologie, Pathologie und Pädiatrie. Die Geschäftsstelle des Hep-Net stellte das Leitliniensekretariat. Die Publikation der ersten Hepatitis B-Leitlinie erfolgte 2007 die Publikation der Hepatitis C-Leitlinie erfolgte 2010.

Die erneute Aktualisierung der Hepatitis B Leitlinie wurde 2010 durchgeführt, die Aktualisierung der Hepatitis C Leitlinie

erfolgte 2012/2013. Sie zeigen dem behandelnden Arzt anhand evidenz-basierter Empfehlungen einen Handlungskorridor auf, wie er Patienten mit Hepatitis B und C diagnostiziert und behandelt, und stellen ein wichtiges Instrument für die vertikale Vernetzung dar.

Nachhaltigkeit

Deutsche Leberstiftung

Das Kompetenznetz Hepatitis ist ein Zusammenschluss von Grundlagenforschern, Klinikern und Patientengruppen mit dem Ziel der Eradikation der Virushepatitiden.

Nach Ende der Förderung durch das BMBF bleibt das Netzwerk erhalten; eine autarke Nachhaltigkeit ist das Ziel. Ende 2006 wurde die Deutsche Leberstiftung gegründet, um die Arbeit des Hep-Net nach Auslaufen der Förderung durch das BMBF (2010) langfristig zu sichern.

Neues BMBF HCV Verbundprojekt:

Basierend auf dem Zusammenschluss einzelner Grundlagenprojekte im Hep-Net, zusammen mit den Materialbanken des Hep-Net, konnte ein erfolgreicher Antrag für ein HCV-Verbundprojekt beim BMBF gestellt werden. Federführung des Projektes hat Prof. Zeuzem (Frankfurt). Der Zusammenschluss erfolgte im Rahmen einer Ausschreibung des Gesundheitsforschungsprogramms „Forschung für den Menschen“ der Bundesregierung mit dem Titel „Forschungsnetze zu Empfänglichkeit und Resistenz gegenüber Infektionen“. Der unter dem Titel „Host and viral determinants for susceptibility and resistance to hepatitis C virus infection“ eingereichte Projektantrag wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) jetzt in der zweiten Förderperiode finanziert. Der Forschungsverbund setzt sich aus folgenden Arbeitsgruppen an sechs Hochschulkliniken zusammen: der Medizinischen Klinik I am Frankfurter Universitätsklinikum (Prof. S. Zeuzem, Prof. C. Sarrazin, PD Dr. Hofmann) der Charité Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. T. Berg), dem Universitätsklinikum Bonn (Prof. Dr. U. Spengler), dem Universitätsklinikum Essen (Prof. Dr. M. Roggendorf, Dr. Timm), dem Universitätsklinikum Freiburg (Prof. Dr. R. Timme), der Medizinischen Hochschule Hannover (Prof. Dr. H. Wedemeyer, PD Dr. M. Cornberg, Prof. Dr. Michael P. Manns), dem Universitätsklinikum Heidelberg (Prof. Dr. R. Bartenschlager), und dem Klinikum der Ludwigs-Maximilians-Universität München (Prof. Dr. H. Diepolder).

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Das HepNet Study House wird von Mitteln des DZIF unterstützt, um die Infrastruktur des HepNet für DZIF Studienprojekte nutzen zu können. Damit wird jetzt eine vom BMBF initiierte Infrastruktur nachhaltig mit BMBF Mittel erhalten.

Lasermikroskopie

- **Verantwortlich:** Prof. Dr. Dietmar Manstein
- **Ansprechpartner:** Dr. Rudolf Bauerfeind

Tel.: 0511/532-3914 • E-Mail: bauerfeind.rudi@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/lasermicroscopy.html

Forschungsprofil

In der Zentralen Forschungseinrichtung für Lasermikroskopie können Wissenschaftler der MHH und externer Einrichtungen Experimente mit hochauflösender Fluoreszenzmikroskopie durchführen. Es stehen sechs konfokale Laserscanning-Mikroskope mit unterschiedlicher Laserausstattung zu Verfügung sowie ein automatisiertes Epifluoreszenzmikroskop für die Analyse großer Probenmengen. Daneben können folgende spezielle mikroskopische Techniken genutzt werden: Multiphotonenmikroskopie, FRAP, Photoaktivierung, FRET, FLIM und FCS.

Ein Teil der Mikroskope ist mit Inkubatoren ausgestattet, die die Mikroskopie lebender Zellen oder Gewebe ermöglichen. Zur Einrichtung gehören auch ein Zellkulturlabor und Computerarbeitsplätze für die Datenanalyse.

Im Jahr 2012 haben 127 Wissenschaftler aus 68 verschiedenen Arbeitsgruppen die Einrichtung genutzt.

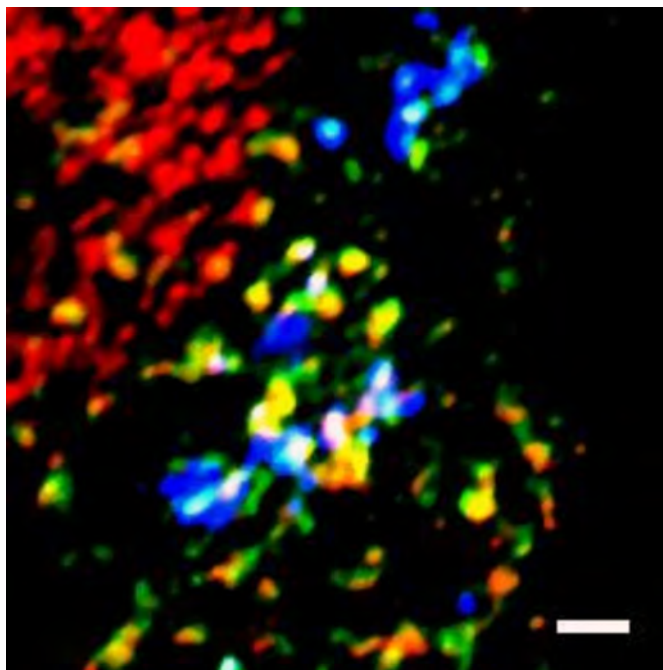


Abb. 1: Infektion mit Herpes-Simplex-Virus. Die Abbildung zeigt eine Zelle mit verschiedenen Stadien der Virusreifung: Viruskapside im Zellkern (rot), zytosolische Viruskapside (gelb) und zytoplasmatische Viren im letzten Reifungsstadium kurz vor dem Verlassen der Zelle (weiß). Aufgenommen am konfokalen Laserscanningmikroskop Olympus FV1000 durch Malte Sandbaumhütter (Institut für Virologie) und Rudolf Bauerfeind (Institut für Zellbiologie). Maßstab entspricht 2 µm.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung für Lasermikroskopie:

Avedillo Diez, I., Zychlinski, D., Coci, E.G., Galla, M., Modlich, U., Dewey, R.A., et al (2011) Development of novel efficient SIN vectors with improved safety features for Wiskott-Aldrich syndrome stem cell based gene therapy. *Mol Pharm* 8: 1525-1537.

Baron, J., Blex, C., Rohrbeck, A., Rachakonda, S.K., Birnbaumer, L., Ahnert-Hilger, G. and Brunk, I. (2013) The alpha-subunit of the trimeric GTPase Go2 regulates axonal growth. *J Neurochem*: DOI: 10.1111/jnc.12123.

Baron, O., Forthmann, B., Lee, Y.W., Terranova, C., Ratzka, A., Stachowiak, E.K., et al (2012) Cooperation of nuclear fibroblast growth factor receptor 1 and Nurr1 offers new interactive mechanism in postmitotic development of mesencephalic dopaminergic neurons. *J Biol Chem* 287: 19827-19840.

Borst, E.M., Kleine-Albers, J., Gabaev, I., Babic, M., Wagner, K., Binz, A., et al (2013) The human cytomegalovirus UL51 protein is essential for viral genome cleavage-packaging and interacts with the terminase subunits pUL56 and pUL89. *J Virol* 87: 1720-1732.

Bosse, J.B., Bauerfeind, R., Popilka, L., Marciniowski, L., Taeglich, M., Jung, C., et al (2012) A beta-herpesvirus with fluorescent capsids to study transport in living cells. *PLoS One* 7: e40585.

Brand, F., Schumacher, S., Kant, S., Menon, M.B., Simon, R., Turgeon, B., et al (2012) The extracellular signal-regulated kinase 3 (mitogen-activated protein kinase 6 [MAPK6])-MAPK-activated protein kinase 5 signaling complex regulates septin function and dendrite morphology. *Mol Cell Biol* 32: 2467-2478.

Buddaseth, S., Gottmann, W., Blasczyk, R. and Huyton, T. (2013) Dysregulation of cell cycle control caused by overexpression of the oncogene pp32r1 (ANP32C) and the Tyr>His mutant pp32r1Y140H. *Biochim Biophys Acta*.

Hodjat, M., Haller, H., Dumler, I. and Kiyan, Y. (2012) Urokinase Receptor Mediates Doxorubicin-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Senescence via Proteasomal Degradation of TRF2. *J Vasc Res* 50: 109-123.

Jungnickel, J., Eckhardt, M., Haastert-Talini, K., Claus, P., Bronzlik, P., Lipkatic-Takacs, E., et al (2012) Polysialyltransferase overexpression in Schwann cells mediates different effects during peripheral nerve regeneration. *Glycobiology* 22: 107-115.

Kirsch, T., Beese, M., Wyss, K., Klinge, U., Haller, H., Haubitz, M. and Fiebeler, A. (2013) Aldosterone modulates endothelial permeability and endothelial nitric oxide synthase activity by rearrangement of the actin cytoskeleton. *Hypertension* 61: 501-508.

Kiyan, Y., Limbourg, A., Kiyan, R., Tkachuk, S., Limbourg, F.P., Ovsianikov, A., et al (2012) Urokinase receptor associates with myocardin to control vascular smooth muscle cells phenotype in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32: 110-122.

Kollecker, I., von Wasielewski, R., Langner, C., Muller, J.A., Spitz-

weg, C., Kreipe, H. and Brabant, G. (2012) Subcellular distribution of the sodium iodide symporter in benign and malignant thyroid tissues. *Thyroid* 22: 529-535.

Kreutzer, M., Seehusen, F., Kreutzer, R., Pringproa, K., Kummerfeld, M., Claus, P., et al (2012) Axonopathy is associated with complex axonal transport defects in a model of multiple sclerosis. *Brain Pathol* 22: 454-471.

May, M., Kolbe, T., Wang, T., Schmidt, G. and Genth, H. (2012) Increased Cell-Matrix Adhesion upon Constitutive Activation of Rho Proteins by Cytotoxic Necrotizing Factors from *E. Coli* and *Y. Pseudotuberculosis*. *J Signal Transduct* 2012: 570183.

Nagel, C.H., Dohner, K., Binz, A., Bauerfeind, R. and Sodeik, B. (2012) Improper tagging of the non-essential small capsid protein VP26 impairs nuclear capsid egress of herpes simplex virus. *PLoS One* 7: e44177.

Napp, L.C., Augustynik, M., Paesler, F., Krishnasamy, K., Woiterski, J., Limbourg, A., et al (2012) Extrinsic Notch ligand Delta-like 1 regulates tip cell selection and vascular branching morphogenesis. *Circ Res* 110: 530-535.

Ratzka, A., Baron, O., Stachowiak, M.K. and Grothe, C. (2012) Fibroblast growth factor 2 regulates dopaminergic neuron development in vivo. *J Neurochem* 122: 94-105.

Sandbaumhüter, M., Dohner, K., Schipke, J., Binz, A., Pohlmann, A., Sodeik, B. and Bauerfeind, R. (2013) Cytosolic herpes simplex virus capsids not only require binding inner tegument protein pUL36 but also pUL37 for active transport prior to secondary envelopment. *Cell Microbiol* 15: 248-269.

Schänzler, M. and Fahlke, C. (2012) Anion transport by the cochlear motor protein prestin. *J Physiol* 590: 259-272.

Schipke, J., Pohlmann, A., Diestel, R., Binz, A., Rudolph, K., Nagel, C.H., et al (2012) The C terminus of the large tegument protein pUL36 contains multiple capsid binding sites that function differently during assembly and cell entry of herpes simplex virus. *J Virol* 86: 3682-3700.

Schleh, C., Rothen-Rutishauser, B.M., Blank, F., Lauenstein, H.D., Nassimi, M., Krug, N., et al (2012) Surfactant Protein D modulates allergen particle uptake and inflammatory response in a human epithelial airway model. *Respir Res* 13: 8.

Singh, A.K., Spiessberger, B., Zheng, W., Xiao, F., Lukowski, R., Wegener, J.W., et al (2012) Neuronal cGMP kinase I is essential for stimulation of duodenal bicarbonate secretion by luminal acid. *FASEB J* 26: 1745-1754.

Skokowa, J., Klimiankou, M., Klimenkova, O., Lan, D., Gupta, K., Hussein, K., et al (2012) Interactions among HCLS1, HAX1 and LEF-1 proteins are essential for G-CSF-triggered granulopoiesis. *Nat Med* 18: 1550-1559.

Vallabhaneni, K.C., Haller, H. and Dumler, I. (2012) Vascular smooth

muscle cells initiate proliferation of mesenchymal stem cells by mitochondrial transfer via tunneling nanotubes. *Stem Cells Dev* 21: 3104-3113.

Winter, N., Kovermann, P. and Fahlke, C. (2012) A point mutation associated with episodic ataxia 6 increases glutamate transporter anion currents. *Brain* 135: 3416-3425.

Xiao, F., Juric, M., Li, J., Riederer, B., Yeruva, S., Singh, A.K., et al (2012) Loss of downregulated in adenoma (DRA) impairs mucosal HCO₃⁻ secretion in murine ileocolonic inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 18: 101-111.

Klinische Forschergruppe 250: Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt

■ **Leiter:** Prof. Dr. Georg Behrens

Tel.: 0511/532-5713 • Email: kfo250@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kfo250.html

Forschungsprofil

Autoimmunerkrankungen zeigen oft einen progredienten Verlauf, ihre Therapien sind nicht selten kostenintensiv und nebenwirkungsreich; die Ätiologien systemischer oder organspezifischer Autoimmunerkrankungen sind nur unvollständig verstanden. Die KFO 250 untersucht Familien mit gehäuften Autoimmunphänomenen, gut dokumentierte Patientenkohorten und Biomaterialien sowie Tiermodelle, um die genetischen und zellulären Mechanismen systemischer und organspezifischer Autoimmunerkrankungen zu entschlüsseln. Die Projekte werden durch die KFO 250 Biobank unterstützt, die systematisch Daten und Proben von Patienten mit Autoimmunerkrankungen sammelt. Für DNA-Sequenzierung, epigenetische Untersuchungen und Lebendzellmikroskopie werden modernste Technologien eingesetzt. Wir entwickeln neue Tiermodelle und suchen nach individuellen Biomarkern für Autoimmunerkrankungen, die sich in der Haut, den Gelenken, der Leber oder anderen Organen manifestieren. Kliniker der MHH sowie der Ludwig-Maximilians-Universität München arbeiten interdisziplinär mit Grundlagenforschern des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung (HZI) und des Instituts für experimentelle und klinische Infektionsforschung (TWINCORE) zusammen, um die Störungen im Immunsystem von Autoimmunpatienten besser zu verstehen. Dadurch wollen wir die Diagnostik von Autoimmunerkrankungen verbessern und neue Angriffspunkte für Medikamente finden. Unsere Aufgabe ist es auch, dem klinisch und wissenschaftlich interessierten Nachwuchs verlässliche Ausbildungs- und Karrierewege zu bieten. Dazu sind die Mitglieder der KFO 250 aktiv in der studentischen Ausbildung und ärztlichen Weiterbildung über Autoimmunerkrankungen involviert. Unser Ziel ist es, die KFO 250 zu einem regional und überregional sichtbaren Partner für die Erforschung und Behandlung von Autoimmunerkrankungen zu machen.

Die KFO 250 wird in ihrer 1. Förderperiode seit Oktober 2010 für drei Jahre von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. Die Begutachtung für die 2. Förderperiode wird im April 2013 stattfinden.

Forschungsprojekte

TP1 Funktion von Autophagie bei Antigenpräsentation und Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

TP2 Klinische, genetische und immunologische Charakterisierung monogener Autoimmunerkrankungen bei Kindern

■ Projektleitung: Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, München

TP3 Immunglobulin-like Transcripts als Risikofaktoren von Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

TP4 Epigenetische Marker zur Quantifizierung von inflammatorischen und regulatorischen T-Zellen in Autoimmunpatienten.

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.), Institut für Infektionsimmunologie, Twincore, Hühn, Jochen (Prof. Dr. rer.nat.), Institut für Experimentelle Immunologie, HZI

TP5 Die Bedeutung follikulärer T-Helferzellen (TFH) bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Immunologie, MHH

TP6 Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis (AD)

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, MHH

TP7 Mikroimmunologische Untersuchung der Autoimmunhepatitis und Identifikation neuer Autoantigene

■ Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Z1 Daten- und Biomaterialienbank zur klinischen Verlaufsdokumentation von Autoimmunpatienten

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

Z2 Zentrales Verwaltungsprojekt

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

Massenspektrometrie - Proteomics

- **Verantwortlich:** Prof. Dr. Andreas Pich
- **Ansprechpartner:** Dr. Bijon Chatterji

Tel.: 0511 / 532-2808 • E-Mail: pich.andreas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/3197.html

Forschungsprofil

Die Core Facility Massenspektrometrie/Proteomics ist ein Service-Labor für alle Arbeitsgruppen der MHH. Es stehen neuste MALDI- (ABI5800) und ESI- (QTRAP,LTQ-Orbitrap-Velos) Massenspektrometer zur Verfügung, die in Hinblick auf Schnelligkeit, Empfindlichkeit und Massengenauigkeit extrem leistungsfähig sind und sich damit exzellent für die Protein- und Proteomanalytik eignen. Hochdruckfähige HPLC- und CE-Systeme werden zur Probenvorbereitung verwendet. Mit dieser Ausstattung können folgenden Analysen durchgeführt werden:

Proteinanalyse

Identifizierung von bekannten und unbekannt Proteinen (Sequenzierung)

Nachweis posttranslatinaler Modifikationen

Proteomics

Proteomanalysen (> 5000 Proteine einer Zelllinie sind darstellbar)

Quantitative Proteomics (SILAC, ICPL-, iTRAQ-Methodik)

targeted Proteomics

Bekannt Proteine und ihre PTMs lassen sich mit selected reaction monitoring-Messungen quantifizieren

Profiling Analysen

Darstellung und Vergleich von Proteinprofilen zur Biomarker-Identifizierung

Analyse von Glykanen und Glykolipiden und Quantifizierung niedermolekularer Substanzen

Im Jahr 2012 wurden insgesamt 140 Projekte gemeinsam mit anderen Arbeitsgruppen bearbeitet für die über 3000 MS-Messungen und LC-MS-Läufe durchgeführt wurden. Neben Identifizierungen von Proteinen, die am häufigsten durchgeführt wurden, konnten posttranslationale Modifikationen, wie Phosphorylierungen und Sumoylierungen nachgewiesen werden. In einer Reihe von Projekten wurden umfangreiche Proteom-Analysen mit der SILAC-Technik durchgeführt um die Einflüsse von miRNAs auf das Proteom ausgewählter Zellen zu ermitteln.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Massenspektrometrie

- (1) Weigoldt M, Meens J, Bange FC, Pich A, Gerlach GF, Goethe R (2012) Proteome profiling of *M. avium* subsp. *paratuberculosis* from cows with clinical Johne's disease reveals selective metabolic adaptation in the natural host. *Microbiology* (accepted December 2012)
- (2) Schwarz J, Proff J, Hävemeier A, Ladwein M, Rottner K, Barlag B, Pich A, Tatge H, Just I, Gerhard R. (2012) Serine-71 phosphorylation of *rac1* modulates downstream signaling. *PLoS One*. 7(9). Doi:10.1371, Epub 2012 Sep 10.
- (3) Debez A, Braun HP, Pich A, Taamalli W, Koyro HW, Abdely C, Huchzermeyer B (2012) Proteomic and physiological responses of the halophyte *Cakile maritima* to moderate salinity at the germinative and vegetative stages. *J Proteomics* 75, 5667-5694
- (4) Hammerschmidt A, Chatterji B, Zeiser J, Schröder A, Genieser HG, Pich A, Kaefer V, Schwede F, Wolter S, Seifert R (2012) Binding of regulatory subunits of cyclic AMP-dependent protein kinase to cyclic SMP Agarose. *PLoS ONE*, 7(7): e39848. doi:10.1371/journal.pone.0039848

(5) Chiaradia E, Avellini L, Tartaglia M, Gaiti A, Just I, Scoppetta F, Czentnar Z and Pich A (2012) Proteomic evaluation of sheep serum proteins. *BMC Veterinary Research*. 8, 66-71

(6) Boetzkes A, Felkel KW, Jochim N, Zeiser J, Just I, and Pich A (2012) LC-MS-based secretome analysis of *Clostridium difficile* strains. *Arch Microbiol*. 194, 675-687

(7) Olling A, Seehase S, Minton NP, Tatge H, Schröter S, Kohlscheen S, Pich A, Just I, Gerhard R (2012) Release of TcdA and TcdB from *Clostridium difficile* cdi 630 is not affected by functional inactivation of the *tcdE* gene. *Microb Pathog* 52, 92-100

Massenspektrometrie - Metabolomics

- **Verantwortlich:** Prof. Dr. Volkhard Kaever
- **Ansprechpartner:** Dr. Heike Burhenne

Tel.: 0511/532-2798 • E-Mail: kaever.volkhard@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/17457.html

Forschungsprofil



Die Research Core Unit Massenspektrometrie - Metabolomics ist eine zentrale Forschungseinrichtung für Arbeitsgruppen der MHH und externe Kooperationspartner. Es stehen neueste Tandem- (z.B. AB Sciex 5500 QTRAP) und Flugzeit- (AB Sciex TripleTOF 5600) Massenspektrometer zur Verfügung. Aus LOM-Mitteln des Instituts für Pharmakologie konnte im Jahr 2012 zudem ein Geräte-"upgrade" (API4000 statt API2000) realisiert werden. Gekoppelt an moderne HPLC-Systeme (z.B. Shimadzu Nexera) sind diese im Hinblick auf analytische Sensitivität und Spezifität extrem leistungsfähig und eignen sich damit exzellent sowohl für die Quantifizierung bekannter niedermolekularer Substanzen als auch für die Identifizierung unbekannter Metabolite.

Es können folgende Analysen durchgeführt werden:

I) Nachweis und Quantifizierung bekannter niedermolekularer Substanzen

(aufgeführt sind Beispiele, siehe zugehörige Publikationen)

Endogene Metabolite:

Nukleoside und Nukleotide (einschließlich Basen-modifizierter Nukleoside)

Zyklische Nukleotide

Zyklische Dinukleotide

Histamin und Histaminmetabolite

Steroide (SteroilDQ Kit, Biocrates, Innsbruck)

Acylcarnitine, Aminosäuren, biogene Amine, Phospho- und Sphingolipide (MetaDisIDQ Kit, Biocrates, Innsbruck)

Non-targeted Analysen

Pharmaka:

Antibiotika

Antimykotika

Antiretrovirale Pharmaka

Immunsuppressiva

Experimentelle Substanzen

II) Identifizierung unbekannter niedermolekularer Metabolite

Hierzu wurden erste eigene Fragmentspektren-Datenbanken mit dem Schwerpunkt "Nukleotide" sowie "Neurotransmitter" erstellt.

Insgesamt wurden im Jahr 2012 über 10.000 Proben von über 40 verschiedenen Einsendern (5 Institute der MHH sowie weitere Kooperationspartner aus Deutschland, Schweiz, Frankreich, Italien, Portugal, Israel, Kolumbien und der USA) analysiert, wobei die Quantifizierung von bekannten Metaboliten im Vordergrund stand. Daneben bestehen wissenschaftliche Kooperationen mit kommerziellen Unternehmen.

Die etablierten Analysen sollen im Jahr 2013 fortgeführt und erweitert werden. Zusätzlich ist der weitere Aufbau von Datenbanken für non-targeted Metabolomics Analysen vorgesehen.

Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Massenspektrometrie - Metabolomics

Beste KY, Burhenne H, Kaever V, Stasch J-P, Seifert R (2012) Nucleotidyl cyclase activity of soluble guanylyl cyclase $\alpha 1\beta 1$. *Biochemistry* 51: 194-204

Hammerschmidt A, Chatterji B, Zeiser J, Schröder A, Genieser H-G, Pich A, Kaever V, Schwede F, Wolter S, Seifert R (2012) Binding of regulatory subunits of cAMP-dependent protein kinase to cCMP agarose. *PLoS One* 7: e39848

Jain R, Behrens A, Kaever V, Kazmierczak BI (2012) Distinct mechanisms allow Type IV pilus assembly in *Pseudomonas aeruginosa* over a broad range of cyclic-di-GMP concentrations. *J Bacteriol* 194: 4285-4294

Beste KY, Burkhardt O, Kaever V (2012) Rapid HPLC-MS/MS method for the simultaneous quantitation of four routinely administered antifungals in human plasma. *Clin Chim Acta* 413: 240-245

Burhenne H, Kielstein JT, Burkhardt O, Kaever V (2012) Quantitative analysis of the antifungal drug anidulafungin by LC-online SPE-MS/MS in human plasma. *Biomed Chromatogr* 26: 681-683

Lorenzen J, Broll M, Kaever V, Burhenne H, Hafer C, Clajus C, Knietsch W, Burkhardt O, Kielstein JT (2012) Pharmacokinetics of ampicillin/sulbactam in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 385-390

Zellsortierung - Sorter-Lab

- **Verantwortlich:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **Ansprechpartner:** Dr. Matthias Ballmaier

Tel.: 0511 / 532-6731,9588 • E-Mail: sorter-lab@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/sorter-lab.html

Forschungsprofil

Die zentrale Forschungseinrichtung Zellsortierung ist ein Servicelabor für alle Forschungsgruppen an der Medizinischen Hochschule Hannover und assoziierten Forschungsverbänden. Zu den Aufgaben zählen die durchflusszytometrische Sortierung von Eukaryoten- und Prokaryotenzellen sowie die Unterstützung bei der Planung und Durchführung durchflusszytometrischer Experimente.

Das Sorterlabor verfügt über drei Hochgeschwindigkeitszellsorter:

FACSAria IIu (Becton-Dickinson)

3 Laser (488 nm, 633 nm, 407 nm), 12 Detektoren (10 Fluoreszenzen)

MoFlo XDP (upgrade) (Beckman-Coulter)

2 Laser (Argon: z.B. 351, 488, 514 nm; Krypton: z.B. 351, 413, 568, 647 nm), 9 Detektoren, (7 Fluoreszenzen)

MoFlo XDP (Beckman-Coulter)

4 Laser (405 nm, 488 nm, 560 nm, 640 nm), 12 Detektoren (10 Fluoreszenzen)

Alle Sorter sind mit mehreren Lasern ausgestattet, die vielfältige Kombinationen von Fluorochromen für die Markierung von Zellen ermöglichen. Es besteht die Option der gleichzeitigen Sortierung von bis zu 4 verschiedenen Zellpopulationen sowie die Möglichkeiten der Sortierung auf Zellkulturplatten (z.B. Klonierungen) oder auf Objektträger. Zwei der Sorter sind jeweils mit einer Aerosolabsaugung ausgestattet, die die Sortierung von infektiösen Zellen der Risikogruppe 2 bzw. gentechnisch veränderte Organismen der Sicherheitsstufe S2 ermöglichen.

Im Jahr 2012 wurden ca. 2400 Zellsortierungen für ca. 100 verschiedene Arbeitsgruppen der MHH durchgeführt. Mit insgesamt 5030 Sortierstunden konnte die geleisteten Servicestunden gegenüber dem Vorjahr um ca. 15% gesteigert werden.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Zellsortierung

Baru AM, Untucht C, Ganesh V, Hesse C, Mayer CT, Sparwasser T (2012) Optimal isolation of functional Foxp3+ induced regulatory T cells using DEREK mice. *PLoS One* 7(9):e44760.

Christgen M, Ballmaier M, Lehmann U, Kreipe H (2012) Detection of putative cancer stem cells of the side population phenotype in human tumor cell cultures. *Methods Mol Biol* 878:201-15.

Damm F, Bunke T, Thol F, Markus B, Wagner K, Göhring G, Schlegelberger B, Heil G, Reuter CW, Püllmann K, Schlenk RF, Döhner K, Heuser M, Krauter J, Döhner H, Ganser A, Morgan MA (2012) Prognostic implications and molecular associations of NADH dehydrogenase subunit 4 (ND4) mutations in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 26(2):289-95.

- Diekmann U, Elsner M, Fiedler J, Thum T, Lenzen S, Naujok O (2012) MicroRNA Target Sites as Genetic Tools to Enhance Promoter-Reporter Specificity for the Purification of Pancreatic Progenitor Cells from Differentiated Embryonic Stem Cells. *Stem Cell Rev.* 2012 Oct 31. [Epub ahead of print]
- Emmrich S, Henke K, Hegermann J, Ochs M, Reinhardt D, Klusmann JH (2012) miRNAs can increase the efficiency of ex vivo platelet generation. *Ann Hematol* 91(11):1673-84.
- Grothusen C, Schuett H, Hillmer A, Lumpe S, Grote K, Ballmaier M, Bleich A, Glage S, Tietge UJ, Luchtefeld M, Schieffer B (2012) Role of suppressor of cytokine signaling-1 in murine atherosclerosis. *PLoS One* 7(12):e51608.
- Haas JD, Ravens S, Düber S, Sandrock I, Oberdörfer L, Kashani E, Chennupati V, Föhse L, Naumann R, Weiss S, Krueger A, Förster R, Prinz I (2012) Development of interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells is restricted to a functional embryonic wave. *Immunity* 37(1):48-59.
- Kensah G, Roa Lara A, Dahlmann J, Zweigerdt R, Schwanke K, Hegermann J, Skvorc D, Gawol A, Azizian A, Wagner S, Maier LS, Krause A, Dräger G, Ochs M, Haverich A, Gruh I, Martin U (2012) Murine and human pluripotent stem cell-derived cardiac bodies form contractile myocardial tissue in vitro. *Eur Heart J.* 2012 Oct 26. [Epub ahead of print]
- Koch L, Deiwick A, Schlie S, Michael S, Gruene M, Coger V, Zychlinski D, Schambach A, Reimers K, Vogt PM, Chichkov B (2012) Skin tissue generation by laser cell printing. *Biotechnol Bioeng.* 109(7):1855-63.
- Koenecke C, Lee CW, Thamm K, Föhse L, Schafferer M, Mittrücker HW, Floess S, Huehn J, Ganser A, Förster R, Prinz I (2012) IFN-production by allogeneic Foxp3+ regulatory T cells is essential for preventing experimental graft-versus-host disease. *J Immunol* 189(6):2890-6.
- Koenecke C, Prinz I, Bubke A, Schreder A, Lee CW, Pabst O, Förster R (2012) Shift of graft-versus-host-disease target organ tropism by dietary vitamin A. *PLoS One* 7(5):e38252.
- Kustikova OS, Schwarzer A, Stahlhut M, Brugman MH, Neumann T, Yang M, Li Z, Schambach A, Heinz N, Gerdes S, Roeder I, Ha TC, Steinemann D, Schlegelberger B, Baum C (2012) Activation of Evi1 inhibits cell cycle progression and differentiation of hematopoietic progenitor cells. *Leukemia* 2012 Dec 5. [Epub ahead of print].
- Lachmann N, Jagielska J, Heckl D, Brenning S, Pfaff N, Maetzig T, Modlich U, Cantz T, Gentner B, Schambach A, Moritz T (2012) MicroRNA-150-regulated vectors allow lymphocyte-sparing transgene expression in hematopoietic gene therapy. *Gene Ther* 19(9):915-24.
- Lindner C, Wahl B, Föhse L, Suerbaum S, Macpherson AJ, Prinz I, Pabst O (2012) Age, microbiota, and T cells shape diverse individual IgA repertoires in the intestine. *J Exp Med* 209(2):365-77.
- Morgan MA, Onono FO, Spielmann HP, Subramanian T, Scherr M, Venturini L, Dallmann I, Ganser A, Reuter CW (2012) Modulation of anthracycline-induced cytotoxicity by targeting the prenylated proteome in myeloid leukemia cells. *J Mol Med (Berl)* 90(2):149-61.
- Moschovakis GL, Bubke A, Dittrich-Breiholz O, Braun A, Prinz I, Kremmer E, Förster R (2012) Deficient CCR7 signaling promotes TH2 polarization and B-cell activation in vivo. *Eur J Immunol* 42(1):48-57.
- Saran N, Pommerencke J, Witzlau K, Regelin M, Krueger A (2012). Extra-thymic physiological T lineage progenitor activity is exclusively confined to cells expressing either CD127, CD90, or high levels of CD117. *PLoS One* 7(2):e30864.
- Skokowa J, Klimiankou M, Klimenkova O, Lan D, Gupta K, Hussein K, Carrizosa E, Kusnetsova I, Li Z, Sustmann C, Ganser A, Zeidler C, Kreipe HH, Burkhardt J, Grosschedl R, Welte K (2012) Interactions among HCLS1, HAX1 and LEF-1 proteins are essential for G-CSF-triggered granulopoiesis. *Nat Med* 18(10):1550-9.
- Stankov MV, Panayotova-Dimitrova D, Leverkus M, Vondran FW, Bauerfeind R, Binz A, Behrens GM (2012) Autophagy inhibition due to thymidine analogues as novel mechanism leading to hepatocyte dysfunction and lipid accumulation. *AIDS* 26(16):1995-2006.
- Stankov MV, Panayotova-Dimitrova D, Leverkus M, Schmidt RE, Behrens GM (2012) Thymidine analogues suppress autophagy and adipogenesis in cultured adipocytes. *Antimicrob Agents Chemother.* Epub 2012 Nov 12.
- Taubert R, Pischke S, Schlue J, Wedemeyer H, Noyan F, Heim A, Lehner F, Barg-Hock H, Klempner J, Olek S, Manns MP, Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E (2012) Enrichment of regulatory T cells in acutely rejected human liver allografts. *Am J Transplant* 12(12):3425-36.
- Zeitvogel J, Dalpke A, Eiz-Vesper B, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Werfel T, Wittmann M (2012) Human primary keratinocytes show restricted ability to up-regulate suppressor of cytokine signaling (SOCS)3 protein compared with autologous macrophages. *J Biol Chem* 287(13):9923-30.

Elektronenmikroskopie

- **Verantwortlich:** Prof. Dr. Ernst Ungewickell / Prof. Dr. Matthias Ochs
- **Ansprechpartner:** Dr. Stephanie Groos / Dr. Jan Hegermann

Tel.: 0511/532-6745, 6741 • E-Mail: hegermann.jan@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/clem.html

Forschungsprofil

Die Zentrale Forschungseinrichtung Elektronenmikroskopie (ZFE EM) bietet breit gefächerte elektronenmikroskopische Methodik. Einblicke ins Innere von Zellen oder auf Oberflächen werden mittels Transmissions- und Raster-Elektronenmikroskopie (TEM / REM) gewährt. Durch Elektronentomographie können einzelne Zellorganellen dreidimensional dargestellt und analysiert werden. Je nach Bedarf kann die konventionell durchgeführte chemische Fixierung von Probenmaterial durch moderne Kryoimmobilisationsverfahren ersetzt werden. Die Kryomethodik erlaubt die nahezu artefaktfreie Konservierung hochdynamischer zellulärer Prozesse innerhalb weniger Millisekunden. Zur bereits im Jahr 2011 etablierten Methode des Hochdruckgefrierens sind im Jahr 2012 die erforderlichen technischen Voraussetzungen zur Betrachtung von vitrifizierten Gefrierschnitten unter Kryobedingungen (Cryo Electron Microscopy of Vitrified Sections, CEMOVIS) angeschafft worden.

Etablierte stereologische Methoden erlauben zudem eine Quantifizierung von Strukturen.

Die ZFE EM ist eingebunden in die Imaging-Plattformen von REBIRTH 2 und dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL).

Im Jahr 2012 haben 45 Arbeitsgruppen die Infrastruktur der ZFE EM genutzt.

Die ZFE EM verfügt über folgende Techniken: Chemische Fixierung, Kryo-Fixierung, Einbettung und Ultradünnschneiden jeweils unter Raumtemperatur und Kryo-Bedingungen, Transmissionselektronenmikroskopie, Rasterelektronenmikroskopie, Elektronentomographie, Quantifizierung durch Stereologie.

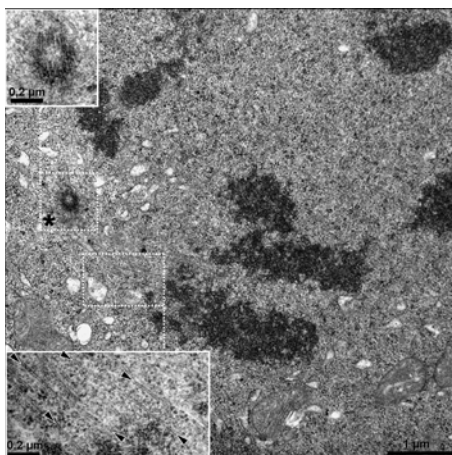


Abb. 1: Teilungsspindel einer Stammzelle. Dunkel kontrastiert sind einzelne Chromosomen sichtbar, die über Mikrotubuli (unteres Inset, Pfeilspitzen) mit einem Centrosom (Stern, oberes Inset) verbunden sind

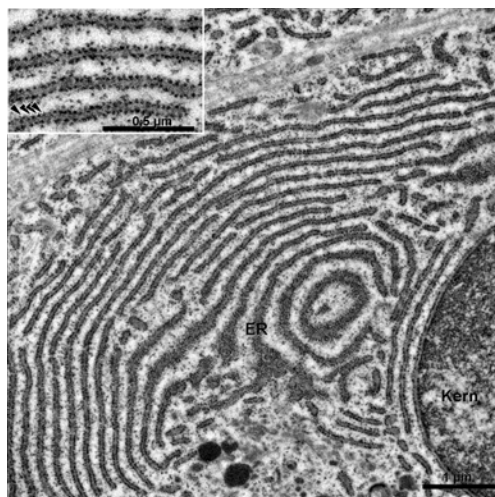


Abb. 2: Ausschnitt aus einer Azinus-Zelle des exokrinen Pankreas (Ratte), Kryopräparation. Am schichtartig um den Kern liegenden rauen Endoplasmatischen Retikulum (ER) sind perlschnurartig aufgereiht die dunkel kontrastierten Ribosomen (Inset, Pfeilspitzen) zu erkennen.

Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Zentrallabor Elektronenmikroskopie:

Kensah G, Roa Lara A, Dahlmann J, Zweigerdt R, Schwanke K, Hegermann J, Skvorc D, Gawol A, Azizian A, Wagner S, Maier LS, Krause A, Dräger G, Ochs M, Haverich A, Gruh I, Martin U. Murine and human pluripotent stem cell-derived cardiac bodies form contractile myocardial tissue in vitro. *Eur Heart J.* 2012 Oct 26

Stankov MV, Panayotova-Dimitrova D, Leverkus M, Vondran FW, Bauerfeind R, Binz A, Behrens GM. Autophagy inhibition due to thymidine analogues as novel mechanism leading to hepatocyte dysfunction and lipid accumulation. *AIDS.* 2012; 26:1995-2006

Nagel CH, Döhner K, Binz A, Bauerfeind R, Sodeik B. Improper tagging of the non-essential small capsid protein VP26 impairs nuclear capsid egress of herpes simplex virus. *PLoS One* 2012;7:e44177

Frenzel E, Korenbaum E, Hegermann J, Ochs M, Koepke J, Koczulla AR, Welte T, Köhnlein T, Janciauskiene S. Does augmentation with alpha-1-antitrypsin affect neutrophil extracellular traps formation? *Int J Biol Sci.* 2012; 8:1023-5

Minol JP, Baraki H, Akhyari P, Bagaev E, Suprunov M, Brandes G, Bara C, Hort W, Hurschler C, Sigler M, Haverich A, Hilfiker A, Lichtenberg A. Tracheal cartilage - evaluating the potential of a novel biomaterial for reconstructive cardiovascular procedures. *J Tissue Eng Regen Med.* 2012; Jul 27. [Epub ahead of print]

Bosse JB, Bauerfeind R, Popilka L, Marcinowski L, Taeglich M, Jung C, Striebinger H, von Einem J, Gaul U, Walther P, Koszinowski UH, Ruzsics Z. A beta-herpesvirus with fluorescent capsids to study transport in living cells. *PLoS One* 2012;7:e40585

Emmrich S, Henke K, Hegermann J, Ochs M, Reinhardt D, Klusmann JH. miRNAs can increase the efficiency of ex vivo platelet genera-

tion. *Ann Hematol.* 2012; 91:1673-84

Weinhold B, Sellmeier M, Schaper W, Blume L, Philippens B, Kats E, Bernard U, Galuska SP, Geyer H, Geyer R, Worthmann K, Schiffer M, Groos S, Gerardy-Schahn R, Münster-Kühnel AK. Deficits in sialylation impair podocyte maturation. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:1319-28

Alten L, Schuster-Gossler K, Beckers A, Groos S, Ulmer B, Hegermann J, Ochs M, Gossler A. Differential regulation of node formation, nodal ciliogenesis and cilia positioning by Noto and Foxj1. *Development* 2012; 139:1276-84

Bioverträglichkeitslabor BioMedimplant

■ **Verantwortlich:** Dr. Anneke Loos

Tel.: 0511/532-8835 • E-Mail: loos.anneke@mh-hannover.de • www.biomedimplant.de

Forschungsprofil

BioMedimplant ist ein akkreditiertes und von der DAkkS (Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH) anerkanntes Prüflabor für Medizinprodukte und bietet als Zentrale Einrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover internen und externen Kunden Dienstleistungen rund um die präklinische biologische Prüfung von Medizinprodukten.

Die Prüfberichte von BioMedimplant werden von den benannten Stellen im Rahmen der Medizinprodukte-Zulassung (CE-Kennzeichnung) anerkannt.

Zur biologischen Evaluation von Medizinprodukten nach ISO 10993 kann BioMedimplant Testungen auf Hämokompatibilität, Genotoxizität, Zytotoxizität, Irritation und Sensibilisierung und die Untersuchung auf lokale Effekte nach Implantation durchführen.

Außerdem werden Untersuchungen zur Bestimmung der antibakteriellen Eigenschaften von Oberflächen und Materialien angeboten.

Neben dem Einsatz internationaler Standardmethoden zur Testung der Bioverträglichkeit werden auch individuell zugeschnittene, neue Verfahren und Prüfsysteme entwickelt.

Zum Service von BioMedimplant gehören außerdem die Beratung zur Prüfstrategie und zu Anforderungen an das Qualitätsmanagement-System (DIN EN ISO 9001 und 17025) sowie Risikomanagement und die Bewertung von biologischen Prüfungen (Gutachten).

Zukünftige Schwerpunkte liegen in der Entwicklung von präklinischen biologischen Testungen zur Beurteilung der Toxizität von Nanopartikeln und Tissue-Engineerten Materialien.

Prüfmethoden von BioMedimplant

- Irritation und Sensibilisierung (ISO 10993-10): In vitro Hautirritationstest mit humanem 3 D-Hautmodell nach OECD439, Local Lymph Node Assay (Maus)
- Genotoxizität (ISO 10993-3): Prüfung des genotoxischen Potentials mittels Gen-Mutations-Assay (HPRT – Test)
- Hämokompatibilität (ISO 10993-4): Prüfung auf Hämolyse
- Zytotoxizität (ISO 10993-5): In vitro Untersuchungen auf Veränderungen der Zellmorphologie, Vitalität, Proliferation, Nekrose und Apoptose
- Histopathologie (ISO 10993-6): Bestimmung der lokalen Effekte nach Implantation: Herstellung von Organpräparaten inkl. Methacrylat-Einbettung, Anfertigung von Dünnschnitten (5 µm) oder Dünnschliffen (15-20 µm), histologische und immunhistologische Färbungen
- Endotoxinbestimmung (ISO 10993-11): LAL-Test
- Mikrobiologie: Untersuchungen der antibakteriellen Aktivität von Materialien mit pathogenen Mikroorganismen mittels Agar-Diffusions- / Hemmhofstest (modifiziert nach ISO 58940-3), Adhäsionstests (modifiziert nach ISO 22196 /ASTM E2180-01) und einem mikrobiellen Proliferationstest

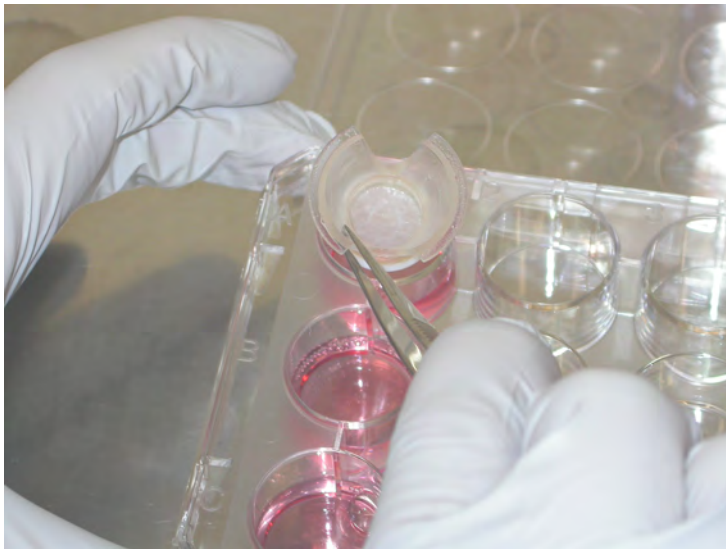


Abb. 1: 3D Hautmodell zur Testung der in vitro Irritation.

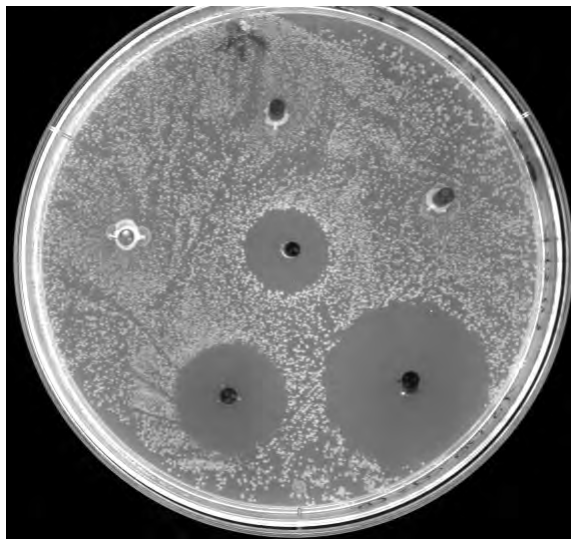


Abb. 2: Hemmhofertest zur Untersuchung der Freisetzung von antibakteriellen Substanzen.

Transcriptomics

■ **Verantwortlich:** Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

Tel.: 0511/532-5814 • E-Mail: dittrich.oliver@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/Transcriptomics.html

Forschungsprofil



Neugründung der Zentralen Forschungseinrichtung Transcriptomics an der Medizinischen Hochschule Hannover

Seit Januar 2012 steht die Research Core Unit Transcriptomics (RCUT) allen Kliniken und Instituten der MHH zur Durchführung Microarray-basierter Transkriptomanalytik offen. Ausgehend von 11-jähriger Forschungstätigkeit im Zentralprojekt des ehemaligen SFB566, verfügen die beteiligten MitarbeiterInnen über eine breite Erfahrung rund um Planung, methodische Durchführung, Auswertung und Veröffentlichung von mRNA-Expressionsstudien.

Was sind Transkriptomanalysen?

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

Welcher Service wird durch RCUT derzeit angeboten?

Der angebotene Service reicht von der Qualitätskontrolle eingereicherter RNA-Proben bis hin zur Übergabe qualitätskontrollierter, prozessierter Microarray-Daten in einem standardisierten, Excel-basierten Ausgabeformat. Dieses Format wird in Manuals detailliert beschrieben und kontinuierlich weiterentwickelt.

Einer der Schwerpunkte der Einrichtung zielt darauf ab, die Komplexität von Microarray-Daten zu reduzieren, um auch Nutzern ohne dezidierte Vorkenntnisse einen intuitiven Zugang zu Stärke und Umfang transkriptomweiter Veränderungen zu ermöglichen. Nur ein solcher „erster Eindruck“ schafft die Voraussetzung, weiterführende Entscheidungen zur betreffenden Studie sinnvoll und effizient treffen zu können.

Entscheidungen zu einer laufenden Microarray-Studie sind nicht nur zum Zeitpunkt der ersten Datendurchsicht zu treffen. Vielmehr gibt es innerhalb aller Arbeitsprozess-Schritte, von der Studienplanung bis hin zur Verarbeitung der Daten in Publikationen, eine enorme Bandbreite an alternativen Optionen unter denen jeweils ausgewählt werden kann und muss. Hier bringen die RCUT-MitarbeiterInnen ihre Erfahrung ein, um beratend an einer möglichst effizienten Ausschöpfung des Informationsgehaltes erzeugter Daten mitzuwirken.

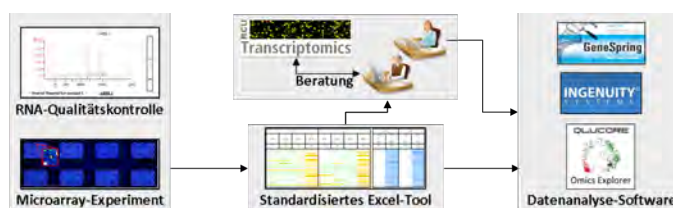


Abb. 2: Kernaufgaben der Research Core Unit Transcriptomics (RCUT): Neben der RNA-Qualitätskontrolle und der methodischen Durchführung von Microarray-Studien liegt ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit von RCUT darin, Beratung zu Studienplanung und finaler Datenauswertung anzubieten. Ab Frühjahr 2013 wird ein neues Release des von RCUT entwickelten Excel-Tools verfügbar sein. Reservierbare Nutzeraccounts für drei umfangreiche Datenanalyse-Programme werden ebenfalls in Kürze durch RCUT eingerichtet werden.

Welche Erweiterungen des Service sind für 2013 geplant?

Neues Release des Excel-basierten Auswerte-Tools:

Nachdem im Jahr 2012 die Grundlagen für eine aktualisierte Version des RCUT-Datenauswerte-Tools erarbeitet wurden, wird das neue Release ab Frühjahr 2013 verfügbar sein. Im Vergleich zur Vorgängerversion kann eine deutlich erhöhte Anzahl an Datensätzen (Einzelproben) verarbeitet werden. Das neue Tool besitzt umfangreiche Auswahloptionen, um neben den eigentlichen Messwerten Zusatzinformationen zu visualisieren (z.B. Gen-Annotationen, Qualitätsparameter, ...). Verhältniswerte zu vergleichender Proben (Ratios) können flexibel berechnet, formatiert und angeordnet werden. Weiterhin lassen sich komplexe Filterungen anhand selbst festgelegter Schwellenwerte durchführen und die Ergebnisse als farbkodierte Heatmap exportieren.

Bereitstellung von kommerzieller Datenauswerte-Software:

Neben dem oben beschriebenen Excel-Tool sind für eine tiefgehende inhaltliche Datenanalyse Programme mit weiterführenden Auswertefunktionalitäten erforderlich. Nach umfangreicher Testung wurde entschieden, für 2013 jeweils Einzelaccounts der drei Programme GeneSpring, Ingenuity Pathway Analysis und QluCore Omics Explorer anzuschaffen und MHH-MitarbeiterInnen Buchung und Nutzung dieser Programme über eine Online-Reservierung zu ermöglichen.

Etablierung von Deep-Sequencing-Applikationen zur Transkriptomanalyse:

Es ist geplant, die methodischen Grundlagen zur Realisierung von Deep-Sequencing Studien zu etablieren. Hierfür werden die Probenvorbereitung (Generierung von Nukleinsäure-Bibliotheken) und die finale Datenauswertung im RCUT-Labor an der MHH erfolgen und die Sequenzierungsprozesse vorerst ausgelagert werden.

Hinzuziehung der Affymetrix Microarray-Plattform:

Für Nutzer, die bereits auf der Affymetrix-Plattform begonnene Studien vervollständigen möchten oder die an der transkriptomweiten Erfassung der Gesamtheit aller bekannter Splice-Varianten im humanen System interessiert sind, wird in 2013 Probenprozessierung und Datenauswertung für die Affymetrix-Plattform im RCUT-Labor etabliert werden.

Etablierung von kleinen nutzerdefinierten Microarrays, die eine kostengünstige Erfassung von 4000 Transkripten ermöglichen:

In Zusammenarbeit mit einer Biotech-Firma wird derzeit an der Entwicklung von Microarrays gearbeitet, die eine zuverlässige mRNA-Expressionsanalyse für 4000 nutzerdefinierte Transkripte erlauben. Ziel ist, für Kosten von ca. 50€ pro Einzelprobe Untersuchungen für ausgewählte Gengruppen zu ermöglichen. Unter der Limitation, dass so nicht das gesamte Transkriptom, sondern nur die jeweils festgelegte Gruppe an Transkripten messbar ist, lässt sich hierdurch ein preisgünstiges Screening einer hohen Anzahl biologischer Proben realisieren, was unter Verwendung transkriptomweiter Microarrays (bei derzeitigen Kosten von 293€ pro Einzelprobe) sehr kostenintensiv ausfällt.

Aufbau einer mRNA-Expressionsdatenbank:

Als sehr informativ hat sich das über die Jahre angewachsene Datenarchiv heraus gestellt, das derzeit knapp 4000 Microarray-Hybridisierungen umfasst. Ein Teil dieser Daten soll über eine nutzerfreundliche Datenbank abrufbar gemacht werden. Damit ergeben sich umfangreiche neue Möglichkeiten, bei der Auswertung eigener Datensätze zusätzliche, auf der gleichen Plattform generierte Daten mit einzubeziehen (sofern diese vom jeweiligen Eigentümer freigegeben - bzw. bereits publiziert sind).

Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Transcriptomics

Bala K, Bosco R, Gramolelli S, Haas DA, Kati S, Pietrek M, Hävemeier A, Yakushko Y, Singh VV, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Schulz TF. Kaposi's Sarcoma Herpesvirus K15 Protein Contributes to Virus-Induced Angiogenesis by Recruiting PLCgamma1 and Activating NFAT1-dependent RCAN1 Expression. *PLoS Pathog*; 2012;8(9):e1002927

Hansen B, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Windheim M. Regulation of NF-kappaB-dependent gene expression by ligand-induced endocytosis of the interleukin-1 receptor. *Cell Signal*; 2013;25(1):214-228

Li H, Wittwer T, Weber A, Schneider H, Moreno R, Maine GN, Kracht M, Schmitz ML, Burstein E. Regulation of NF-kappaB activity by competition between RelA acetylation and ubiquitination. *Oncogene*; 2012;31(5):611-623

Rehren F, Ritter B, Dittrich-Breiholz O, Henke A, Lam E, Kati S, Kracht M, Heim A. Induction of a broad spectrum of inflammation-related genes by Coxsackievirus B3 requires Interleukin-1 signaling. *Med Microbiol Immunol*; 2013;202(1):11-23

Zeitvogel J, Dalpke A, Eiz-Vesper B, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Werfel T, Wittmann M. Human primary keratinocytes show restricted ability to up-regulate suppressor of cytokine signaling (SOCS)3 protein compared with autologous macrophages. *J Biol Chem*; 2012;287(13):9923-9930

Ziesche E, Kettner-Buhrow D, Weber A, Wittwer T, Jurida L, Soelch J, Müller H, Newel D, Kronich P, Schneider H, Dittrich-Breiholz O, Bhaskara S, Hiebert SW, Hottiger MO, Li H, Burstein E, Schmitz ML, Kracht M. The coactivator role of histone deacetylase 3 in IL-1-signaling involves deacetylation of p65 NF-kappaB. *Nucleic Acids Res*; 2013;41(1):90-109

Biobank

■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Illig

Tel.: 0511/532-7856 • E-Mail: illig.thomas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/25209.html

Forschungsprofil

Viele komplexe Erkrankungen (Volkserkrankungen) nehmen in den industrialisierten Ländern stark zu und bedeuten eine große Belastung für die Kosten des Gesundheitswesens. Das exakte Verständnis der molekularen Mechanismen komplexer Erkrankungen ist daher entscheidend für die Entwicklung effektiver Diagnostik- und Behandlungsstrategien. Forschungsschwerpunkte der Biobank der MHH (Hannover Unified Biobank = HUB) sind molekulare Analysen bei komplexen Erkrankungen (allergische Erkrankungen wie Asthma oder das Atopische Ekzem, kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolische Erkrankungen wie Typ 2 Diabetes und Adipositas, neurologische Erkrankungen, Nierenerkrankungen) und deren Risikofaktoren. Die HUB greift dabei auf -Omics Daten (Genomics, Transcriptomics, Epigenomics, Metabolomics) in Patientenkollektiven und epidemiologischen Studien zurück. Im Fokus liegen dabei genetische Assoziationsstudien in humanen Populationen, um das Verständnis molekularen Mechanismen, die komplexen Erkrankungen vorausgehen oder durch diese verändert werden zu verbessern. In den letzten Jahren haben sich große internationale Genetik-Meta-Analyse-Konsortien zusammengeschlossen, um neue DNA Varianten für komplexe Erkrankungen zu identifizieren und deren Rolle für die Entstehung, Diagnostik und Therapie der Erkrankung zu beschreiben. Teammitglieder der HUB sind an mehreren dieser Konsortien beteiligt und tragen entscheidend dazu bei, neue Genvarianten für komplexe Erkrankungen zu identifizieren und deren funktioneller Bedeutung aufzuklären.

Ein weiterer Schwerpunkt der Biobank ist die Publikation von Stoffwechselveränderungen bei Volkserkrankungen und die Identifizierung von frühen molekularen Markern durch metabolomische Methoden. Zusätzlich wurden verschiedene Fragestellungen zur Stabilität von Metabolitenmarkern getestet und publiziert.

1. Stabilität der Marker in der Tages- oder Jahresrhythmik.
2. Veränderungen der Metabolitenmarker im Alter.
3. Messung der Stärke der Metabolitenkonzentrationsunterschiede zwischen Nüchtern- und Nicht-Nüchtern Proben.
4. Stärke der Metabolitenkonzentrationsunterschiede zwischen Plasma- und Serumproben.
5. Stärke der Metabolitenkonzentrationsunterschiede zwischen Männern und Frauen.

Diese Analysen geben einen wichtigen Einblick über die Aussagekraft von unterschiedlichen Metabolitenkonzentration für verschiedene Erkrankungen. Ziel ist es nun diese Art der Untersuchungen auf Patientenkollektive der MHH anzuwenden. Die Biobank kooperiert eng mit dem Helmholtz Zentrum München, sowie zahlreichen nationalen und internationalen Forschungsgruppen.

Forschungsprojekte

Novel biomarkers for pre-diabetes identified by metabolomics

Introduction

Type 2 diabetes (T2D) is defined by increased blood glucose levels due to pancreatic β -cell dysfunction and insulin resistance without evidence for specific causes, such as autoimmune destruction of pancreatic β -cells. A state of pre-diabetes (i.e., impaired fasting glucose (IFG) and/or impaired glucose tolerance (IGT)) with only slightly elevated blood glucose levels may precede T2D for years. The development of diabetes in pre-diabetic individuals can be prevented

or delayed by dietary changes and increased physical activity. However, no specific biomarkers that enable prevention have been reported. Metabolomics studies allow metabolites involved in disease mechanisms to be discovered by monitoring metabolite level changes in predisposed individuals compared with healthy ones. Altered metabolite levels may serve as diagnostic biomarkers and enable preventive action. Previous cross-sectional metabolomics studies of T2D were either based on small sample sizes or did not consider the influence of common risk factors of T2D. Here, using various comprehensive large-scale approaches, we measured metabolite concentration profiles in the population-based Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) baseline (survey 4 (S4)) and follow-up (F4) studies. The results of these cross-sectional and prospective studies allowed us to (i) reliably identify candidate biomarkers of pre-diabetes and (ii) build metabolite-protein networks to understand diabetes-related metabolic pathways.

Study participants:

Individuals with known T2D were identified by physician-validated self-reporting and excluded from our analysis, to avoid potential influence from anti-diabetic medication with non-fasting participants and individuals with missing values. Based on both fasting and 2-h glucose values (i.e., 2 h post oral 75 g glucose load), individuals were defined according to the WHO diagnostic criteria to have normal glucose tolerance (NGT), isolated IFG (i-IFG), IGT or newly diagnosed T2D (dT2D). The sample sets include 91 dT2D patients and 1206 individuals with non-T2D, including 866 participants with NGT, 102 with i-IFG and 238 with IGT, in the cross-sectional KORA S4. Of the 1010 individuals in a fasting state who participated at baseline and follow-up surveys, 876 of them were non-diabetic at baseline. Out of these, about 10% developed T2D (i.e., 91 incident T2D) from the 641 individuals with NGT at baseline, 18% developed IGT (i.e., 118 incident IGT) 7 years later.

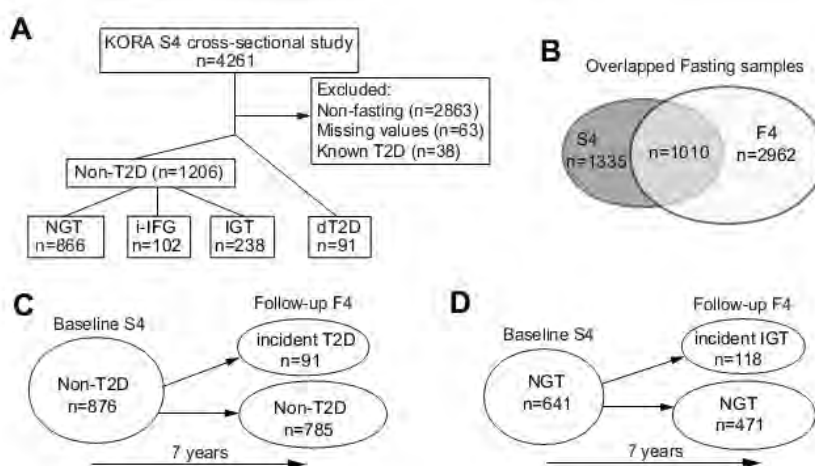


Abb. 1: Population description. Metabolomics screens in the KORA cohort, at baseline S4 (A), overlapped between S4 and F4 (B) and prospective (C, D). Participant numbers are shown. Normal glucose tolerance (NGT), isolated impaired fasting glucose (i-IFG), impaired glucose tolerance (IGT), type 2 diabetes mellitus (T2D) and newly diagnosed T2D (dT2D). Non-T2D individuals include NGT, i-IFG and IGT participants.

Identification of novel pre-diabetes metabolites distinct from known T2D risk indicators:

To identify metabolites with altered concentrations between the individuals with NGT, i-IFG, IGT and dT2D, we first examined five pairwise comparisons (i-IFG, IGT and dT2D versus NGT, as well as dT2D versus either i-IFG or IGT) in the cross-sectional KORA S4. Based on multivariate logistic regression analysis, 26 metabolite concentrations differed significantly (P -values $< 3.6 \times 10^{-4}$) between two groups in at least one of the five comparisons. These associations were independent of age, sex, body mass index (BMI), physical activity, alcohol intake, smoking, systolic blood pressure

(BP) and HDL cholesterol (model 1). As expected, the level of total hexose H1, which is mainly represented by glucose (Pearson's correlation coefficient value r between H1 and fasting glucose reached 0.85), was significantly different in all five comparisons. The significantly changed metabolite panel differed from NGT to i-IFG or to IGT. Most of the significantly altered metabolite concentrations were found between individuals with dT2D and IGT as compared with NGT.

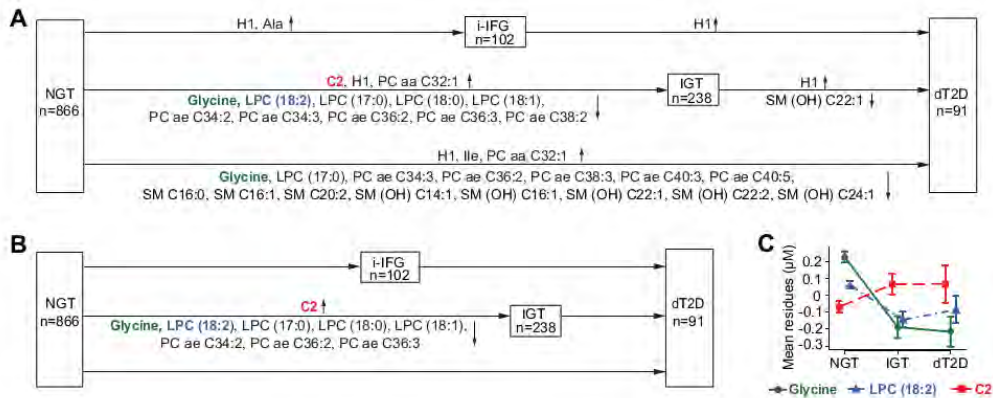


Abb. 2: Differences in metabolite concentrations from cross-sectional analysis of KORA S4. Plots (A, B) show the names of metabolites with significantly different concentrations in multivariate logistic regression analyses (after the Bonferroni correction for multiple testing with $P < 3.6 \times 10^{-4}$) in the five pairwise comparisons of model 1 and model 2. Plot (C) shows the average residues of the concentrations with standard errors of the three metabolites (glycine, LPC (18:2) and acetylcarnitine C2) for the NGT, IGT and dT2D groups. Plot (A) shows the results with adjustment for model 1 (age, sex, BMI, physical activity, alcohol intake, smoking, systolic BP and HDL cholesterol), whereas plots (B, C) have additional adjustments for HbA1c, fasting glucose and fasting insulin (model 2). Residuals were calculated from linear regression model (formula: T2D status ~ metabolite concentration + model 2).

Predict risks of IGT and T2D:

To investigate the predictive value for IGT and T2D of the three identified metabolites, we examined the associations between baseline metabolite concentrations and incident IGT and T2D using the prospective KORA S4 → F4 cohort. We compared baseline metabolite concentrations in 118 incident IGT individuals with 471 NGT control individuals. We found that glycine and lyso-phosphatidyl-choline (LPC 18:2), but not acetylcarnitine C2 (C2), were significantly different at the 5% level in both adjusted model 1 and model 2. Significant differences were additionally observed for glycine and LPC (18:2), but not for C2, at baseline concentrations between the 91 incident T2D individuals and 785 participants who remained diabetes free (non-T2D). Each standard deviation (s.d.) increment of the combinations of the three metabolites was associated with a 33% decreased risk of future diabetes (OR=0.39 (0.21-0.71), $P=0.0002$). Individuals in the fourth quartile of the combined metabolite concentrations had a three-fold lower chance of developing diabetes (OR=0.33 (0.21-0.52), $P=1.8 \times 10^{-5}$), compared with those whose serum levels were in the first quartile (i.e., combination of glycine, LPC (18:2) and C2), indicating a protective effect from higher concentrations of glycine and LPC (18:2) combined with a lower concentration of C2. With the full adjusted model 2, consistent results were obtained for LPC (18:2) but not for glycine. When the three metabolites were added to the fully adjusted model 2, the area under the receiver-operating-characteristic curves (AUC) increased 2.6% ($P=0.015$) and 1% ($P=0.058$) for IGT and T2D, respectively. Thus, this provides an improved prediction of IGT and T2D as compared with T2D risk indicators.

Replication in the cross-sectional EPIC-Potsdam cohort:

Metabolomics data from serum samples of a randomly drawn EPIC-Potsdam subcohort ($n=2500$) were used for replication. Glycine (OR=0.60 (0.47-0.77), $P=7.4 \times 10^{-5}$) and LPC (18:2) (OR=0.79 (0.63-0.98), $P=0.037$) were re-

pllicated when 133 T2D patients were compared with 1253 individuals with NGT at baseline. However, acetylcarnitine C2 (OR=0.98 (0.81-1.19), P=0.858) could not be replicated when T2D patients were compared with NGT individuals, since the IGT participants were not available in the data set. The absolute levels of these three metabolites were in a similar range, with only slight differences that were due probably to the differences of the two cohorts or to potential batch effects of metabolomics measurements. Thus, these data therefore provide an independent validation of the metabolomics study.

Metabolite-protein interaction networks confirmed by transcription levels:

To investigate the underlying molecular mechanism for the three identified IGT metabolites, we studied their associations with T2D-related genes by analyzing protein-metabolite interaction networks. In all, 7 out of the 46 known T2D-related genes (PPARG, TCF7L2, HNF1A, GCK, IGF1, IRS1 and IDE) were linked to these metabolites through related enzymes or proteins. To validate the networks, the links between metabolites, enzymes, pathway-related proteins and T2D-related genes were manually checked for biochemical relevance and classified into four groups: signaling regulation, transcription, physical interaction and the same pathway.

Gene expression analysis in whole-blood samples of participants from the KORA S4 revealed significant variations (P-values ranging from 9.4×10^{-3} to 1.1×10^{-6}) of transcript levels of four enzymes, namely, carnitine/acylcarnitine translocase (CAC), carnitine acetyltransferase (CrAT), 5-aminolevulinate synthase 1 (ALAS-H) and cytosolic phospholipase A2 (cPLA2), which are known to be strongly associated with the levels of the three metabolites. The clear relationship between changes in metabolites and transcription levels of associated enzymes strongly suggests that these metabolites are functionally associated with T2D genes in established pathways.

Limitations:

While our metabolite profiles provide a snapshot of human metabolism, more detailed metabolic profile follow-ups, with longer time spans and more time points, are necessary to further evaluate the development of the novel biomarkers. Moreover, the influence from long-term dietary habits should not be ignored, even though we used only serum from fasting individuals. Furthermore, additional tissue samples (e.g., muscle and adipocytes) and experimental approaches are needed to characterize the causal pathways in detail.

Conclusions:

Three novel metabolites, glycine, LPC (18:2) and C2, were identified as pre-diabetes-specific markers. Their changes might precede other branched-chain and aromatic amino acids markers in the progression of T2D. Combined levels of glycine, LPC (18:2) and C2 can predict risk not only for IGT but also for T2D. Targeting the pathways that involve these newly proposed potential biomarkers would help to take preventive steps against T2D at an earlier stage.

■ Projektleitung: Prof. Dr. Thomas Illig; Kooperationspartner: Wang-Sattler, Rui (Dr.), Helmholtz Zentrum München; Adamski, Jerzy (Prof.), Helmholtz Zentrum München; Pischon, Tobias (Prof.), Max-Delbrück Zentrum Berlin; Boeing Heiner (Prof.) Deutsches Inst. für Ernährungsforschung, Potsdam, Herder, Christian (PD), Deutsches Diabetes Zentrum Düsseldorf; Förderung: MHH

Originalpublikationen

Altmaier E, Emery RT, Krumsiek J, Lacruz ME, Lukaschek K, Hafner S, Kastenmuller G, Romisch-Margl W, Prehn C, Mohnhey RP, Evans AM, Milburn MV, Illig T, Adamski J, Theis F, Suhre K, Ladwig KH. Metabolomic profiles in individuals with negative affectivity and social inhibition: A population-based study of Type D personality. *Psychoneuroendocrinology*; 2012;DOI: 10.1016/j.psypneuen.2012.11.014

Arnold M, Hartsperger ML, Baurecht H, Rodriguez E, Wachinger B, Franke A, Kabesch M, Winkelmann J, Pfeufer A, Romanos M, Illig T, Mewes HW, Stümpflen V, Weidinger S. Network-based SNP meta-analysis identifies joint and disjoint genetic features across common human diseases. *BMC Genomics*; 2012;13(1):490

Asselbergs FW, Guo Y, van Iperen EP, Sivapalaratnam S, Tragante V, Lanktree MB, Lange LA, Almqquera B, Appelman YE, Barnard J, Baumert J, Beitelshes AL, Bhangale TR, Chen YD, Gaunt TR,

Gong Y, Hopewell JC, Johnson T, Kleber ME, Langae TY, Li M, Li YR, Liu K, McDonough CW, Meijs MF, Middelberg RP, Musunuru K, Nelson CP, O'Connell JR, Padmanabhan S, Pankow JS, Pankratz N, Rafelt S, Rajagopalan R, Romaine SP, Schork NJ, Shaffer J, Shen H, Smith EN, Tischfield SE, van der Most PJ, van Vliet-Ostapchouk JV, Verweij N, Volcik KA, Zhang L, Bailey KR, Bailey KM, Bauer F, Boer JM, Braund PS, Burt A, Burton PR, Buxbaum SG, Chen W, Cooper-Dehoff RM, Cupples LA, Dejong JS, Delles C, Duggan D, Fornage M, Furlong CE, Glazer N, Gums JG, Hastie C, Holmes MV, Illig T, Kirkland SA, Kimvaki M, Klein R, Klein BE, Kooperberg C, Kottke-Marchant K, Kumari M, Lacroix AZ, Mallela L, Murugesan G, Ordovas J, Ouwehand WH, Post WS, Saxena R, Scharnagl H, Schreiner PJ, Shah T, Shields DC, Shimbo D, Srinivasan SR, Stolk RP, Swerdlow DI, Taylor HA Jr, Topol EJ, Toskala E, van Pelt JL, van Setten J, Yusuf S, Whittaker JC, Zwinderman AH, LifeLines Cohort Study, Anand SS, Balmforth AJ, Berenson GS, Bezzina CR, Boehm BO, Boerwinkle E, Casas JP, Caulfield MJ, Clarke R, Connell JM, Cruickshanks KJ, Davidson KW, Day IN, de Bakker PI, Doevendans PA, Dominiczak AF, Hall AS, Hartman CA, Hengstenberg C, Hillege HL, Hofker MH, Humphries SE, Jarvik GP, Johnson JA, Kaess BM, Kathiresan S, Koenig W, Lawlor DA, Marz W, Melander O, Mitchell BD, Montgomery GW, Munroe PB, Murray SS, Newhouse SJ, Noland-Moret NC, Poulter N, Psaty B, Redline S, Rich SS, Rotter JJ, Schunkert H, Sever P, Shuldiner AR, Silverstein RL, Stanton A, Thorand B, Trip MD, Tsai MY, van der Harst P, van der Schoot E, van der Schouw YT, Verschuren WM, Watkins H, Wilde AA, Wolffenbuttel BH, Whitfield JB, Hovingh GK, Ballantyne CM, Wijmenga C, Reilly MP, Martin NG, Wilson JG, Rader DJ, Samani NJ, Reiner AP, Hegele RA, Kastelein JJ, Hingorani AD, Talmud PJ, Hakonarson H, Elbers CC, Keating BJ, Drenos F. Large-Scale Gene-Centric Meta-analysis across 32 Studies Identifies Multiple Lipid Loci. *Am J Hum Genet*; 2012;91(5):823-838

Bauer M, Gräbsch C, Schlink U, Klopp N, Illig T, Krämer U, von Berg A, Schaaf B, Borte M, Heinrich J, Herbarth O, Lehmann I, Röder S, for the LISAPlus Study Group. Genetic association between obstructive bronchitis and enzymes of oxidative stress. *Metabolism*; 2012;61(12):1771-1779

Boraska V, Day-Williams A, Franklin CS, Elliott KS, Panoutsopoulou K, Tachmazidou I, Albrecht E, Bandinelli S, Beilin LJ, Bochud M, Cadby G, Ernst F, Evans DM, Hayward C, Hicks AA, Huffman J, Huth C, James AL, Klopp N, Kolcic I, Kutalik Z, Lawlor DA, Musk AW, Pehlic M, Pennell CE, Perry JR, Peters A, Polasek O, St Pourcain B, Ring SM, Salvi E, Schipf S, Staessen JA, Teumer A, Timpson N, Vitart V, Warrington NM, Yaghoobkar H, Zemanik T, Zgaga L, An P, Anttila V, Borecki IB, Holmen J, Ntalla I, Palotie A, Pietiläinen KH, Wedenoja J, Winsvold BS, Dedoussis GV, Kaprio J, Province MA, Zwart JA, Burnier M, Campbell H, Cusi D, Smith GD, Frayling TM, Gieger C, Palmer LJ, Pramstaller PP, Rudan I, Volzke H, Wichmann HE, Wright AF, Zeggini E. Genome-wide association study to identify common variants associated with brachial circumference: a meta-analysis of 14 cohorts. *PLoS One*; 2012;7(3):e31369

Boraska V, Jeronic A, Colonna V, Southam L, Nyholt DR, Rayner NW, Perry JR, Toniolo D, Albrecht E, Ang W, Bandinelli S, Barbalic M, Barroso I, Beckmann JS, Biffar R, Boomsma D, Campbell H, Corre T, Erdmann J, Esko T, Fischer K, Franceschini N, Frayling TM,

Giroto G, Gonzalez JR, Harris TB, Heath AC, Heid IM, Hoffmann W, Hofman A, Horikoshi M, Zhao JH, Jackson AU, Hottenga JJ, Julia A, Kahonen M, Khaw KT, Kiemeny LA, Klopp N, Kutalik Z, Lagou V, Launer LJ, Lehtimäki T, Lemire M, Lokki ML, Loley C, Luan J, Mangino M, Mateo Leach I, Medland SE, Mihailov E, Montgomery GW, Navis G, Newnham J, Nieminen MS, Palotie A, Panoutsopoulou K, Peters A, Pirastu N, Polasek O, Rehnstrom K, Ripatti S, Ritchie GR, Rivadeneira F, Robino A, Samani NJ, Shin SY, Sinisalo J, Smit JH, Soranzo N, Stolk L, Swinkels DW, Tanaka T, Teumer A, Tonjes A, Traglia M, Tuomilehto J, Valsesia A, van Gilst WH, van Meurs JB, Smith AV, Viikari J, Vink JM, Waeber G, Warrington NM, Widen E, Willemsen G, Wright AF, Zanke BW, Zgaga L, Wellcome Trust Case Control Consortium, Boehnke M, d'Adamo AP, de Geus E, Demerath EW, den Heijer M, Eriksson JG, Ferrucci L, Gieger C, Gudnason V, Hayward C, Hengstenberg C, Hudson TJ, Jarvelin MR, Kogevinas M, Loos RJ, Martin NG, Metspalu A, Pennell CE, Penninx BW, Perola M, Raitakari O, Salomaa V, Schreiber S, Schunkert H, Spector TD, Stumvoll M, Uitterlinden AG, Ulivi S, van der Harst P, Vollenweider P, Volzke H, Wareham NJ, Wichmann HE, Wilson JF, Rudan I, Xue Y, Zeggini E. Genome-wide meta-analysis of common variant differences between men and women. *Hum Mol Genet*; 2012;21(21):4805-4815

Breitfeld J, Tönjes A, Böttcher Y, Schleinitz D, Wiele N, Marzi C, Brockhaus C, Rathmann W, Huth C, Grallert H, Illig T, Blüher M, Kovacs P, Stumvoll M. Genetic variation in the vaspin gene affects circulating serum vaspin concentrations. *Int J Obes (Lond)*; 2012;DOI: 10.1038/ijo.2012.133

Chasman DI, Fuchsberger C, Pattaro C, Teumer A, Boger CA, Endlich K, Olden M, Chen MH, Tin A, Taliun D, Li M, Gao X, Gorski M, Yang Q, Hundertmark C, Foster MC, O'Seaghdha CM, Glazer N, Isaacs A, Liu CT, Smith AV, O'Connell JR, Struchalin M, Tanaka T, Li G, Johnson AD, Gierman HJ, Feitosa MF, Hwang SJ, Atkinson EJ, Lohman K, Cornelis MC, Johansson A, Tonjes A, Dehghan A, Lambert JC, Holliday EG, Sorice R, Kutalik Z, Lehtimäki T, Esko T, Deshmukh H, Ulivi S, Chu AY, Murgia F, Trompet S, Imboden M, Coassin S, Pistis G, CARDIoGRAM Consortium, ICBP Consortium, the CARE Consortium, WTCCC2, Harris TB, Launer LJ, Aspelund T, Eiriksdottir G, Mitchell BD, Boerwinkle E, Schmidt H, Cavalieri M, Rao M, Hu F, Demirkan A, Oostra BA, de Andrade M, Turner ST, Ding J, Andrews JS, Freedman BI, Giulianini F, Koenig W, Illig T, Meisinger C, Gieger C, Zgaga L, Zemanik T, Boban M, Minelli C, Wheeler HE, Igl W, Zaboli G, Wild SH, Wright AF, Campbell H, Elinghaus D, Nothlings U, Jacobs G, Biffar R, Ernst F, Homuth G, Kroemer HK, Nauck M, Stracke S, Volker U, Volzke H, Kovacs P, Stumvoll M, Magi R, Hofman A, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Aulchenko YS, Polasek O, Hastie N, Vitart V, Helmer C, Wang JJ, Stengel B, Ruggiero D, Bergmann S, Kahonen M, Viikari J, Nikopensius T, Province M, Ketkar S, Colhoun H, Doney A, Robino A, Kramer BK, Portas L, Ford I, Buckley BM, Adam M, Thun GA, Paulweber B, Haun M, Sala C, Mitchell P, Ciullo M, Kim SK, Vollenweider P, Raitakari O, Metspalu A, Palmer C, Gasparini P, Pirastu M, Jukema JW, Probst-Hensch NM, Kronenberg F, Toniolo D, Gudnason V, Shuldiner AR, Coresh J, Schmidt R, Ferrucci L, Siscovick DS, van Duijn CM, Borecki IB, Kardina SL, Liu Y, Curhan GC, Rudan I, Gyllenstein U, Wilson JF, Franke A, Pramstaller PP, Rettig R, Prokopenko I, Witteman J,

Hayward C, Ridker PM, Parsa A, Bochud M, Heid IM, Kao WH, Fox CS, Kottgen A. Integration of genome-wide association studies with biological knowledge identifies six novel genes related to kidney function. *Hum Mol Genet*; 2012;21(24):5329-5343

Coviello AD, Haring R, Wellons M, Vaidya D, Lehtimäki T, Keildson S, Lunetta KL, He C, Fornage M, Lagou V, Mangino M, Onland-Morenc NC, Chen B, Eriksson J, Garcia M, Liu YM, Koster A, Lohman K, Lytikainen LP, Petersen AK, Prescott J, Stolk L, Vandenput L, Wood AR, Zhuang WW, Ruokonen A, Hartikainen AL, Pouta A, Bandinelli S, Biffar R, Brabant G, Cox DG, Chen Y, Cummings S, Ferrucci L, Gunter MJ, Hankinson SE, Martikainen H, Hofman A, Homuth G, Illig T, Jansson JO, Johnson AD, Karasik D, Karlsson M, Kettunen J, Kiel DP, Kraft P, Liu J, Ljunggren O, Lorentzon M, Maggio M, Markus MR, Mellstrom D, Miljkovic I, Mirel D, Nelson S, Morin Papunen L, Peeters PH, Prokopenko I, Raffel L, Reincke M, Reiner AP, Rexrode K, Rivadeneira F, Schwartz SM, Siscovick D, Soranzo N, Stockl D, Tworoger S, Uitterlinden AG, van Gils CH, Vasani RS, Wichmann HE, Zhai G, Bhasin S, Bidlingmaier M, Chanock SJ, De Vivo I, Harris TB, Hunter DJ, Kahonen M, Liu S, Ouyang P, Spector TD, van der Schouw YT, Viikari J, Wallaschofski H, McCarthy MI, Frayling TM, Murray A, Franks S, Jarvelin MR, de Jong FH, Raitakari O, Teumer A, Ohlsson C, Murabito JM, Perry JR. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple loci implicated in sex steroid hormone regulation. *PLoS Genet*; 2012;8(7):e1002805

Dastani Z, Hivert MF, Timpson N, Perry JR, Yuan X, Scott RA, Henneman P, Heid IM, Kizer JR, Lytikainen LP, Fuchsberger C, Tanaka T, Morris AP, Small K, Isaacs A, Beekman M, Coassin S, Lohman K, Qi L, Kanoni S, Pankow JS, Uh HW, Wu Y, Bidulescu A, Rasmussen-Torvik LJ, Greenwood CM, Ladouceur M, Grimsby J, Manning AK, Liu CT, Kooner J, Mooser VE, Vollenweider P, Kapur KA, Chambers J, Wareham NJ, Langenberg C, Frants R, Willems-Vandijk K, Oostra BA, Willems SM, Lamina C, Winkler TW, Psaty BM, Tracy RP, Brody J, Chen I, Viikari J, Kahonen M, Pramstaller PP, Evans DM, St Pourcain B, Sattar N, Wood AR, Bandinelli S, Carlson OD, Egan JM, Bohringer S, van Heemst D, Kedenko L, Kristiansson K, Nuotio ML, Loo BM, Harris T, Garcia M, Kanaya A, Haun M, Klopp N, Wichmann HE, Deloukas P, Katsareli E, Couper DJ, Duncan BB, Kloppenburg M, Adair LS, Borja JB, DIAGRAM+ Consortium, MAGIC Consortium, GLGC Investigators, MuTHER Consortium, Wilson JG, Musani S, Guo X, Johnson T, Sempke R, Teslovich TM, Allison MA, Redline S, Buxbaum SG, Mohlke KL, Meulenbelt I, Ballantyne CM, Dedoussis GV, Hu FB, Liu Y, Paulweber B, Spector TD, Slagboom PE, Ferrucci L, Jula A, Perola M, Raitakari O, Florez JC, Salomaa V, Eriksson JG, Frayling TM, Hicks AA, Lehtimäki T, Smith GD, Siscovick DS, Kronenberg F, van Duijn C, Loos RJ, Waterworth DM, Meigs JB, Dupuis J, Richards JB, Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Dina C, Welch RP, Zeggini E, Huth C, Aulchenko YS, Thorleifsson G, McCulloch LJ, Ferreira T, Grallert H, Amin N, Wu G, Willer CJ, Raychaudhuri S, McCarroll SA, Hofmann OM, Segre AV, van Hoek M, Navarro P, Ardlie K, Balkau B, Benediktsson R, Bennett AJ, Blagieva R, Boerwinkle E, Bonnycastle LL, Bostrom KB, Bravenboer B, Bumpstead S, Burt N, Charpentier G, Chines PS, Cornelis M, Crawford G, Doney AS, Elliott KS, Elliott AL, Erdos MR, Fox CS, Franklin CS, Ganser M, Gieger C, Garup N, Green T, Griffin

S, Groves CJ, Guiducci C, Hadjadj S, Hassanali N, Herder C, Isomaa B, Jackson AU, Johnson PR, Jorgensen T, Kao WH, Kong A, Kraft P, Kuusisto J, Lauritzen T, Li M, Lieveise A, Lindgren CM, Lyssenko V, Marre M, Meisinger T, Midhjelv K, Morken MA, Narisu N, Nilsson P, Owen KR, Payne F, Petersen AK, Platou C, Proenca C, Prokopenko I, Rathmann W, Rayner NW, Robertson NR, Rocheleau G, Roden M, Sampson MJ, Saxena R, Shields BM, Shrader P, Sigurdsson G, Sparso T, Strassburger K, Stringham HM, Sun Q, Swift AJ, Thorand B, Tichet J, Tuomi T, van Dam RM, van Haeften TW, van Herpt T, van Vliet-Ostaptchouk JV, Walters GB, Weedon MN, Wijmenga C, Wittman J, Bergman RN, Cauchi S, Collins FS, Gloyn AL, Gyllenstein U, Hansen T, Hide WA, Hitman GA, Hoffmann A, Hunter DJ, Hveem K, Laakso M, Morris AD, Palmer CN, Rudan I, Sijbrands E, Stein LD, Tuomilehto J, Uitterlinden A, Walker M, Watanabe RM, Abecasis GR, Boehm BO, Campbell H, Daly MJ, Hattersley AT, Pedersen O, Barroso I, Groop L, Sladek R, Thorsteinsdottir U, Wilson JF, Illig T, Froguel P, van Duijn CM, Stefansson K, Altschuler D, Boehnke M, McCarthy MI, Soranzo N, Wheeler E, Glazer NL, Bouatia-Naji N, Magi R, Randall J, Elliott P, Rybin D, Dehghan A, Hottenga JJ, Song K, Goel A, Lajunen T, Doney A, Cavalcanti-Proenca C, Kumari M, Timpson NJ, Zabena C, Ingelsson E, An P, O'Connell J, Luan J, Elliott A, McCarroll SA, Roccascocca RM, Pattou F, Sethupathy P, Ariyurek Y, Barter P, Beilby JP, Ben-Shlomo Y, Bergmann S, Bochud M, Bonenfant A, Borch-Johnsen K, Bottcher Y, Brunner E, Bumpstead SJ, Chen YD, Chines P, Clarke R, Coin LJ, Cooper MN, Crispien L, Day IN, de Geus EJ, Delplanque J, Fedson AC, Fischer-Rosinsky A, Forouhi NG, Franzosi MG, Galan P, Goodarzi MO, Graessler J, Grundy S, Gwilliam R, Hallmans G, Hammond N, Han X, Hartikainen AL, Hayward C, Heath SC, Herberg S, Hillman DR, Hingorani AD, Hui J, Hung J, Kaakinen M, Kaprio J, Kesaniemi YA, Kivimäki M, Knight B, Kosken S, Kovacs P, Kyvik KO, Lathrop GM, Lawlor DA, Le Bacquer O, Lecoeur C, Li Y, Mahley R, Mangino M, Martinez-Larrad MT, McAteer JB, McPherson R, Meisinger C, Melzer D, Meyre D, Mitchell BD, Mukherjee S, Naitza S, Neville MJ, Orru M, Pakyz R, Paolisso G, Pattaro C, Pearson D, Peden JF, Pedersen NL, Pfeiffer AF, Pichler I, Polasek O, Posthuma D, Potter SC, Pouta A, Province MA, Rayner NW, Rice K, Ripatti S, Rivadeneira F, Rolandsson O, Sandbaek A, Sandhu M, Sanna S, Sayer AA, Scheet P, Seedorf U, Sharp SJ, Shields B, Sigurdsson G, Sijbrands EJ, Silveira A, Simpson L, Singleton A, Smith NL, Sovio U, Swift A, Syddall H, Syvanen AC, Tonjes A, Uitterlinden AG, van Dijk WK, Varma D, Visvikis-Siest S, Vitart V, Vogelzangs N, Waeber G, Wagner PJ, Walleij A, Ward KL, Watkins H, Wild SH, Willemsen G, Wittman JC, Yarnell JW, Zelenika D, Zethelius B, Zhai G, Zhao JH, Zillikens MC, DIAGRAM Consortium, GIANT Consortium, Global B Pgen Consortium, Borecki IB, Meneton P, Magnusson PK, Nathan DM, Williams GH, Silander K, Bornstein SR, Schwarz P, Spranger J, Karpe F, Shuldiner AR, Cooper C, Serrano-Rios M, Lind L, Palmer LJ, Hu FB 1st, Franks PW, Ebrahim S, Marmot M, Kao WH, Pramstaller PP, Wright AF, Stumvoll M, Hamsten A, Procardis Consortium, Buchanan TA, Valle TT, Rotter JI, Penninx BW, Boomsma DI, Cao A, Scuteri A, Schlessinger D, Uda M, Ruokonen A, Jarvelin MR, Peltonen L, Mooser V, Sladek R, MAGIC investigators, GLGC Consortium, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M, Pirruccello JP, Chasman DI, Johansen CT, Fouchier SW, Peloso GM, Barbalic M, Ricketts SL, Bis JC, Feitosa MF, Orho-Melander M, Melander O, Li

- X, Li M, Cho YS, Go MJ, Kim YJ, Lee JY, Park T, Kim K, Sim X, Ong RT, Croteau-Chonka DC, Lange LA, Smith JD, Ziegler A, Zhang W, Zee RY, Whitfield JB, Thompson JR, Surakka I, Spector TD, Smit JH, Sinisalo J, Scott J, Saharinen J, Sabatti C, Rose LM, Roberts R, Rieder M, Parker AN, Pare G, O'Donnell CJ, Nieminen MS, Nickerson DA, Montgomery GW, McArdle W, Masson D, Martin NG, Marroni F, Lucas G, Luben R, Lokki ML, Lettre G, Launer LJ, Lakatta EG, Laaksonen R, Kyvik KO, König IR, Khaw KT, Kaplan LM, Johansson A, Janssens AC, Igl W, Hovingh GK, Hengstenberg C, Havulinna AS, Hastie ND, Harris TB, Haritunians T, Hall AS, Groop LC, Gonzalez E, Freimer NB, Erdmann J, Ejebe KG, Doring A, Dominiczak AF, Demissie S, Deloukas P, de Faire U, Crawford G, Chen YD, Caulfield MJ, Boekholdt SM, Assimes TL, Quertermost T, Seielstad M, Wong TY, Tai ES, Feralin AB, Kuzawa CW, Taylor HA Jr, Gabriel SB, Holm H, Gudnason V, Krauss RM, Ordovas JM, Munroe PB, Koener JS, Tall AR, Hegele RA, Kastelein JJ, Schadt EE, Strachan DP, Reilly MP, Samani NJ, Schunkert H, Cupples LA, Sandhu MS, Ridker PM, Rader DJ, Kathiresan S. Novel loci for adiponectin levels and their influence on type 2 diabetes and metabolic traits: a multi-ethnic meta-analysis of 45,891 individuals. *PLoS Genet*; 2012;8(3):e1002607
- Dickhaus T, Strassburger K, Schunk D, Morcillo-Suarez C, Illig T, Navarro A. How to analyze many contingency tables simultaneously in genetic association studies. *Stat Appl Genet Mol Biol*; 2012;11(4):DOI: 10.1515/1544-6115.1776
- Floegel A, Stefan N, Yu Z, Mühlenbruch K, Drogan D, Joost HG, Fritsche A, Häring HU, Hrabě de Angelis M, Peters A, Roden M, Prehn C, Wang-Sattler R, Illig T, Schulze MB, Adamski J, Boeing H, Pischon T. Identification of Serum Metabolites Associated With Risk of Type 2 Diabetes Using a Targeted Metabolomic Approach. *Diabetes*; 2013;62(2):639-648
- Föcker M, Timmesfeld N, Scherag S, Knoll N, Singmann P, Wang-Sattler R, Bühren K, Schwarte R, Egberts K, Fleischhaker C, Adamski J, Illig T, Suhre K, Albayrak O, Hinney A, Herpertz-Dahlmann B, Hebebrand J. Comparison of metabolic profiles of acutely ill and short-term weight recovered patients with anorexia nervosa reveals alterations of 33 out of 163 metabolites. *J Psychiatr Res*; 2012;46(12):1600-1609
- Frank B, Weck MN, Müller H, Klopp N, Illig T, Raum E, Brenner H. Polymorphisms in MUC1, MUC2, MUC5B and MUC6 genes are not associated with the risk of chronic atrophic gastritis. *Eur J Cancer*; 2012;48(1):114-120
- Gerrish A, Russo G, Richards A, Moskvina V, Ivanov D, Harold D, Sims R, Abraham R, Hollingworth P, Chapman J, Hamshere M, Pahwa JS, Dowzell K, Williams A, Jones N, Thomas C, Stretton A, Morgan AR, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinsztein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Morgan K, Brown KS, Passmore PA, Craig D, McGuinness B, Todd S, Johnston JA, Holmes C, Mann D, Smith AD, Love S, Kehoe PG, Hardy J, Mead S, Fox N, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, Kolsch H, Heun R, Schurmann B, van den Bussche H, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Frolich L, Hampel H, Hull M, Rujescu D, Goate AM, Kauwe JS, Cruchaga C, Nowotny P, Morris JC, Mayo K, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Davies G, Harris SE, Starr JM, Deary IJ, Al-Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton AB, Guerreiro R, Muhleisen TW, Nothen MM, Moebus S, Jockel KH, Klopp N, Wichmann HE, Carrasquillo MM, Pankratz VS, Younkin SG, Jones L, Holmans PA, O'Donovan MC, Owen MJ, Williams J. The role of variation at AbetaPP, PSEN1, PSEN2, and MAPT in late onset Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*; 2012;28(2):377-387
- Goek ON, Doring A, Gieger C, Heier M, Koenig W, Prehn C, Romisch-Margl W, Wang-Sattler R, Illig T, Suhre K, Sekula P, Zhai G, Adamski J, Kottgen A, Meisinger C. Serum metabolite concentrations and decreased GFR in the general population. *Am J Kidney Dis*; 2012;60(2):197-206
- Grallert H, Dupuis J, Bis JC, Dehghan A, Barbalic M, Baumert J, Lu C, Smith NL, Uitterlinden AG, Roberts R, Khuseynova N, Schnabel RB, Rice KM, Rivadeneira F, Hoogeveen RC, Fontes JD, Meisinger C, Keany JF Jr, Lemaitre R, Aulchenko YS, Vasani RS, Ellis S, Hazen SL, van Duijn CM, Nelson JJ, Marz W, Schunkert H, McPherson RM, Stirrnel-Farrant HA, Psaty BM, Gieger C, Siscovick D, Hofman A, Illig T, Cushman M, Yamamoto JF, Rotter JI, Larson MG, Stewart AF, Boerwinkle E, Witteman JC, Tracy RP, Koenig W, Benjamin EJ, Ballantyne CM. Eight genetic loci associated with variation in lipoprotein-associated phospholipase A2 mass and activity and coronary heart disease: meta-analysis of genome-wide association studies from five community-based studies. *Eur Heart J*; 2012;33(2):238-251
- Greve B, Bölling T, Amler S, Rössler U, Gomolka M, Mayer C, Popanda O, Dreffeke K, Rickinger A, Fritz E, Eckardt-Schupp F, Sauerland C, Braselmann H, Sauter W, Illig T, Riesenbeck D, Könemann S, Willich N, Mörtl S, Eich HT, Schmezer P. Evaluation of different biomarkers to predict individual radiosensitivity in an inter-laboratory comparison-lessons for future studies. *PLoS One*; 2012;7(10):e47185
- He Y, Yu Z, Giegling I, Xie L, Hartmann AM, Prehn C, Adamski J, Kahn R, Li Y, Illig T, Wang-Sattler R, Rujescu D. Schizophrenia shows a unique metabolomics signature in plasma. *Transl Psychiatry*; 2012;2:e149
- Hector A, Kormann M, Kammermeier J, Burdi S, Marcos V, Rieber N, Mays L, Illig T, Klopp N, Falkenstein F, Kappler M, Riethmueller J, Graepler-Maika U, Stern M, Eickmeier O, Serve F, Zielen S, Döring G, Griese M, Hartl D. Expression and Regulation of Interferon-Related Development Regulator 1 (IFRD1) in Cystic Fibrosis Neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol*; 2013;48(1):71-77
- Horakova O, Medrikova D, van Schothorst EM, Bunschoten A, Flachs P, Kus V, Kuda O, Bardova K, Janovska P, Hensler M, Rossmesl M, Wang-Sattler R, Prehn C, Adamski J, Illig T, Keijer J, Kopecky J. Preservation of metabolic flexibility in skeletal muscle by a combined use of n-3 PUFA and rosiglitazone in dietary obese mice. *PLoS One*; 2012;7(8):e43764
- Horikoshi M, Yaghothkar H, Mook-Kanamori DO, Sovio U, Taal HR, Hennig BJ, Bradfield JP, St Pourcain B, Evans DM, Charoen P, Kaakinen M, Cousminer DL, Lehtimäki T, Kreiner-Moller E, Warrington NM, Bustamante M, Feenstra B, Berry DJ, Thiering E, Pfab T, Barton SJ, Shields BM, Kerkhof M, van Leeuwen EM, Fulford AJ, Kutalik

- Z, Zhao JH, den Hoed M, Mahajan A, Lindi V, Goh LK, Hottenga JJ, Wu Y, Raitakari OT, Harder MN, Meirhaeghe A, Ntalla I, Salem RM, Jameson KA, Zhou K, Monies DM, Lagou V, Kirin M, Heikkinen J, Adair LS, Alkuraya FS, Al-Odaib A, Amouyel P, Andersson EA, Bennett AJ, Blakemore AI, Buxton JL, Dallongeville J, Das S, de Geus EJ, Estivill X, Flexeder C, Froguel P, Geller F, Godfrey KM, Gottrand F, Groves CJ, Hansen T, Hirschhorn JN, Hofman A, Hollegaard MV, Hougaard DM, Hyponen E, Inskip HM, Isaacs A, Jorgensen T, Kanaka-Gantenbein C, Kemp JP, Kiess W, Kilpelainen TO, Klopp N, Knight BA, Kuzawa CW, McMahon G, Newnham JP, Niinikoski H, Oostra BA, Pedersen O, Postma DS, Ring SM, Rivadeneira F, Robertson NR, Sebert S, Simell O, Slowinski T, Tiesler CM, Tonjes A, Vaag A, Viikari JS, Vink JM, Vissing NH, Wareham NJ, Willemsen G, Witte DR, Zhang H, Zhao J, The Meta-Analyses of Glucose- and Insulin-related traits Consortium (MAGIC), Early Growth Genetics (EGG) Consortium, Wilson JF, Stumvoll M, Prentice AM, Meyer BF, Pearson ER, Boreham CA, Cooper C, Gillman MW, Dedoussis GV, Moreno LA, Pedersen O, Saarinen M, Mohike KL, Boomsma DI, Saw SM, Lakka TA, Korner A, Loos RJ, Ong KK, Vollenweider P, van Duijn CM, Koppelman GH, Hattersley AT, Holloway JW, Hocher B, Heinrich J, Power C, Melbye M, Guxens M, Pennell CE, Bonnelykke K, Bisgaard H, Eriksson JG, Widen E, Hakonarson H, Uitterlinden AG, Pouta A, Lawlor DA, Smith GD, Frayling TM, McCarthy MI, Grant SF, Jaddoe VV, Jarvelin MR, Timpson NJ, Prokopenko I, Freathy RM. New loci associated with birth weight identify genetic links between intrauterine growth and adult height and metabolism. *Nat Genet*; 2012;45(1):76-82
- Huang J, Sabater-Lleal M, Asselbergs FW, Tregouet D, Shin SY, Ding J, Baumert J, Oudot-Mellakh T, Folkersen L, Johnson AD, Smith NL, Williams SM, Ikram MA, Kleber ME, Becker DM, Truong V, Mychaleckyj JC, Tang W, Yang Q, Sennblad B, Moore JH, Williams FM, Dehghan A, Silbernagel G, Schrijvers EM, Smith S, Karakas M, Tofler GH, Silveira A, Navis GJ, Lohman K, Chen MH, Peters A, Goel A, Hopewell JC, Chambers JC, Saleheen D, Lundmark P, Psaty BM, Strawbridge RJ, Boehm BO, Carter AM, Meisinger C, Peden JF, Bis JC, McKnight B, Ohrvik J, Taylor K, Franzosi MG, Seedorf U, Collins R, Franco-Cereceda A, Syvanen AC, Goodall AH, Yanek LR, Cushman M, Muller-Nurasyid M, Folsom AR, Basu S, Matijevic N, van Gilst WH, Kooner JS, Hofman A, Danesh J, Clarke R, Meigs JB, DIAGRAM Consortium, Kathiresan S, Reilly MP, CARDIoGRAM Consortium, Klopp N, Harris TB, Winkelmann BR, Grant PJ, Hillege HL, Watkins H, C4D Consortium, Spector TD, Becker LC, Tracy RP, Marz W, Uitterlinden AG, Eriksson P, Cambien F, CARDIOGENICS Consortium, Morange PE, Koenig W, Soranzo N, van der Harst P, Liu Y, O'Donnell CJ, Hamsten A. Genome-wide association study for circulating levels of PAI-1 provides novel insights into its regulation. *Blood*; 2012;120(24):4873-4881
- Hughes MF, Saarela O, Stritzke J, Kee F, Silander K, Klopp N, Kontto J, Karvanen J, Willenborg C, Salomaa V, Virtamo J, Amouyel P, Arveiler D, Ferrieres J, Wiklund PG, Baumert J, Thorand B, Diemert P, Tregouet DA, Hengstenberg C, Peters A, Evans A, Koenig W, Erdmann J, Samani NJ, Kuulasmaa K, Schunkert H. Genetic markers enhance coronary risk prediction in men: the MORGAM prospective cohorts. *PLoS One*; 2012;7(7):e40922
- Jourdan C, Petersen AK, Gieger C, Döring A, Illig T, Wang-Sattler R, Meisinger C, Peters A, Adamski J, Prehn C, Suhre K, Altmaier E, Kastenmüller G, Römisch-Margl W, Theis FJ, Krumsiek J, Wichmann HE, Linseisen J. Body fat free mass is associated with the serum metabolite profile in a population-based study. *PLoS One*; 2012;7(6):e40009
- Kormann MS, Hector A, Marcos V, Mays LE, Kappler M, Illig T, Klopp N, Zeilinger S, Carevic M, Rieber N, Eickmeier O, Zielen S, Gaggari A, Moepps B, Griesse M, Hartl D. CXCR1 and CXCR2 haplotypes synergistically modulate cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J*; 2012;39(6):1385-1390
- Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, Vitart V, Krumsiek J, Hundertmark C, Pistis G, Ruggiero D, O'Seaghdha CM, Haller T, Yang Q, Tanaka T, Johnson AD, Kutalik Z, Smith AV, Shi J, Struchalin M, Middelberg RP, Brown MJ, Gaffo AL, Pirastu N, Li G, Hayward C, Zemunik T, Huffman J, Yengo L, Zhao JH, Demirkan A, Feitosa MF, Liu X, Malerba G, Lopez LM, van der Harst P, Li X, Kleber ME, Hicks AA, Nolte IM, Johansson A, Murgua F, Wild SH, Bakker SJ, Peden JF, Dehghan A, Steri M, Tenesa A, Lagou V, Salo P, Mangino M, Rose LM, Lehtimäki T, Woodward OM, Okada Y, Tin A, Müller C, Oldmeadow C, Putku M, Czamara D, Kraft P, Frogger L, Thun GA, Grotevendt A, Gislason GK, Harris TB, Launer LJ, McArdle P, Shuldiner AR, Boerwinkle E, Coresh J, Schmidt H, Schallert M, Martin NG, Montgomery GW, Kubo M, Nakamura Y, Tanaka T, Munroe PB, Samani NJ, Jacobs DR Jr, Liu K, D'Adamo P, Ulivi S, Rotter JI, Psaty BM, Vollenweider P, Waeber G, Campbell S, Devuyst O, Navarro P, Kolcic I, Hastie N, Balkau B, Froguel P, Esko T, Salumets A, Khaw KT, Langenberg C, Wareham NJ, Isaacs A, Kraja A, Zhang Q, Wild PS, Scott RJ, Holliday EG, Org E, Viigimaa M, Bandinelli S, Metter JE, Lupo A, Trabetti E, Sorice R, Döring A, Lattka E, Strauch K, Theis F, Waldenberger M, Wichmann HE, Davies G, Gow AJ, Bruinenberg M, LifeLines Cohort Study, Stolk RP, Kooner JS, Zhang W, Winkelmann BR, Boehm BO, Lucae S, Penninx BW, Smit JH, Curhan G, Mudgal P, Plenge RM, Portas L, Persico I, Kirin M, Wilson JF, Leach IM, van Gilst WH, Goel A, Ongen H, Hofman A, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Imboden M, von Eckardstein A, Cucca F, Nagaraja R, Piras MG, Nauck M, Schurmann C, Budde K, Ernst F, Farrington SM, Theodoratou E, Prokopenko I, Stumvoll M, Julia A, Perola M, Salomaa V, Shin SY, Spector TD, Sala C, Ridker PM, Kahönen M, Viikari J, Hengstenberg C, Nelson CP, CARDIoGRAM Consortium, DIAGRAM Consortium, ICBP Consortium, MAGIC Consortium, Meschia JF, Nalls MA, Sharma P, Singleton AB, Kamatani N, Zeller T, Burnier M, Attia J, Laan M, Klopp N, Hillege HL, Kloiber S, Choi H, Pirastu M, Tore S, Probst-Hensch NM, Völzke H, Gudnason V, Parsa A, Schmidt R, Whitfield JB, Fornage M, Gasparini P, Siscovick DS, Polasek O, Campbell H, Rudan I, Bouatia-Naji N, Metspalu A, Loos RJ, van Duijn CM, Borecki IB, Ferrucci L, Gambaro G, Deary IJ, Woffenbuttel BH, Chambers JC, März W, Pramstaller PP, Snieder H, Gyllenstein U, Wright AF, Navis G, Watkins H, Wittman JC, Sanna S, Schipf S, Dunlop MG, Tönjes A, Ripatti S, Soranzo N, Toniolo D, Chasman DI, Raitakari O, Kao WH, Ciuillo M, Fox CS, Caulfield M, Bochud M, Gieger C. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat Genet*; 2013;45(2):145-154

- Krumsiek J, Suhre K, Evans AM, Mitchell MW, Mohney RP, Milburn MV, Wägele B, Römisch-Margl W, Illig T, Adamski J, Gieger C, Theis FJ, Kastenmüller G. Mining the unknown: a systems approach to metabolite identification combining genetic and metabolic information. *PLoS Genet*; 2012;8(10):e1003005
- Krumsiek J, Suhre K, Illig T, Adamski J, Theis FJ. Bayesian independent component analysis recovers pathway signatures from blood metabolomics data. *J Proteome Res*; 2012;11(8):4120-4131
- Lattka E, Klopp N, Demmelmair H, Klingler M, Heinrich J, Koletzko B. Genetic variations in polyunsaturated fatty acid metabolism-implications for child health? *Ann Nutr Metab*; 2012;60 Suppl 3:8-17
- Lattka E, Koletzko B, Zeilinger S, Hibbeln JR, Klopp N, Ring SM, Steer CD. Umbilical cord PUFA are determined by maternal and child fatty acid desaturase (FADS) genetic variants in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Br J Nutr*; 2012;1-15
- Lieden A, Winge MC, Sääf A, Kockum I, Ekelund E, Rodriguez E, Fölster-Holst R, Franke A, Illig T, Tengvall-Linder M, Baurecht H, Weidinger S, Wahlgren CF, Nordenskjöld M, Bradley M. Genetic variation in the epidermal transglutaminase genes is not associated with atopic dermatitis. *PLoS One*; 2012;7(11):e49694
- Makela KM, Seppala I, Hernesniemi JA, Lyytikäinen LP, Oksala N, Kleber ME, Scharnagl H, Grammer TB, Baumert J, Thorand B, Jula A, Hutri-Kahonen N, Juonala M, Laitinen T, Laaksonen R, Karhunen P, Nikus KC, Nieminen T, Laurikka J, Kuukasjarvi P, Tarkka M, Viik J, Klopp N, Illig T, Kettunen J, Ahotupa M, Viikari JS, Kahonen M, Raitakari OT, Karakas M, Koenig W, Boehm BO, Winkelmann BR, Marz W, Lehtimäki T. Genome-Wide Association Study Pinpoints a New Functional ApoB Variant Influencing Oxidized LDL Levels but Not Cardiovascular Events: AtheroRemo Consortium. *Circ Cardiovasc Genet*; 2013;6(1):73-81
- Marzi C, Huth C, Herder C, Baumert J, Thorand B, Rathmann W, Meisinger C, Wichmann HE, Roden M, Peters A, Grallert H, Koenig W, Illig T. Acute-Phase Serum Amyloid A Protein and Its Implication in the Development of Type 2 Diabetes in the KORA S4/F4 Study. *Diabetes Care*; 2012;DOI: 10.2337/dc12-1514
- Mead S, Uphill J, Beck J, Poulter M, Campbell T, Lowe J, Adamson G, Hummerich H, Klopp N, Rückert IM, Wichmann HE, Azazi D, Plagnol V, Pako WH, Whitfield J, Alpers MP, Whittaker J, Balding DJ, Zerr I, Kretzschmar H, Collinge J. Genome-wide association study in multiple human prion diseases suggests genetic risk factors additional to PRNP. *Hum Mol Genet*; 2012;21(8):1897-1906
- Morris AP, Voight BF, Teslovich TM, Ferreira T, Segre AV, Steinthorsdottir V, Strawbridge RJ, Khan H, Grallert H, Mahajan A, Prokopenko I, Kang HM, Dina C, Esko T, Fraser RM, Kanoni S, Kumar A, Lagou V, Langenberg C, Luan J, Lindgren CM, Muller-Nurasyid M, Pechlivanis S, Rayner NW, Scott LJ, Wiltshire S, Yengo L, Kinnunen L, Rossin EJ, Raychaudhuri S, Johnson AD, Dimas AS, Loos RJ, Vedantam S, Chen H, Florez JC, Fox C, Liu CT, Rybin D, Couper DJ, Kao WH, Li M, Cornelis MC, Kraft P, Sun Q, van Dam RM, Stringham HM, Chines PS, Fischer K, Fontanillas P, Holmen OL, Hunt SE, Jackson AU, Kong A, Lawrence R, Meyer J, Perry JR, Platou CG, Potter S, Rehnberg E, Robertson N, Sivapalaratnam S, Stancakova A, Stirrups K, Thorleifsson G, Tikkanen E, Wood AR, Almgren P, Atalay M, Benediktsson R, Bonnycastle LL, Burt N, Carey J, Charpentier G, Crenshaw AT, Doney AS, Dorkhan M, Edkins S, Emilsson V, Eury E, Forsen T, Gertow K, Gigante B, Grant GB, Groves CJ, Guiducci C, Herder C, Hreidarsson AB, Hui J, James A, Jonsson A, Rathmann W, Klopp N, Kravic J, Krjutskov K, Langford C, Leander K, Lindholm E, Lobbens S, Mannisto S, Mirza G, Muhleisen TW, Musk B, Parkin M, Rallidis L, Saramies J, Sennblad B, Shah S, Sigurdsson G, Silveira A, Steinbach G, Thorand B, Trakalo J, Veglia F, Wennauer R, Winckler W, Zabaneh D, Campbell H, van Duijn C, Uitterlinden AG, Hofman A, Sijbrands E, Abecasis GR, Owen KR, Zeggini E, Trip MD, Forouhi NG, Syvanen AC, Eriksson JG, Peltonen L, Nothen MM, Balkau B, Palmer CN, Lyssenko V, Tuomi T, Isomaa B, Hunter DJ, Qi L, Wellcome Trust Case Control Consortium, Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium (MAGIC) Investigators, Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) Consortium, Asian Genetic Epidemiology Network-Type 2 Diabetes (AGEN-T2D) Consortium, South Asian Type 2 Diabetes (SAT2D) Consortium, Shuldiner AR, Roden M, Barroso I, Wilsgaard T, Beilby J, Hovingh K, Price JF, Wilson JF, Rauramaa R, Lakka TA, Lind L, Dedoussis G, Njolstad I, Pedersen NL, Khaw KT, Wareham NJ, Keinanen-Kiukkaanniemi SM, Saaristo TE, Korpi-Hyovalti E, Saltevo J, Laakso M, Kuusisto J, Metspalu A, Collins FS, Mohlke KL, Bergman RN, Tuomilehto J, Boehm BO, Gieger C, Hveem K, Cauchi S, Froguel P, Baldassarre D, Tremoli E, Humphries SE, Saleheen D, Danesh J, Ingelsson E, Ripatti S, Salomaa V, Erbel R, Jockel KH, Moebus S, Peters A, Illig T, de Faire U, Hamsten A, Morris AD, Donnelly PJ, Frayling TM, Hattersley AT, Boerwinkle E, Melander O, Kathiresan S, Nilsson PM, Deloukas P, Thorsteinsdottir U, Groop LC, Stefansson K, Hu F, Pankow JS, Dupuis J, Meigs JB, Altshuler D, Boehnke M, McCarthy MI, DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium. Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet*; 2012;44(9):981-990
- Mühlhaus J, Pütter C, Brumm H, Grallert H, Illig T, Scherag S, Reinehr T, Pott W, Albayrak O, Wang HJ, Bau AM, Wiegand S, Grüters A, Krude H, Hebebrand J, Hinney A, Biebermann H, Scherag A. Do common variants separate between obese melanocortin-4 receptor gene mutation carriers and non-carriers? The impact of cryptic relatedness. *Horm Res Paediatr*; 2012;77(6):358-368
- Müller TD, Greene BH, Bellodi L, Cavallini MC, Cellini E, Di Bella D, Ehrlich S, Erzegovesi S, Estivill X, Fernandez-Aranda F, Fichter M, Fleischhaker C, Scherag S, Gratacos M, Grallert H, Herpertz-Dahlmann B, Herzog W, Illig T, Lehmkuhl U, Nacmias B, Ribases M, Ricca V, Schäfer H, Scherag A, Sorbi S, Wichmann HE, Hebebrand J, Hinney A. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) in eating disorders: evidence for association of the rs9939609 obesity risk allele with bulimia nervosa and anorexia nervosa. *Obes Facts*; 2012;5(3):408-419
- Palmer ND, McDonough CW, Hicks PJ, Roh BH, Wing MR, An SS, Hester JM, Cooke JN, Bostrom MA, Rudock ME, Talbert ME, Lewis JP, DIAGRAM Consortium, MAGIC Investigators, Ferrara A, Lu L, Ziegler JT, Sale MM, Divers J, Shriner D, Adeyemo A, Rotimi CN, Ng MC, Langefeld CD, Freedman BI, Bowden DW, Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, Zeggini

- E, Huth C, Aulchenko YS, Thorleifsson G, McCulloch LJ, Ferreira T, Grallert H, Amin N, Wu G, Willer CJ, Raychaudhuri S, McCarrroll SA, Langenberg C, Hofmann OM, Dupuis J, Qi L, Segre AV, van Hoek M, Navarro P, Ardlie K, Balkau B, Benediktsson R, Bennett AJ, Blagieva R, Boerwinkle E, Bonnycastle LL, Boström KB, Bravenboer B, Bumpstead S, Burt NP, Charpentier G, Chines PS, Cornelis M, Couper DJ, Crawford G, Doney AS, Elliott KS, Elliott AL, Erdos MR, Fox CS, Franklin CS, Ganser M, Gieger C, Grarup N, Green T, Griffin S, Groves CJ, Guiducci C, Hadjadj S, Hassanali N, Herder C, Isomaa B, Jackson AU, Johnson PR, Jorgensen T, Kao WH, Klopp N, Kong A, Kraft P, Kuusisto J, Lauritzen T, Li M, Lieveira A, Lindgren CM, Lyssenko V, Marre M, Meitinger T, Midtjell K, Morken MA, Narisu N, Nilsson P, Owen KR, Payne F, Perry JR, Petersen AK, Platou C, Proenca C, Prokopenko I, Rathmann W, Rayner NW, Robertson NR, Rocheleau G, Roden M, Sampson MJ, Saxena R, Shields BM, Shraider P, Sigurdsson G, Sparso T, Strassburger K, Stringham HM, Sun Q, Swift AJ, Thorand B, Tichet J, Tuomi T, van Dam RM, van Haeflten TW, van Herpt T, van Vliet-Ostapchouk JV, Walters GB, Weedon MN, Wijmenga C, Witteman J, Bergman RN, Cauchi S, Collins FS, Gloyne AL, Gyllensten U, Hansen T, Hide WA, Hitman GA, Hofman A, Hunter DJ, Hveem K, Laakso M, Mohlke KL, Morris AD, Palmer CN, Pramstaller PP, Rudan I, Sijbrands E, Stein LD, Tuomilehto J, Uitterlinden A, Walker M, Wareham NJ, Watanabe RM, Abecasis GR, Boehm BO, Campbell H, Daly MJ, Hattersley AT, Hu FB, Meigs JB, Pankow JS, Pedersen O, Wichmann HE, Barroso I, Florez JC, Frayling TM, Groop L, Sladek R, Thorsteinsdottir U, Wilson JF, Illig T, Froguel P, van Duijn CM, Stefansson K, Alshuler D, Boehnke M, McCarthy MI, Soranzo N, Wheeler E, Glazer NL, Bouatia-Naji N, Magi R, Randall J, Johnson T, Elliott P, Rybin D, Henneman P, Dehghan A, Hottenga JJ, Song K, Goel A, Egan JM, Lajunen T, Doney A, Kanoni S, Cavalcanti-Proenca C, Kumari M, Timpson NJ, Zabena C, Ingelsson E, An P, O'Connell J, Luan J, Elliott A, McCarrroll SA, Rocaeseca RM, Pattou F, Sethupathy P, Ariyurek Y, Barter P, Beilby JP, Ben-Shlomo Y, Bergmann S, Bochud M, Bonnefond A, Borch-Johnsen K, Bottcher Y, Brunner E, Bumpstead SJ, Chen YD, Chines P, Clarke R, Coin LJ, Cooper MN, Crisponi L, Day IN, de Geus EJ, Delplanque J, Fedson AC, Fischer-Rosinsky A, Forouhi NG, Frants R, Franzosi MG, Galan P, Goodarzi MO, Graessler J, Grundy S, Gwilliam R, Hallmans G, Hammond N, Han X, Hartikainen AL, Hayward C, Heath SC, Hercberg S, Hicks AA, Hillman DR, Hingorani AD, Hui J, Hung J, Julia A, Kaakinen M, Kaprio J, Kesaniemi YA, Kivimaki M, Knight B, Koskinen S, Kovacs P, Kyvik KO, Lathrop GM, Lawlor DA, Le Bacquer O, Lecoeur C, Li Y, Mahley R, Mangino M, Manning AK, Martinez-Larrad MT, McAteer JB, McPherson R, Meisinger C, Melzer D, Meyre D, Mitchell BD, Mukherjee S, Naitza S, Neville MJ, Oostra BA, Orru M, Pakyz R, Paolisso G, Pattaro C, Pearson D, Peden JF, Pedersen NL, Perola M, Pfeiffer AF, Pichler I, Polasek O, Posthuma D, Potter SC, Pouta A, Province MA, Psaty BM, Rayner NW, Rice K, Ripatti S, Rivadeneira F, Rolandsson O, Sandbaek A, Sandhu M, Sanna S, Sayer AA, Scheet P, Seedorf U, Sharp SJ, Shields B, Sijbrands EJ, Silveira A, Simpson L, Singleton A, Smith NL, Sovio U, Swift A, Syddall H, Syvanen AC, Tanaka T, Tonjes A, Uitterlinden AG, van Dijk KW, Varma D, Visvikis-Siest S, Vitart V, Vogelzang N, Waeber G, Wagner PJ, Wally A, Ward KL, Watkins H, Wild SH, Willemsen G, Witteman JC, Yarnell JW, Zelenika D, Zethelius B, Zhai G, Zhao JH, Zillikens MC, Borecki IB, Loos RJ, Meneton P, Magnusson PK, Nathan DM, Williams GH, Silander K, Salomaa V, Smith GD, Bornstein SR, Schwarz P, Spranger J, Karpe F, Shuldiner AR, Cooper C, Dedoussis GV, Serrano-Rios M, Lind L, Palmer LJ, Franks PW, Ebrahim S, Marmot M, Kao WH, Pramstaller PP, Wright AF, Stumvoll M, Hamsten A, Buchanan TA, Valle TT, Rotter JJ, Siscovick DS, Penninx BW, Boomsma DI, Deloukas P, Spector TD, Ferrucci L, Cao A, Scuteri A, Schlessinger D, Uda M, Ruokonen A, Jarvelin MR, Waterworth DM, Vollenweider P, Peltonen L, Mooser V, Sladek R. A genome-wide association search for type 2 diabetes genes in African Americans. *PLoS One*; 2012;7(1):e29202
- Pandey RC, Michel S, Tesse R, Binia A, Schedel M, Liang L, Klopp N, Franke A, von Berg A, Bufer A, Rietschel E, Heinzmann A, Laub O, Simma B, Frischer T, Genuweit J, Illig T, Kabesch M. Genetic variation in the Toll-like receptor signaling pathway is associated with childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 2013;131(2):602-605
- Pattaro C, Kottgen A, Teumer A, Garnaas M, Boger CA, Fuchsberger C, Olden M, Chen MH, Tin A, Taliun D, Li M, Gao X, Gorski M, Yang Q, Hundermark C, Foster MC, O'Seaghdha CM, Glazer N, Isaacs A, Liu CT, Smith AV, O'Connell JR, Struchalin M, Tanaka T, Li G, Johnson AD, Gierman HJ, Feitosa M, Hwang SJ, Atkinson EJ, Lohman K, Cornelis MC, Johansson A, Tonjes A, Dehghan A, Chouraki V, Holliday EG, Sorice R, Kutalik Z, Lehtimäki T, Esko T, Deshmukh H, Ulivi S, Chu AY, Murgia F, Trompet S, Imboden M, Kollerits B, Pistis G, CARDIoGRAM Consortium, ICBP Consortium, CARE Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Harris TB, Launer LJ, Aspelund T, Eiriksdottir G, Mitchell BD, Boerwinkle E, Schmidt H, Cavalieri M, Rao M, Hu FB, Demirkan A, Oostra BA, de Andrade M, Turner ST, Ding J, Andrews JS, Freedman BI, Koenig W, Illig T, Doring A, Wichmann HE, Kolcic I, Zemanek T, Boban M, Minelli C, Wheeler HE, Igl W, Zaboli G, Wild SH, Wright AF, Campbell H, Ellinghaus D, Nothlings U, Jacobs G, Biffar R, Endlich K, Ernst F, Homuth G, Kroemer HK, Nauck M, Stracke S, Volker U, Volzke H, Kovacs P, Stumvoll M, Magi R, Hofman A, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, Aulchenko YS, Polasek O, Hastie N, Vitart V, Helmer C, Wang JJ, Ruggiero D, Bergmann S, Kahonen M, Viikari J, Nikopensius T, Province M, Ketkar S, Colhoun H, Doney A, Robino A, Giulianini F, Kramer BK, Portas L, Ford I, Buckley BM, Adam M, Thun GA, Paulweber B, Haun M, Sala C, Metzger M, Mitchell P, Ciullo M, Kim SK, Vollenweider P, Raitakari O, Metspalu A, Palmer C, Gasparini P, Pirastu M, Jukema JW, Probst-Hensch NM, Kronenberg F, Toniolo D, Gudnason V, Shuldiner AR, Coresh J, Schmidt R, Ferrucci L, Siscovick DS, van Duijn CM, Borecki I, Kardias SL, Liu Y, Curhan GC, Rudan I, Gyllensten U, Wilson JF, Franke A, Pramstaller PP, Rettig R, Prokopenko I, Witteman JC, Hayward C, Ridker P, Parsa A, Bochud M, Heid IM, Goessling W, Chasman DI, Kao WH, Fox CS. Genome-wide association and functional follow-up reveals new loci for kidney function. *PLoS Genet*; 2012;8(3):e1002584
- Perry JR, Voight BF, Yengo L, Amin N, Dupuis J, Ganser M, Grallert H, Navarro P, Li M, Qi L, Steinthorsdottir V, Scott RA, Almgren P, Arking DE, Aulchenko Y, Balkau B, Benediktsson R, Bergman RN, Boerwinkle E, Bonnycastle L, Burt NP, Campbell H, Charpentier G, Collins FS, Gieger C, Green T, Hadjadj S, Hattersley AT, Herder C, Hofman A, Johnson AD, Kottgen A, Kraft P, Labruno Y, Langenberg C, Manning AK, Mohlke KL, Morris AP, Oostra B, Pankow J, Petersen AK, Pramstaller PP, Prokopenko I, Rathmann W, Rayner W, Roden

- M, Rudan I, Rybin D, Scott LJ, Sigurdsson G, Sladek R, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tuomilehto J, Uitterlinden AG, Vivequin S, Weedon MN, Wright AF, MAGIC, DIAGRAM Consortium, GIANT Consortium, Hu FB, Illig T, Kao L, Meigs JB, Wilson JF, Stefansson K, van Duijn C, Altschuler D, Morris AD, Boehnke M, McCarthy MI, Froguel P, Palmer CN, Wareham NJ, Groop L, Frayling TM, Cauchi S. Stratifying type 2 diabetes cases by BMI identifies genetic risk variants in LAMA1 and enrichment for risk variants in lean compared to obese cases. *PLoS Genet*; 2012;8(5):e1002741
- Petersen AK, Stark K, Musameh MD, Nelson CP, Römisch-Margl W, Kremer W, Raffler J, Krug S, Skurk T, Rist MJ, Daniel H, Hauner H, Adamski J, Tomaszewski M, Döring A, Peters A, Wichmann HE, Kaess BM, Kalbitzer HR, Huber F, Pfahler V, Samani NJ, Kronenberg F, Dieplinger H, Illig T, Hengstenberg C, Suhre K, Gieger C, Kastenmüller G. Genetic associations with lipoprotein subfractions provide information on their biological nature. *Hum Mol Genet*; 2012;21(6):1433-1443
- Polonikov A, Vialykh E, Vasil'eva O, Bulgakova I, Bushueva O, Illig T, Solodilova M. Genetic variation in glutathione s-transferase genes and risk of nonfatal cerebral stroke in patients suffering from essential hypertension. *J Mol Neurosci*; 2012;47(3):511-513
- Polonikov AV, Vialykh EK, Churnosov MI, Illig T, Freidin MB, Vasil'eva OV, Bushueva OY, Ryzhaeva VN, Bulgakova IV, Solodilova MA. The C718T polymorphism in the 3'-untranslated region of glutathione peroxidase-4 gene is a predictor of cerebral stroke in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*; 2012;35(5):507-512
- Raedler D, Illi S, Pinto LA, von Mutius E, Illig T, Kabesch M, Schaub B. IL10 polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol*; 2013;131(3):789-796
- Raitoharju E, Seppälä I, Lyytikäinen LP, Levula M, Oksala N, Klopp N, Illig T, Laaksonen R, Kähönen M, Lehtimäki T. A comparison of the accuracy of Illumina HumanHT-12 v3 Expression BeadChip and TaqMan qRT-PCR gene expression results in patient samples from the Tampere Vascular Study. *Atherosclerosis*; 2013;226(1):149-152
- Rawal R, Teumer A, Völzke H, Wallaschofski H, Ittermann T, Asvold BO, Bjoro T, Greiser KH, Tiller D, Werdan K, zu Schwabedissen HE, Doering A, Illig T, Gieger C, Meisinger C, Homuth G. Meta-analysis of two genome-wide association studies identifies four genetic loci associated with thyroid function. *Hum Mol Genet*; 2012;21(14):3275-3282
- Rebane A, Zimmermann M, Aab A, Baurecht H, Koreck A, Karelson M, Abram K, Metsalu T, Pihlap M, Meyer N, Fölster-Holst R, Nagy N, Kemeny L, Kingo K, Vilo J, Illig T, Akdis M, Franke A, Novak N, Weidinger S, Akdis CA. Mechanisms of IFN-gamma-induced apoptosis of human skin keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*; 2012;129(5):1297-1306
- Ried JS, Döring A, Oexle K, Meisinger C, Winkelmann J, Klopp N, Meitinger T, Peters A, Suhre K, Wichmann HE, Gieger C. PSEA: Phenotype Set Enrichment Analysis-a new method for analysis of multiple phenotypes. *Genet Epidemiol*; 2012;36(3):244-252
- Saxena R, Elbers CC, Guo Y, Peter I, Gaunt TR, Mega JL, Lanktree MB, Tare A, Castillo BA, Li YR, Johnson T, Bruinenberg M, Gilbert-Diamond D, Rajagopalan R, Voight BF, Balasubramanyam A, Barnard J, Bauer F, Baumert J, Bhangale T, Bohm BO, Braund PS, Burton PR, Chandrupatla HR, Clarke R, Cooper-DeHoff RM, Crook ED, Davey-Smith G, Day IN, de Boer A, de Groot MC, Drenos F, Ferguson J, Fox CS, Furlong CE, Gibson Q, Gieger C, Gilhuys-Pederson LA, Glessner JT, Goel A, Gong Y, Grant SF, Grobbee DE, Hastie C, Humphries SE, Kim CE, Kivimaki M, Kleber M, Meisinger C, Kumari M, Langae TY, Lawlor DA, Li M, Lobbmeyer MT, Maitland-van der Zee AH, Meigs MF, Molony CM, Murugesan G, Musani SK, Nelson CP, Newhouse SJ, O'Connell JR, Padmanabhan S, Palmen J, Patel SR, Pepine CJ, Pettinger M, Price TS, Rafelt S, Ranchalis J, Rasheed A, Rosenthal E, Ruczinski I, Shah S, Shen H, Silbernagel G, Smith EN, Spijkerman AW, Stanton A, Steffes MW, Thorand B, Trip M, van der Harst P, van der ADL, van Iperen EP, van Setten J, van Vliet-Ostapchouk JV, Verweij N, Wolffenbuttel BH, Young T, Zafarmand MH, Zmuda JM, Look AHEAD Research Group, DIAGRAM consortium, Boehnke M, Altschuler D, McCarthy M, Kao WH, Pankow JS, Cappola TP, Sever P, Poulter N, Caulfield M, Dominiczak A, Shields DC, Bhatt DL, Zhang L, Curtis SP, Danesh J, Casas JP, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Doevendans PA, Dorn GW 2nd, Farrall M, FitzGerald GA, Hamsten A, Hegele R, Hingorani AD, Hofker MH, Huggins GS, Illig T, Jarvik GP, Johnson JA, Klungel OH, Knowler WC, Koenig W, Marz W, Meigs JB, Melander O, Munroe PB, Mitchell BD, Bielinski SJ, Rader DJ, Reilly MP, Rich SS, Rotter JI, Saleheen D, Samani NJ, Schadt EE, Shuldiner AR, Silverstein R, Kottke-Marchant K, Talmud PJ, Watkins H, Asselbergs FW, de Bakker PI, McCaffery J, Wijmenga C, Sabatine MS, Wilson JG, Reiner A, Bowden DW, Hakonarson H, Siscovick DS, Keating BJ. Large-scale gene-centric meta-analysis across 39 studies identifies type 2 diabetes loci. *Am J Hum Genet*; 2012;90(3):410-425
- Scherag A, Kleber M, Boes T, Kolbe AL, Ruth A, Gallert H, Illig T, Heid IM, Toschke AM, Grau K, NUGENOB Consortium, Sorensen TI, Hebebrand J, Hinney A, Reinehr T. SDCCAG8 obesity alleles and reduced weight loss after a lifestyle intervention in overweight children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*; 2012;20(2):466-470
- Schmied MC, Zehetmayer S, Reindl M, Ehling R, Bajer-Kornek B, Leutmezer F, Zebenhöler K, Hotzy C, Lichtner P, Meitinger T, Wichmann HE, Illig T, Gieger C, Huber K, Khalil M, Fuchs S, Schmidt H, Auff E, Kristoferitsch W, Fazekas F, Berger T, Vass K, Zimprich A. Replication study of multiple sclerosis (MS) susceptibility alleles and correlation of DNA-variants with disease features in a cohort of Austrian MS patients. *Neurogenetics*; 2012;13(2):181-187
- Schnittger S, Eder C, Jeromin S, Alpermann T, Fasan A, Grossmann V, Kohlmann A, Illig T, Klopp N, Wichmann HE, Kreuzer KA, Schmid C, Staib P, Peceny R, Schmitz N, Kern W, Haferlach C, Haferlach T. ASXL1 exon 12 mutations are frequent in AML with intermediate risk karyotype and are independently associated with an adverse outcome. *Leukemia*; 2013;27(1):82-91
- Schurmann C, Heim K, Schillert A, Blankenberg S, Carstensen M, Dorr M, Endlich K, Felix SB, Gieger C, Gallert H, Herder C, Hoffmann W, Homuth G, Illig T, Kruppa J, Meitinger T, Müller C, Nauck M, Peters A, Rettig R, Roden M, Strauch K, Volker U, Volzke H, Wahl S,

Wallaschofski H, Wild PS, Zeller T, Teumer A, Prokisch H, Ziegler A. Analyzing Illumina Gene Expression Microarray Data from Different Tissues: Methodological Aspects of Data Analysis in the MetaXpress Consortium. *PLoS One*; 2012;7(12):e50938

Scott RA, Lagou V, Welch RP, Wheeler E, Montasser ME, Luan J, Magi R, Strawbridge RJ, Rehnberg E, Gustafsson S, Kanoni S, Rasmussen-Torvik LJ, Yengo L, Lecoeur C, Shungin D, Sanna S, Sidore C, Johnson GC, Jukema JW, Johnson T, Mahajan A, Verweij N, Thorleifsson G, Hottenga JJ, Shah S, Smith AV, Sennblad B, Gieger C, Salo P, Perola M, Timpson NJ, Evans DM, Pourcain BS, Wu Y, Andrews JS, Hui J, Bielak LF, Zhao W, Horikoshi M, Navarro P, Isaacs A, O'Connell JR, Stirrups K, Vitart V, Hayward C, Esko T, Mihailov E, Fraser RM, Fall T, Voight BF, Raychaudhuri S, Chen H, Lindgren CM, Morris AP, Rayner NW, Robertson N, Rybin D, Liu CT, Beckmann JS, Willemis SM, Chines PS, Jackson AU, Kang HM, Stringham HM, Song K, Tanaka T, Peden JF, Goel A, Hicks AA, An P, Muller-Nurasyid M, Franco-Cereceda A, Folkersen L, Marullo L, Jansen H, Oldehinkel AJ, Bruinenberg M, Pankow JS, North KE, Forouhi NG, Loos RJ, Edkins S, Varga TV, Hallmans G, Oksa H, Antonella M, Nagaraja R, Trompet S, Ford I, Bakker SJ, Kong A, Kumari M, Gigante B, Herder C, Munroe PB, Caulfield M, Antti J, Mangino M, Small K, Miljkovic I, Liu Y, Atalay M, Kiess W, James AL, Rivadeneira F, Uitterlinden AG, Palmer CN, Doney AS, Willemsen G, Smit JH, Campbell S, Polasek O, Bonnycastle LL, Herberg S, Dimitriou M, Bolton JL, Fowkes GR, Kovacs P, Lindstrom J, Zemunik T, Bandinelli S, Wild SH, Basart HV, Rathmann W, Grallert H, DIAbetes Genetics Replication and Meta-analysis (DIAGRAM) Consortium, Maerz W, Kleber ME, Boehm BO, Peters A, Pramstaller PP, Province MA, Borecki IB, Hastie ND, Rudan I, Campbell H, Watkins H, Farrall M, Stumvoll M, Ferrucci L, Waterworth DM, Bergman RN, Collins FS, Tuomilehto J, Watanabe RM, de Geus EJ, Penninx BW, Hofman A, Oostra BA, Psaty BM, Vollenweider P, Wilson JF, Wright AF, Hovingh GK, Metspalu A, Uusitupa M, Magnusson PK, Kyvik KO, Kaprio J, Price JF, Dedoussis GV, Deloukas P, Meneton P, Lind L, Boehnke M, Shuldiner AR, van Duijn CM, Morris AD, Toenjes A, Peyser PA, Beilby JP, Korner A, Kuusisto J, Laakso M, Bornstein SR, Schwarz PE, Lakka TA, Rauramaa R, Adair LS, Smith GD, Spector TD, Illig T, de Faire U, Hamsten A, Gudnason V, Kivimaki M, Hingorani A, Keinanen-Kiukkaanniemi SM, Saaristo TE, Boomsma DI, Stefansson K, van der Harst P, Dupuis J, Pedersen NL, Sattar N, Harris TB, Cucca F, Ripatti S, Salomaa V, Mohlke KL, Balkau B, Froguel P, Pouta A, Jarvelin MR, Wareham NJ, Bouatia-Naji N, McCarthy MI, Franks PW, Meigs JB, Teslovich TM, Florez JC, Langenberg C, Ingelsson E, Prokopenko I, Barroso I. Large-scale association analyses identify new loci influencing glycaemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. *Nat Genet*; 2012;44(9):991-1005

Sinner MF, Porthan K, Noseworthy PA, Havulinna AS, Tikkanen JT, Müller-Nurasyid M, Peloso G, Ulivi S, Beckmann BM, Brockhaus AC, Cooper RR, Gasparini P, Hengstenberg C, Hwang SJ, Iorio A, Juntila MJ, Klopp N, Kähönen M, Laaksonen MA, Lehtimäki T, Lichtner P, Lytikäinen LP, Martens E, Meisinger C, Meitinger T, Merchant FM, Nieminen MS, Peters A, Pietila A, Perz S, Oikarinen L, Raitakari O, Reinhard W, Silander K, Thorand B, Wichmann HE, Sinagra G, Viikari J, O'Donnell CJ, Ellinor PT, Huikuri HV, Kääb S, Newton-Cheh C, Salomaa V. A meta-analysis of genome-wide association studies of

the electrocardiographic early repolarization pattern. *Heart Rhythm*; 2012;9(10):1627-1634

Standl M, Sausenthaler S, Lattka E, Koletzko S, Bauer CP, Wichmann HE, von Berg A, Berdel D, Kramer U, Schaaf B, Lehmann I, Herbarth O, Klopp N, Koletzko B, Heinrich J, GINIplus and LISAPlus Study Group. FADS gene cluster modulates the effect of breastfeeding on asthma. Results from the GINIplus and LISAPlus studies. *Allergy*; 2012;67(1):83-90

Taal HR, St Pourcain B, Thiering E, Das S, Mook-Kanamori DO, Warrington NM, Kaakinen M, Kreiner-Moller E, Bradfield JP, Freathy RM, Geller F, Guxens M, Cousminer DL, Kerkhof M, Timpson NJ, Ikram MA, Beilin LJ, Bonnelykke K, Buxton JL, Charoen P, Chawes BL, Eriksson J, Evans DM, Hofman A, Kemp JP, Kim CE, Klopp N, Lahti J, Lye SJ, McMahon G, Mentch FD, Muller-Nurasyid M, O'Reilly PF, Prokopenko I, Rivadeneira F, Steegers EA, Sunyer J, Tiesler C, Yaghooskar H, Cohorts for Heart and Aging Research in Genetic Epidemiology Consortium, Breteler MM, Decarli C, Breteler MM, Dobbins S, Fornage M, Gudnason V, Launer LJ, van der Lugt A, Mosley TH Jr, Seshadri S, Smith AV, Vernooij MW, Early Genetics & Lifecourse Epidemiology Consortium, Blakemore AI, Chiavacci RM, Feenstra B, Fernandez-Banet J, Grant SF, Hartikainen AL, van der Heijden AJ, Iniguez C, Lathrop M, McArdle WL, Molgaard A, Newnham JP, Palmer LJ, Palotie A, Pouta A, Ring SM, Sovio U, Standl M, Uitterlinden AG, Wichmann HE, Vissing NH, DeCarli C, van Duijn CM, McCarthy MI, Koppelman GH, Estivill X, Hattersley AT, Melbye M, Bisgaard H, Pennell CE, Widen E, Hakonarson H, Smith GD, Heinrich J, Jarvelin MR, Jaddoe VW, Early Growth Genetics Consortium. Common variants at 12q15 and 12q24 are associated with infant head circumference. *Nat Genet*; 2012;44(5):532-538

The CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, Ingelsson E, Saleheen D, Erdmann J, Goldstein BA, Stirrups K, König IR, Cazier JB, Johansson A, Hall AS, Lee JY, Willer CJ, Chambers JC, Esko T, Folkersen L, Goel A, Grundberg E, Havulinna AS, Ho WK, Hopewell JC, Eriksson N, Kleber ME, Kristiansson K, Lundmark P, Lytikäinen LP, Rafelt S, Shungin D, Strawbridge RJ, Thorleifsson G, Tikkanen E, Van Zuydam N, Voight BF, Waite LL, Zhang W, Ziegler A, Absher D, Altshuler D, Balmforth AJ, Barroso I, Braund PS, Burgdorf C, Claudi-Boehm S, Cox D, Dimitriou M, Do R, DIAGRAM Consortium, CARDIOGENICS Consortium, Doney AS, Mokhtari NE, Eriksson P, Fischer K, Fontanillas P, Franco-Cereceda A, Gigante B, Groop L, Gustafsson S, Hager J, Hallmans G, Han BG, Hunt SE, Kang HM, Illig T, Kessler T, Knowles JW, Kolovou G, Kuusisto J, Langenberg C, Langford C, Leander K, Lokki ML, Lundmark A, McCarthy MI, Meisinger C, Melander O, Mihailov E, Maouche S, Morris AD, Muller-Nurasyid M, MuTHER Consortium, Nikus K, Peden JF, Rayner NW, Rasheed A, Rosinger S, Rubin D, Rumpf MP, Schafer A, Sivananthan M, Song C, Stewart AF, Tan ST, Thorgeirsson G, Schoot CE, Wagner PJ, Wellcome Trust Case Control Consortium, Wells GA, Wild PS, Yang TP, Amouyel P, Arveiler D, Basart H, Boehnke M, Boerwinkle E, Brambilla P, Cambien F, Cupples AL, de Faire U, Dehghan A, Diemert P, Epstein SE, Evans A, Ferrario MM, Ferrieres J, Gauguier D, Go AS, Goodall AH, Gudnason V, Hazen SL, Holm H, Iribarren C, Jang Y, Kahonen M, Kee F, Kim HS, Klopp N, Koenig W, Kratzer W, Kuulasmaa K, Laakso M, Laaksonen R, Lee JY, Lind L, Ouwehand

- WH, Parish S, Park JE, Pedersen NL, Peters A, Quertermous T, Rader DJ, Salomaa V, Schadt E, Shah SH, Sinisalo J, Stark K, Stefansson K, Tregouet DA, Virtamo J, Wallentin L, Wareham N, Zimmermann ME, Nieminen MS, Hengstenberg C, Sandhu MS, Pastinen T, Syvanen AC, Hovingh GK, Dedoussis G, Franks PW, Lehtimäki T, Metspalu A, Zalloua PA, Siegbahn A, Schreiber S, Ripatti S, Blankenberg SS, Perola M, Clarke R, Boehm BO, O'Donnell C, Reilly MP, Marz W, Collins R, Kathiresan S, Hamsten A, Kooner JS, Thorsteinsdóttir U, Danesh J, Palmer CN, Roberts R, Watkins H, Schunkert H, Samani NJ. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*; 2012;45(1):25-33
- Toncheva AA, Suttner K, Michel S, Klopp N, Illig T, Balschun T, Vogelberg C, von Berg A, Bufo A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Frischer T, Genuneit J, von Mutius E, Kabesch M. Genetic variants in *Protocadherin-1*, bronchial hyper-responsiveness, and asthma subphenotypes in German children. *Pediatr Allergy Immunol*; 2012;23(7):636-641
- Tsoi LC, Spain SL, Knight J, Ellinghaus E, Stuart PE, Capon F, Ding J, Li Y, Tejasvi T, Gudjonsson JE, Kang HM, Allen MH, McManus R, Novelli G, Samuelsson L, Schalkwijk J, Stahle M, Burden AD, Smith CH, Cork MJ, Estivill X, Bowcock AM, Krueger GG, Weger W, Worthington J, Tazi-Ahni R, Nestle FO, Hayday A, Hoffmann P, Winkelmann J, Wijmenga C, Langford C, Edkins S, Andrews R, Blackburn H, Strange A, Band G, Pearson RD, Vukcevic D, Spencer CC, Deloukas P, Mrowietz U, Schreiber S, Weidinger S, Koks S, Kingo K, Esko T, Metspalu A, Lim HW, Voorhees JJ, Weichenthal M, Wichmann HE, Chandran V, Rosen CF, Rahman P, Gladman DD, Griffiths CE, Reis A, Kere J, Collaborative Association Study of Psoriasis (CASP), Duffin KC, Helms C, Goldgar D, Li Y, Paschall J, Malloy MJ, Pullinger CR, Kane JP, Gardner J, Perlmutter A, Miner A, Feng BJ, Hiremagalore R, Ike RW, Christophers E, Henseler T, Ruether A, Schrodi SJ, Prahalad S, Guthery SL, Fischer J, Liao W, Kwok P, Menter A, Lathrop GM, Wise C, Begovich AB, Genetic Analysis of Psoriasis Consortium, Onoufriadis A, Weale ME, Hofer A, Salmhofer W, Wolf P, Kainu K, Saarialho-Kere U, Suomela S, Badorf P, Huffmeier U, Kurrat W, Kuster W, Lascorz J, Mossner R, Schurmeier-Horst F, Stander M, Traupe H, Bergboer JG, Heijer Md, van de Kerkhof PC, Zeeuwen PL, Barnes L, Campbell LE, Cusack C, Coleman C, Conroy J, Ennis S, Fitzgerald O, Gallagher P, Irvine AD, Kirby B, Markham T, McLean WH, McPartlin J, Rogers SF, Ryan AW, Zawirska A, Giardina E, Lepre T, Perricone C, Martin-Ezquerria G, Pujol RM, Riveira-Munoz E, Inerot A, Naluai AT, Mallbris L, Wolk K, Leman J, Barton A, Warren RB, Young HS, Ricano-Ponce I, Trynka G, Psoriasis Association Genetics Extension, Pellett FJ, Henschel A, Aurand M, Bebo B, Gieger C, Illig T, Moebus S, Jockel KH, Erbel R, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Donnelly P, Peltonen L, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Casas JP, Corvin A, Craddock N, Duncanson A, Jankowski J, Markus HS, Mathew CG, McCarthy MI, Palmer CN, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Samani N, Viswanathan AC, Wood NW, Bellenguez C, Freeman C, Hellenthal G, Giannoulatou E, Pirinen M, Su Z, Hunt SE, Gwilliam R, Bumpstead SJ, Dronov S, Gillman M, Gray E, Hammond N, Jayakumar A, McCann OT, Liddle J, Perez ML, Potter SC, Ravindrarajah R, Ricketts M, Waller M, Weston P, Widaa S, Whittaker P, Nair RP, Franke A, Barker JN, Abecasis GR, Elder JT, Trembath RC. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet*; 2012;44(12):1341-1348
- van der Harst P, Zhang W, Mateo Leach I, Rendon A, Verweij N, Sehmi J, Paul DS, Elling U, Allayee H, Li X, Radhakrishnan A, Tan ST, Voss K, Weichenberger CX, Albers CA, Al-Hussani A, Asselbergs FW, Ciullo M, Danjou F, Dina C, Esko T, Evans DM, Franke L, Gogele M, Hartiala J, Hersch M, Holm H, Hottenga JJ, Kanoni S, Kleber ME, Lagou V, Langenberg C, Lopez LM, Lytikainen LP, Melander O, Murgia F, Nolte IM, O'Reilly PF, Padmanabhan S, Parsa A, Pirastu N, Porcu E, Portas L, Prokopenko I, Ried JS, Shin SY, Tang CS, Teumer A, Traglia M, Ulivi S, Westra HJ, Yang J, Zhao JH, Anni F, Abdellaoui A, Attwood A, Balkau B, Bandinelli S, Bastardot F, Benyamin B, Boehm BO, Cookson WO, Das D, de Bakker PI, de Boer RA, de Geus EJ, de Moor MH, Dimitriou M, Domingues FS, Doring A, Engstrom G, Eyjolfsson GI, Ferrucci L, Fischer K, Galanello R, Garner SF, Genser B, Gibson QD, Girotto G, Gudbjartsson DF, Harris SE, Hartikainen AL, Hastie CE, Hedblad B, Illig T, Jolley J, Kahonen M, Kema IP, Kemp JP, Liang L, Lloyd-Jones H, Loos RJ, Meacham S, Medland SE, Meisinger C, Memari Y, Mihailov E, Miller K, Moffatt MF, Nauck M, Novatchkova M, Nutile T, Olafsson I, Onundarson PT, Parracciani D, Penninx BW, Perseu L, Piga A, Pistic G, Pouta A, Puc U, Raitakari O, Ring SM, Robino A, Ruggiero D, Ruokonen A, Saint-Pierre A, Sala C, Salumets A, Sambrook J, Schepers H, Schmidt CO, Sillje HH, Sladek R, Smit JH, Starr JM, Stephens J, Sulem P, Tanaka T, Thorsteinsdóttir U, Tragante V, van Gilst WH, van Pelt LJ, van Veldhuisen DJ, Volker U, Whitfield JB, Willemsen G, Winkelmann BR, Wirnsberger G, Algra A, Cucca F, d'Adamo AP, Danesh J, Deary IJ, Dominiczak AF, Elliott P, Fortina P, Froguel P, Gasparini P, Greinacher A, Hazen SL, Jarvelin MR, Khaw KT, Lehtimäki T, Maerz W, Martin NG, Metspalu A, Mitchell BD, Montgomery GW, Moore C, Navis G, Pirastu M, Pramstaller PP, Ramirez-Solis R, Schadt E, Scott J, Shuldiner AR, Smith GD, Smith JG, Snieder H, Sorice R, Spector TD, Stefansson K, Stumvoll M, Tang WH, Toniolo D, Tonjes A, Visscher PM, Vollenweider P, Wareham NJ, Wolfenbutter BH, Boomsma DI, Beckmann JS, Dedoussis GV, Deloukas P, Ferreira MA, Sanna S, Uda M, Hicks AA, Penninger JM, Gieger C, Kooner JS, Ouweland WH, Soranzo N, Chambers JC. Seventy-five genetic loci influencing the human red blood cell. *Nature*; 2012;492(7429):369-375
- Volckmar AL, Bolze F, Jarick I, Knoll N, Scherag A, Reinehr T, Illig T, Grallert H, Wichmann HE, Wiegand S, Biebertmann H, Krude H, Fischer-Posovszky P, Rief W, Wabitsch M, Klingenspor M, Hebebrand J, Hinney A. Mutation screen in the GWAS derived obesity gene SH2B1 including functional analyses of detected variants. *BMC Med Genomics*; 2012;5:65-8794-5-65
- Wahl S, Yu Z, Kleber M, Singmann P, Holzapfel C, He Y, Mittelstrass K, Polonikov A, Prehn C, Römisch-Margl W, Adamski J, Suhre K, Grallert H, Illig T, Wang-Sattler R, Reinehr T. Childhood Obesity Is Associated with Changes in the Serum Metabolite Profile. *Obes Facts*; 2012;5(5):660-670
- Wang-Sattler R, Yu Z, Herder C, Messias AC, Floegel A, He Y, Heim K, Campillos M, Holzapfel C, Thorand B, Grallert H, Xu T, Bader E, Huth C, Mittelstrass K, Döring A, Meisinger C, Gieger C, Prehn C, Roemisch-Margl W, Carstensen M, Xie L, Yamanaka-Okumura H, Xing G, Ceglarek U, Thiery J, Giani G, Lickert H, Lin X, Li Y, Boeing H,

Joost HG, de Angelis MH, Rathmann W, Suhre K, Prokisch H, Peters A, Meitinger T, Roden M, Wichmann HE, Pischon T, Adamski J, Illig T. Novel biomarkers for pre-diabetes identified by metabolomics. *Mol Syst Biol*; 2012;8:615

Yu Z, Zhai G, Singmann P, He Y, Xu T, Prehn C, Römisch-Margl W, Lattka E, Gieger C, Soranzo N, Heinrich J, Standl M, Thiering E, Mittelstrass K, Wichmann HE, Peters A, Suhre K, Li Y, Adamski J, Spector TD, Illig T, Wang-Sattler R. Human serum metabolic profiles are age dependent. *Aging Cell*; 2012;11(6):960-967

Abstracts

2012 wurden 65 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Illig, Thomas (Prof.): Leiter der Biomaterialiengruppe der Nationalen Kohorte, Reviewtätigkeiten für Fachjournale (z.B. *Lancet*, *Nature Genetics*, *Nature*); Reviewer für das finnische Forschungsministerium, Reviewer für das norwegische Forschungsministerium, Reviewer für den Wellcome Trust (UK).