

# Forschungsbericht 2014

---

# Forschungsbericht 2014

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

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

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

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

Wir danken den Mitarbeitern der Bibliothek der Medizinischen Hochschule, Benutzungsabteilung: Frau Ingeborg Heering, für ihre Unterstützung der bibliografischen Angaben.

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

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

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

Das Titelbild/die Animation des Forschungsberichtes 2014 zeigt schematisch, wie sich die Entwicklung von entzündlichen T-Zellen durch einen gezielten Eingriff in den zellulären Fettsäurestoffwechsel beeinflussen lässt.

Normalerweise spielen T-Helfer Zellen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten. Allerdings können die von T-Zellen ausgeschütteten Botenstoffe (sog. Zytokine) auch eine stark entzündungsfördernde Wirkung haben. Versagt die Kontrolle der T-Zell Antwort, kann es deshalb zu chronischen Entzündungen kommen, die sich sogar gezielt gegen eigene Gewebe richten können, wie im Falle von Autoimmunerkrankungen.

Änderungen des intrazellulären Stoffwechsels haben einen maßgeblichen Einfluss auf die Differenzierung und Funktion von T-Zellen. Eine Studie aus dem Institut für Infektionsimmunologie am Twincore (Berod et al. Nat Med. 2014 20:1327-33) konnte zeigen, dass die Entwicklung von entzündlichen CD4<sup>+</sup> T-Helfer Zellen von der Aktivierung der intrazellulären de novo Fettsäuresynthese abhängt. Die Blockade eines Schlüsselenzyms der Fettsäuresynthese, Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC)1, durch den mykobakteriellen Wirkstoff Soraphen A hemmt nicht nur sehr effektiv die Entstehung von murinen und humanen entzündlichen T-Zellen, sondern begünstigt gleichzeitig auch die Entwicklung von anti-entzündlichen, regulatorischen T-Zellen. Diese Ergebnisse weisen einen vollkommen neuen Weg auf, wie durch einen direkten Eingriff in den intrazellulären Fettstoffwechsel die Balance zwischen entzündlichen und regulatorischen T-Zellen in autoimmun- oder infektionsassoziierten Prozessen im Körper moduliert werden könnte. Die Aufnahme wurde von Herrn Prof. Dr. Tim Sparwasser, Direktor vom Institut für Infektionsimmunologie zur Verfügung gestellt.

---

## Vorwort

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

im vorliegenden Forschungsbericht des Jahres 2014 finden Sie wie gewohnt einen umfassenden Überblick der Forschungsprojekte und weiteren wissenschaftlichen Leistungen unserer klinischen Abteilungen, theoretischen Institute und Forschungsverbände.

Highlights des Jahres 2014 waren die Verlängerung des SFB900 und die Eröffnung des Clinical Research Centers (CRC). Der SFB900 zum Thema „Chronische Infektionen“ ging mit großer Unterstützung der Gutachter in eine weitere Förderperiode. Das CRC ist eine strategisch besonders wichtige Einrichtung, gemeinsam betrieben mit dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, um klinische Studien an gesunden Probanden oder Patienten, die keine stationäre Vollversorgung benötigen, in einem optimalen Umfeld durchzuführen. Zudem konnten wir mit großer Freude den Fortschritt der Errichtung des Niedersächsischen Zentrums für Implantatforschung und -entwicklung (NIFE) verfolgen.

Die gesamte Stärke in der Forschung der MHH zeigt sich weiterhin in den vielen im Forschungsbericht aufgeführten Projekten, Förderungen, Publikationen, Dissertationen und Habilitationen.

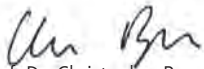
Alle diese Aktivitäten sind eingebettet in das Bemühen unserer Hochschule, Chancengleichheit und familienfreundliche Arbeitsmöglichkeiten auch in dem so kompetitiven Umfeld internationaler Spitzenforschung zu realisieren. Ein hohes Maß an Vertrauen, Mut zur Interdisziplinarität, Wertschätzung hauseigener Kooperationen, und Optimierung von Abläufen in allen Bereichen sind weiterhin gefordert, um auch unter den schwierigen finanziellen Rahmenbedingungen der Universitätsmedizin den hohen Qualitätsstandard und die Exzellenz der MHH Forschung beibehalten zu können. Das Virtuelle Research Center, engere Vernetzung von Forschung und IT, respektive Verwaltung verbessern die Rahmenbedingungen bereits und werden weiter optimiert werden.

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

---

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



Prof. Dr. Christopher Baum  
Präsident



Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner  
Forschungsdekanin

Hannover, im Mai 2015

## INHALTSVERZEICHNIS

---

### ZENTRUM ANATOMIE

Funktionelle und Angewandte Anatomie .....	1
Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie .....	7
Neuroanatomie .....	10
Zellbiologie im Zentrum Anatomie.....	15

### ZENTRUM PHYSIOLOGIE

Molekular- und Zellphysiologie.....	20
Neurophysiologie .....	29

### ZENTRUM BIOCHEMIE

Biophysikalische Chemie .....	36
Forschungseinrichtung: Strukturanalyse .....	43
Klinische Biochemie .....	47
Physiologische Chemie.....	51
Zelluläre Chemie .....	58

### ZENTRUM INNERE MEDIZIN

Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie .....	65
Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie u. Stammzelltransplantation.....	86
Experimentelle Hämatologie .....	106
Kardiologie und Angiologie.....	118
Immunologie und Rheumatologie .....	133
Nieren- und Hochdruckerkrankungen.....	144
Pneumologie.....	152

### ZENTRUM KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.....	166
Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese .....	180
Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin .....	186
Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen .....	197
Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie.....	209

### ZENTRUM CHIRURGIE

Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie.....	221
Kinderchirurgie .....	246
Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie .....	254
Orthopädie (Annastift).....	261
Unfallchirurgie .....	272
Urologie und Urologische Onkologie.....	281
Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie .....	290

### KLINIKEN/INSTITUTE DER SEKTION II OHNE ZENTRUMZUORDNUNG

Dermatologie, Allergologie und Venerologie .....	296
Immundefektologie und experimentelle Allergologie.....	303
Frauenheilkunde und Geburtshilfe .....	308

## INHALTSVERZEICHNIS

---

### ZENTRUM RADIOLOGIE

Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie.....	323
Diagnostische und Interventionelle Radiologie .....	329
Strahlentherapie und Spezielle Onkologie.....	337
Nuklearmedizin.....	350

### ZENTRUM NEUROLOGISCHE MEDIZIN

Neurochirurgie.....	359
Neurologie.....	364

### ZENTRUM FÜR SEELISCHE GESUNDHEIT

Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie.....	377
Arbeitsbereich Klinische Psychologie u. Sexualmedizin.....	385
Psychosomatik und Psychotherapie.....	389

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

Augenheilkunde.....	397
Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.....	403
Experimentelle Otologie.....	418
Phoniatrie und Pädaudiologie .....	421

### ZENTRUM ZAHN- MUND- UND KIEFERHEILKUNDE

Kieferorthopädie.....	424
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie .....	428
Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde.....	436
Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde .....	447

### KLINIKEN / INSTITUTE DER SEKTION III OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG

Anästhesiologie und Intensivmedizin .....	452
Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin .....	460
Rehabilitationsmedizin .....	463
Sportmedizin.....	472

### ZENTRUM PATHOLOGIE, FORENSIK UND GENETIK

Humangenetik .....	477
Pathologie .....	486
Rechtsmedizin.....	494

### ZENTRUM PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

Arbeitsmedizin.....	499
Pharmako- und Toxikogenomikforschung.....	504
Klinische Pharmakologie .....	511
Pharmakologie.....	519
Toxikologie.....	527

## INHALTSVERZEICHNIS

---

### ZENTRUM LABORATORIUMSMEDIZIN

Immunologie.....	534
Klinische Chemie.....	541
Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene.....	546
Molekularbiologie.....	559
Transfusionsmedizin.....	565
Versuchstierkunde.....	573
Virologie.....	579

### ZENTRUM ÖFFENTLICHE GESUNDHEITSPFLEGE

Allgemeinmedizin .....	589
Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung .....	596
Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin.....	608
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie .....	616
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie.....	626

### ZENTRUM BIOMETRIE, MEDIZINISCHE INFORMATIK UND MEDIZINTECHNIK

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

### TWINCORE

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH .....	649
Experimentelle Infektionsforschung.....	652
Experimentelle Virologie .....	662
Infektionsimmunologie.....	666
Molekulare Bakteriologie .....	672

### HZI

Infektionsepidemiologie.....	677
Experimentelle Immunologie.....	682
Regulation in der Infektionsbiologie .....	685

### IFB-Tx

Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation .....	688
Molekulare und Translationale Therapiestrategien .....	689
Zelltherapeutika - GMPDU .....	696
Transplantationsimmunologie .....	701

### EXZELLENZCLUSTER

Exzellenzcluster REBIRTH - „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“ .....	711
Exzellenzcluster „Hearing4All“ Der Exzellenzcluster im Auditory Valley .....	719

### ZENTRUM FÜR INFEKTIONS BIOLOGIE ZIB..... 727

### HANNOVER BIOMEDICAL RESEARCH SCHOOL (HBRS)..... 729

Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin.....	731
Internationales PhD-Programme Infektionsbiologie und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktion DEWIN .....	740

## INHALTSVERZEICHNIS

---

Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences.....	747
Internationales PhD-Programm Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing	757
Internationales PhD-Programm Epidemiologie .....	760
International Training Network Towards Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery (TECAS).....	763
<b>SONDERFORSCHUNGSBEREICHE</b>	
SFB 599 .....	767
SFB 738 .....	772
SFB Transregio 77 .....	776
SFB 900 .....	777
Forscherguppe 250: Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen .....	780
Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF e.V.).....	782
Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	787
<b>GRADUIERTENKOLLEGS</b>	
IRTG 1273.....	792
<b>ZENTRALE FORSCHUNGSEINRICHTUNGEN</b>	
Lasermikroskopie .....	795
Proteomics.....	798
Zellsortierung .....	800
Metabolomics .....	803
Elektronenmikroskopie.....	805
Transcriptomics .....	807
Biobank HUB .....	811



**Abteilungs- bzw. Institutsleiter**

<b>A</b> Adams, Hans-Anton; Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin .....	460
<b>B</b> ach, Friedrich Wilhelm; SFB 599 .....	767
Ballmaier, Matthias; Zellsortierung .....	800
Bauerfeind, Rudolf; Lasermikroskopie .....	795
Bauersachs, Johann; Kardiologie und Angiologie .....	118
Baum, Christopher; REBIRTH .....	711
Beerbaum, Philipp; Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin .....	186
Behrens, Georg; Klinische Forschergruppe 250 .....	780
Bengel, Frank; Nuklearmedizin .....	350
Blasczyk, Rainer; Transfusionsmedizin .....	565
Bleich, André; Versuchstierkunde .....	573
Bleich, Stefan; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie .....	377
Borlak, Jürgen; Pharmako- und Toxikogenomikforschung .....	504
Brand, Korbinian; Klinische Chemie .....	541
Brenner, Bernhard; Molekular- und Zellphysiologie .....	20
Brenner, Bernhard; Neurophysiologie .....	29
Broll, Annette; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences .....	747
<b>C</b> astell, Stefanie; Internationales PhD-Programm Epidemiologie .....	760
Charpentier, Emmanuelle; HZI - Regulation in der Infektionsbiologie.....	685
Chatzigeorgiou, Eirine; Internationales Trainings Network (TECAS) .....	763
Christiansen, Hans; Strahlentherapie und Spezielle Onkologie .....	337
<b>D</b> engler; Reinhard; Neurologie .....	364
de Zwaan, Martina; Psychosomatik und Psychotherapie .....	389
Dittrich-Breiholz, Oliver; Transcriptomics.....	807
<b>F</b> abian, Tilman; REBIRTH .....	711
Falk, Christine; Transplantationsimmunologie .....	701
Federov, Roman; Forschungseinrichtung: Strukturanalyse .....	43
Förster, Reinhold; Immunologie .....	534
Förster, Reinhold; Infektionsbiologie - ZIB .....	727
Förster, Reinhold; Hannover Biomedical Research School (HBRS) .....	729
Förster, Reinhold; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie .....	740
Förster, Reinhold; Zellsortierung .....	800
Framme, Carsten; Augenheilkunde .....	397
<b>G</b> aestel, Matthias; Physiologische Chemie .....	51
Ganser, Arnold; Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation .....	86
Ganser, Arnold; SFB 738 .....	772
Gellrich, Nils-Claudius; Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie .....	428
Gerardy-Schahn, Rita; Zelluläre Chemie .....	58
Geurtsen, Werner; Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde .....	447
Geworski, Lilli; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing .....	757
Geyer, Siegfried; Medizinische Soziologie .....	626
Gomm, Steffi; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences .....	747
Goris, Katherina; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley.....	719
Gossler, Achim; Molekularbiologie .....	559

## INHALTSVERZEICHNIS

Groos, Stephanie; Elektronenmikroskopie .....	805
Grothe, Claudia; Neuroanatomie .....	11
Gutenbrunner, Christoph; Rehabilitationsmedizin .....	463
<b>Haffner, Dieter; Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen .....</b>	<b>197</b>
Häußler, Susanne; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH .....	649
Häußler, Susanne; TWINCORE: Molekulare Bakteriologie .....	672
Haller, Hermann; Nieren- und Hochdruckerkrankungen .....	144
Haller, Hermann; IFB-Tx: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation .....	688
Hansen, Gesine; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie .....	209
Hansen, Gesine; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	787
Hartmann, Silke; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).....	782
Hartmann, Uwe; Arbeitsbereich Klinische Psychologie u. Sexualmedizin .....	385
Haverich, Axel; Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie .....	221
Haverich, Axel; REBIRTH .....	711
Haverich, Axel; Internationales Trainings Network (TECAS) .....	763
Haverich, Axel; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	787
Hegermann, Jan; Elektronenmikroskopie .....	805
Hillemanns, Peter; Frauenheilkunde und Geburtshilfe .....	308
Hühn, Jochen; HZI - Experimentelle Immunologie.....	682
<b>Illig, Thomas; Biobank .....</b>	<b>811</b>
<b>Johann, Sabine; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB .....</b>	<b>727</b>
Johann, Sabine; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie .....	740
Jordan, Jens; Klinische Pharmakologie .....	511
Just, Ingo; Toxikologie .....	527
<b>Kaever, Volkhard; Metabolomic .....</b>	<b>803</b>
Kaiser, Odett; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing .....	757
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH .....	649
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Experimentelle Infektionsforschung .....	652
Kapp, Alexander; Dermatologie, Allergologie und Venerologie .....	296
Klempnauer, Jürgen; Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie .....	290
Klitschar, Michael; Rechtsmedizin .....	494
Koch, Armin; Biometrie .....	632
Köhl, Ulrike; Zelltherapeutika - GMPDU .....	696
Kollmeier, Birger; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley .....	719
Koppert, Wolfgang; Anästhesiologie und Intensivmedizin .....	452
Korossis, Sotirios; Internationales Trainings Network (TECAS) .....	763
Kral, Andrej; Experimentelle Otologie .....	418
Kral, Andrej; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing .....	757
Kratz, Christian; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie .....	166
Krause, Gérard; HZI - Infektionsepidemiologie .....	677
Krause, Gérard; Internationales PhD-Programm Epidemiologie .....	760
Krauss, Joachim K.; Neurochirurgie .....	359
Kreipe, Hans-Heinrich; Pathologie .....	486
Krettek, Christian; Unfallchirurgie .....	272
Krug, Norbert; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	787

## INHALTSVERZEICHNIS

---

Kruse, Susanne; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin .....	731
Kuczyk, Markus Antonius; Urologie und Urologische Onkologie .....	281
<b>L</b> anfermann, Heinrich; Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie .....	323
Lange, Karin; Medizinische Psychologie .....	616
Lenarz, Thomas; Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde .....	403
Lenarz, Thomas; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley .....	719
Lenarz, Thomas; SFB 599 .....	767
Lenzen, Sigurd; Klinische Biochemie .....	47
<b>M</b> anns, Michael; Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie .....	65
Manns, Michael; SFB 738 .....	772
Manns, Michael; SFB Transregio 77 .....	776
Manstein, Dietmar; Biophysikalische Chemie .....	36
Manstein, Dietmar; Forschungseinrichtung: Strukturanalyse .....	43
Manstein, Dietmar; Lasermikroskopie .....	795
Marschollek, Michael; Peter L. Reichertz Medizinische Informatik .....	641
Martin, Ulrich; REBIRTH .....	711
Martin, Ulrich; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences .....	747
<b>N</b> eitzke, Gerald; Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin .....	608
Nolte, Ingo; SFB 599 .....	767
<b>O</b> chs, Matthias; Funktionelle und Angewandte Anatomie .....	1
Ochs, Matthias; Elektronenmikroskopie .....	805
Ott, Jödis; Internationales PhD-Programm Epidemiologie .....	760
<b>P</b> abst, Reinhard; Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie .....	7
Pelz, Daniela; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences .....	747
Pich, Andreas; Proteomics .....	798
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH ....	649
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Experimentelle Virologie .....	662
Ptok, Martin; Phoniatrie und Pädaudiologie .....	421
<b>S</b> chambach, Axel; Experimentelle Hämatologie .....	106
Schirmacher, Peter; Transregio 77 .....	776
Schlegelberger, Brigitte; Humangenetik .....	477
Schmidt, Reinhold Ernst; Immunologie und Rheumatologie .....	133
Schmidt, Reinhold Ernst; Hannover Biomedical Research School (HBRS) .....	729
Schmidt, Reinhold Ernst; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin .....	731
Schmidt, Reinhold Ernst; Klinische Forschergruppe 250 .....	780
Schneider, Nils; Allgemeinmedizin .....	589
Schulz, Thomas; Virologie .....	579
Schulz, Thomas; SFB 900 .....	777
Schulz, Thomas; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) .....	782
Schwestka-Polly, Rainer; Kieferorthopädie .....	424
Seifert, Roland; Pharmakologie .....	519
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH .....	649
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Infektionsimmunologie .....	666
Stein, Johannes; SFB 599 .....	767

## INHALTSVERZEICHNIS

---

Stiesch, Meike; Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde .....	436
Stripecke, Renata; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences .....	747
Suerbaum, Sebastian; Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene .....	546
Suerbaum, Sebastian; Infektionsbiologie - ZIB .....	727
Suerbaum, Sebastian; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie .....	740
Suerbaum, Sebastian; SFB 900.....	777
Suerbaum, Sebastian; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).....	782
Suerbaum, Sebastian; IRTG 1273 .....	792
<b>T</b> egtbur, Uwe; Sportmedizin .....	472
Thum, Thomas; IFB-Tx: Molekulare und Translationale Therapiestrategien .....	689
Thum, Thomas; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin .....	731
<b>U</b> ngewickell, Ernst; Zellbiologie im Zentrum Anatomie .....	15
Ungewickell, Ernst; Elektronenmikroskopie .....	805
Ure, Benno; Kinderchirurgie .....	246
<b>V</b> ogt, Peter; Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie .....	254
<b>W</b> acker, Frank K.; Diagnostische und Interventionelle Radiologie.....	329
Walter, Ulla; Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung .....	596
Welte, Karl H.; Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese .....	180
Welte, Tobias; Pneumologie .....	152
Welte, Tobias; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	787
Werfel, Thomas; Immundefektologie und experimentelle Allergologie .....	303
Windhagen, Henning; Orthopädie (Annastift) .....	261
Wrbitzky, Renate; Arbeitsmedizin .....	499
<b>Z</b> immer, Simone; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie .....	740
Zimmer, Simone; Infektionsbiologie - ZIB .....	727
Zurawski, Annegret; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH) ....	787

## Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Matthias Ochs

Tel.: 0511/532-6740 • E-Mail: [ochs.matthias@mh-hannover.de](mailto:ochs.matthias@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/anatomie.html](http://www.mh-hannover.de/anatomie.html)

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

### Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts liegen in der funktionell orientierten Struktur- und Ultrastrukturanalyse, insbesondere der Lunge sowie des Herzens, unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Einen Schwerpunkt bilden experimentell-morphologische Untersuchungen zur 3D-Architektur der Lunge und zum pulmonalen Surfactantsystem (Typ-II-Alveolarepithelzellen als Surfactantproduzent und Progenitorzelle des Alveolarepithels) bei klinisch relevanten Tiermodellen (z.B. akuter Lungenschaden, Emphysem, Fibrose). Methodisch liegt der Fokus in der Entwicklung und Anwendung fortgeschrittener mikroskopischer, vor allem elektronenmikroskopischer (Kryopräparation, Immunelektronenmikroskopie, Elektronentomographie) und quantitativ-mikroskopischer (stereologischer) Verfahren. Darüber hinaus ist das Institut an klinisch-anatomischen Forschungsprojekten im Rahmen von Kooperationen mit Kliniken der MHH beteiligt.

### Forschungsprojekte

#### **Veränderungen der Gewebedimensionen der Lunge der Maus während der Prozessierung für die lichtmikroskopische Stereologie**

Die funktionelle Kapazität der Lunge lässt sich unmittelbar aus ihrer Struktur ableiten. Die Quantifizierung der Mikrostruktur der Lunge ist von wesentlicher Bedeutung für die Charakterisierung von Tiermodellen humaner Lungenerkrankungen. Funktionell relevante quantitative Strukturdaten, z.B. die Oberfläche und Zahl der Alveolen oder die Dicke der Luft-Blut-Schranke, lassen sich jedoch nicht direkt ermitteln. Sie erfordern eine mikroskopische Darstellung, die mit einem Verlust an Probenmenge (das im Mikroskop untersuchte Volumen ist in der Regel erheblich kleiner als das Gesamt-Organvolumen) und einem Verlust in der Probendimension (dreidimensionale Strukturen werden auf annähernd zweidimensionale Schnittpräparate, die im Mikroskop untersucht werden, reduziert) verbunden ist. Die Methode der Wahl zur Gewinnung quantitativer (d.h. morphometrischer) Daten in der Mikroskopie ist die Stereologie. Als Teilgebiet der stochastischen Geometrie bietet die Stereologie Methoden der im statistischen Sinne repräsentativen Probenentnahme und -vermessung. Sie ermöglicht damit die Gewinnung dreidimensionaler Daten anhand von Messungen an repräsentativ ausgewählten annähernd zweidimensionalen Schnitten, wobei die "Messungen" durch die Verwendung von geometrischen Testsystemen auf einfache Zählereignisse reduziert sind. Die auf stereologischen Prinzipien beruhende Quantifizierung der Lungenstruktur wurde von der American Thoracic Society und der European Respiratory Society als Standard in Form eines "official research policy statement" definiert (Hsia CCW, Hyde DM, Ochs M, Weibel ER: Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:394-418).

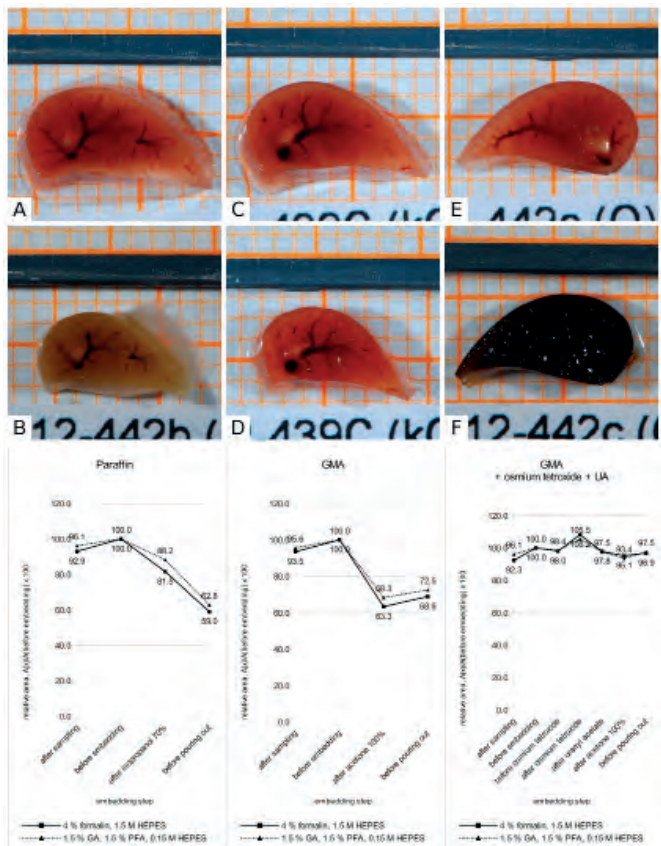
Ein mikroskopisches Präparat, welches von einer biologischen Probe angefertigt wird, ist im besten Sinne des Wortes ein Artefakt. Dabei müssen, insbesondere für eine quantitative Analyse, die Dimensionen der Probe unter dem Mikroskop so nahe wie möglich am Zustand in vivo sein. Auch wenn moderne stereologische Methoden im statistischen Sinne erwartungstreu ("unbiased by design") sind und daher oft als "design-based stereology" oder "unbiased stereology" bezeichnet werden, liegt somit eine wesentliche - und häufig vernachlässigte - Quelle für mögliche systematische Fehler im Rahmen stereologischer Untersuchungen in der Probenaufarbeitung. Dies ist insbesondere bei der Lunge,

die physiologischerweise ein sich ständig änderndes Organvolumen aufweist und am Ende einer tiefen Einatmung zu weniger als 10% aus Gewebe besteht, eine große Herausforderung. Grundsätzlich ist bekannt, dass es bei Anwendung eines Routineprotokolls für die Lichtmikroskopie biologischer Proben (Formalinfixierung und Paraffineinbettung) zu erheblichen Schrumpfungartefakten kommen kann. Das genaue Ausmaß dieser Veränderungen für die Lunge der Maus war jedoch bisher unbekannt, ebenso wie der Nachweis ihrer Vermeidung durch für die Stereologie optimierte Fixierungs- und Einbettungsprotokolle.

Die Lungen von Mäusen (jeweils n = 5) wurden entweder mit 4% Formalin (F) oder mit 1,5% Glutaraldehyd / 1,5% Paraformaldehyd (G/P), jeweils in 0,15 M HEPES-Puffer, über die Trachea instillationsfixiert. Nach Volumenbestimmung der fixierten und entnommenen Lungen nach dem Archimedes-Prinzip wurden nach stereologischen Prinzipien repräsentative Organscheiben geschnitten, die entweder in Paraffin (P) oder in Glycolmethacrylat (GMA) oder nach Behandlung mit Osmiumtetroxid und Uranylacetat in Glycolmethacrylat (O/U/GMA) eingebettet wurden. Es ergaben sich somit folgende sechs Untersuchungsgruppen: F-P, F-GMA, F-O/U/GMA, G/P-P, G/P-GMA, G/P-O/U/GMA. Die Schrumpfung wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während des Einbettprotokolls durch stereologische Bestimmung der Schnittflächen der Organscheiben (Punktzählverfahren) bestimmt.

Es zeigte sich bei Einbettung in Paraffin eine Abnahme der Fläche auf etwa 60% des Referenzwertes (d.h. 40% Schrumpfung), bei Einbettung in Glycolmethacrylat auf etwa 70% des Referenzwertes (d.h. 30% Schrumpfung) und bei Nachfixierung in Osmiumtetroxid und Uranylacetat und Einbettung in Glycolmethacrylat auf etwa 97% des Referenzwertes (d.h. 3% Schrumpfung). Dabei war bei allen drei Einbettprotokollen die Schrumpfung tendenziell etwas geringer, wenn mit Glutaraldehyd / Paraformaldehyd statt mit Formalin fixiert wurde.

**Abb. 1:** Scheiben von mit 1,5% Glutaraldehyd/ 1,5% Paraformaldehyd fixierten Lungen zu verschiedenen Zeitpunkten der Prozessierung, entweder zu Beginn vor dem Einbetten (obere Reihe) oder am Ende vor dem Ausgießen des Einbettmediums (untere Reihe). A und B und linke Grafik: Paraffin. C und D und mittlere Grafik: Glycolmethacrylat. E und F und rechte Grafik: Osmiumtetroxid, Uranylacetat und Glycolmethacrylat. Schneider JP, Ochs M: Alterations of mouse lung tissue dimensions during processing for morphometry: a comparison of methods. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306:L341-L350



Wenn man die an Schnittflächen erhobenen Werte auf Volumina hochrechnet und isotrope Schrumpfung voraussetzt, ergeben sich Schrumpfungen von über 50% (P), etwa 40% (GMA) und unter 5% (O/U/GMA). Diese Daten belegen, dass nur eine Kunststoffeinbettung in geeignete Polymere wie Glycolmethacrylat nach vorheriger Nachfixierung mit Osmiumtetroxid und Uranylacetat in der Lage ist, für eine annähernde Erhaltung der Dimensionen der Lungenproben zu sorgen. Hierbei ist die Wahl des Primärfixans von untergeordneter Bedeutung.

Mit der Feststellung, dass das O/U/GMA-Protokoll mit Abstand die geringste Schrumpfung erzeugt, wurde ein Beitrag von grundsätzlicher Bedeutung zur Verbesserung der Erhaltung von Lungenproben für eine stereologische Analyse und damit zur Standardisierung und Qualitätssicherung der Lichtmikroskopie-basierten Stereologie der Lunge geleistet.

■ Projektleitung: Schneider, Jan Philipp, Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)), DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

## Weitere Forschungsprojekte

### Quantitative microscopy in regeneration

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

### Imaging-Plattform für Elektronenmikroskopie und Stereologie

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

### 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

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

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

### Surfactantdysfunktion, alveoläre Kollapsneigung und deren Rollen für die Entwicklung der Lungenfibrose in zwei Tiermodellen der Ratte

■ Projektleitung: Knudsen, Lars (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hoymann, Herz-Gerd (Dr. rer. nat.), Fraunhofer Institut ITEM Hannover, Ruppert, Clemens (PhD), Universität Gießen; Förderung: DFG

### Verringerung der Säuglingsmortalität: Effekte der Sauerstoffkonzentration auf die Lungenentwicklung und Lungengefäßplastizität (RDS-Kontrolle)

■ Projektleitung: Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Makanya, Andrew (Dr.), University of Nairobi, Kenia, Djonov, Valentin (Prof. Dr.), Universität Bern, Schweiz, Maina, John (Prof. Dr.), University of Johannesburg, Südafrika; Förderung: BMBF

**Molekulare und Anatomische 3D Charakterisierung interstitieller Lungenerkrankungen**

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

**Reduktion der mit Übergewicht assoziierten Struktur- und Funktionsveränderungen der Lunge durch Spermidin**

■ Projektleitung: Schipke, Julia (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

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

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

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

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

**Ex vivo Lungenperfusion: großtierexperimentelle Untersuchungen zu Organstruktur und -funktion**

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

**Quantitative Veränderungen der Herzultrastruktur bei Hypertrophie und Insuffizienz**

■ Projektleitung: Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sedej, Simon (PhD), Kardiologie, Graz, Fleming, Ingrid (Prof. Dr.), Institute for Vascular Signalling, Frankfurt

**Altersbedingte Veränderungen der pulmonalen Ischämie-Toleranz: Einfluss von ischämischer Präkonditionierung und Immunalterung**

■ Projektleitung: Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.)

**Originalpublikationen**

Ailion M, Hannemann M, Dalton S, Pappas A, Watanabe S, Hegermann J, Liu Q, Han HF, Gu M, Goulding MQ, Sasidharan N, Schuske K, Hullett P, Eimer S, Jorgensen EM Two Rab2 interactors regulate dense-core vesicle maturation. *Neuron* 2014;82(1):167-180

Bang C, Batkai S, Dangwal S, Gupta SK, Foinquinos A, Holzmann A, Just A, Remke J, Zimmer K, Zeug A, Ponimaskin E, Schmiedl A, Yin X, Mayr M, Halder R, Fischer A, Engelhardt S, Wei Y, Schober A, Fiedler J, Thum T Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2014;124(5):2136-2146

Böning A, Hagmüller S, Heep M, Rohrbach S, Niemann B, Mühlfeld C Is warm or cold calafiore blood cardioplegia better? Hemodynamic, metabolic, and electron microscopic differences. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(8):683-689

Brandenberger C, Li N, Jackson-Humbles DN, Rockwell CE, Wagner JG, Harkema JR Enhanced allergic airway disease in old mice is associated with a Th17 response. *Clin Exp Allergy* 2014;44(10):1282-1292

Buettner M, Dittrich-Breiholz O, Falk CS, Lochner M, Smoczek A, Menzel F, Bornemann M, Bode U Stromal cells as trend-setters for cells migrating into the lymph node. *Mucosal Immunol* 2014;DOI: 10.1038/mi.2014.97

Campo I, Zorzetto M, Mariani F, Kadja Z, Morbini P, Dore R, Kaltenborn E, Frixel S, Zarbock R, Liebisch G, Hegermann J, Wrede C, Griese M, Luisetti M A large kindred of pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant. *Respir Res* 2014;15:43-9921-15-43

Chowdhury A, Herzog C, Hasselbach L, Khouzani HL, Zhang J, Hammerschmidt M, Rudat C, Kispert A, Gaestel M, Menon MB, Tudorache I, Hilfiker-Kleiner D, Mühlfeld C, Schmitto JD, Müller M, Theilmeier G Expression of fibulin-6 in failing hearts and its role for cardiac fibroblast migration. *Cardiovasc Res* 2014;103(4):509-520

Engelke R, Riede J, Hegermann J, Wuerch A, Eimer S, Dengel J, Mittler G The quantitative nuclear matrix proteome as a biochemical snapshot of nuclear organization. *J Proteome Res* 2014;13(9):3940-3956



- Graulich T, Das SK, Wessels L, Kummer W, Hoefler G, Mühlfeld C Effects of Lewis lung carcinoma and B16 melanoma on the innervation of the mouse trachea. *Auton Neurosci* 2014;183:106-110
- Grothausmann R Extracting Intersections of Coplanar Surfaces (Boolean-operation on touching meshes). *VTK Journal* 2014;(12)
- Guzman RE, Alekov AK, Filippov M, Hegermann J, Fahlke C Involvement of ClC-3 chloride/proton exchangers in controlling glutamatergic synaptic strength in cultured hippocampal neurons. *Front Cell Neurosci* 2014;8:143
- Herrmann G, Knudsen L, Madershahian N, Mühlfeld C, Frank K, Rahmanian P, Wahlers T, Wittwer T, Ochs M Effects of exogenous surfactant on the non-heart-beating donor lung graft in experimental lung transplantation - a stereological study. *J Anat* 2014;224(5):594-602
- Johnson L, Montgomery JB, Schneider JP, Townsend HG, Ochs M, Singh B Morphometric examination of the equine adult and foal lung. *Anat Rec (Hoboken)* 2014;297(10):1950-1962
- Katsirntaki K, Mauritz C, Olmer R, Schmeckebier S, Sgodda M, Puppe V, Eggenschwiler R, Duerr J, Schubert SC, Schmiedl A, Ochs M, Cantz T, Salwig I, Szibor M, Braun T, Rathert C, Martens A, Mall MA, Martin U Bronchoalveolar Sublineage Specification of Pluripotent Stem Cells: Effect of Dexamethasone Plus cAMP-Elevating Agents and Keratinocyte Growth Factor. *Tissue Eng Part A* 2015;21(3-4):669-682
- Kegler K, Imbschweiler I, Ulrich R, Kovermann P, Fahlke C, Deschl U, Kalkuhl A, Baumgärnter W, Wewetzer K CNS Schwann cells display oligodendrocyte precursor-like potassium channel activation and antigenic expression in vitro. *J Neural Transm* 2014;121(6):569-581
- Kellner M, Steindorff MM, Stempel JF, Winkel A, Kühnel MP, Stiesch M Differences of isolated dental stem cells dependent on donor age and consequences for autologous tooth replacement. *Arch Oral Biol* 2014;59(6):559-567
- Knudsen L, Atochina-Vasserman EN, Guo CJ, Scott PA, Haenni B, Beers MF, Ochs M, Gow AJ NOS2 Is Critical to the Development of Emphysema in Sftpd Deficient Mice but Does Not Affect Surfactant Homeostasis. *PLoS One* 2014;9(1):e85722
- Körner C, Kuchenbuch T, Pfeil U, Jung K, Padberg W, Kummer W, Mühlfeld C, Grau V Low-dose adrenomedullin-2/intermedin(8-47) reduces pulmonary ischemia/reperfusion injury. *Peptides* 2014;62:49-54
- Lange A, Hentschel MP, Kupsch A, Hilger A, Manke I, Lück S, Schmidt V, Grothausmann R Reduction of Missing Wedge Artifacts in Computerised Tomography by DIRECTT. *Materials Testing* 2014;56(9):716-721
- Lutz D, Gazdhar A, Lopez-Rodriguez E, Ruppert C, Mahavadi P, Günther A, Klepetko W, Bates JH, Smith B, Geiser T, Ochs M, Knudsen L Alveolar Derecruitment and Collapse Induration as Crucial Mechanisms in Lung Injury and Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015;52(2):232-243
- Mahavadi P, Henneke I, Ruppert C, Knudsen L, Venkatesan S, Liebisch G, Chambers RC, Ochs M, Schmitz G, Vancheri C, Seeger W, Korfei M, Guenther A Altered surfactant homeostasis and alveolar epithelial cell stress in amiodarone-induced lung fibrosis. *Toxicol Sci* 2014;142(1):285-297
- Mohebbi S, Diaz JD, Kühnel MP, Durisin M, Rau T, Mirsalehi M, Ripken T, Meyer H, Lenarz T, Majdani O Optical Coherence Tomography (OCT) guided inner ear decalcification, fast and safe method. *Biomed Tech* 2014;59:S564-S567
- Nault R, Colbry D, Brandenberger C, Harkema JR, Zacharewski TR Development of a Computational High-Throughput Tool for the Quantitative Examination of Dose-Dependent Histological Features. *Toxicol Pathol* 2014;DOI: 10.1177/0192623314544379
- Neuhofer W, Küper C, Lichtnekert J, Holzapfel K, Rupanagudi KV, Fraek ML, Bartels H, Beck FX Focal adhesion kinase regulates the activity of the osmosensitive transcription factor TonEBP/NFAT5 under hypertonic conditions. *Front Physiol* 2014;5:123
- Noack A, Noack S, Hoffmann A, Maalouf K, Buettner M, Couraud PO, Romero IA, Weksler B, Alms D, Römermann K, Naim HY, Löscher W Drug-induced trafficking of p-glycoprotein in human brain capillary endothelial cells as demonstrated by exposure to mitomycin C. *PLoS One* 2014;9(2):e88154
- Ong C, Brandenberger C, Kiupel M, Kariagina A, Langohr IM Immunohistochemical Characterization and Morphometric Analysis of Macrophages in Rat Mammary Tumors. *Vet Pathol* 2015;52(2):414-418
- Pabst R, Schmiedl A, Pabst VC, Tschernig T Ethik und Emotionen im Umgang mit Körperspenden in deutschsprachigen Anatomien. *Z Med Ethik* 2014;60(4):355-366
- Rudat C, Grieskamp T, Röhr C, Airik R, Wrede C, Hegermann J, Herrmann BG, Schuster-Gossler K, Kispert A Upk3b is dispensable for development and integrity of urothelium and mesothelium. *PLoS One* 2014;9(11):e112112
- Schindewolf L, Breves G, Buettner M, Hadamitzky C, Pabst R VEGF-C improves regeneration and lymphatic reconnection of transplanted autologous lymph node fragments: An animal model for secondary lymphedema treatment. *Immunity, Inflammation and Disease* 2014;2(3):152-161
- Schipke J, Banmann E, Nikam S, Voswinckel R, Kohlstedt K, Loot AE, Fleming I, Mühlfeld C The number of cardiac myocytes in the hypertrophic and hypotrophic left ventricle of the obese and calorie-restricted mouse heart. *J Anat* 2014;225(5):539-547
- Schmiedl A, Grützner D, Hoffmann T, von Hörsten S, Stephan M DPP4 inhibitors increase differentially the expression of surfactant proteins in Fischer 344 rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2014;212(3):248-261
- Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, Deppe A, Lopez-Pastorini A, Schwarz D, Neef K, Choi YH, Jung K, Mühlfeld C, Wahlers T Controlled lung reperfusion to reduce pulmonary ischaemia/reperfusion injury after cardiopulmonary bypass in a porcine model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19(6):962-970

Tahedl D, Wirkes A, Tschanz SA, Ochs M, Mühlfeld C How common is the lipid body-containing interstitial cell in the mammalian lung? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;307(5):L386-94

Tasic T, Stephan M, von Hörsten S, Pabst R, Schmiel A Differential OVA-induced pulmonary inflammation and unspecific reaction in Dark Agouti (DA) rats contingent on CD26/DPPIV deficiency. *Immunobiology* 2014;219(11):888-900

Ulrich R, Imbschweiler I, Kalkuhl A, Lehmecker A, Ziege S, Kegler K, Becker K, Deschl U, Wewetzer K, Baumgärtner W Transcriptional profiling predicts overwhelming homology of Schwann cells, olfactory ensheathing cells, and Schwann cell-like glia. *Glia* 2014;62(10):1559-1581

Ulrich R, Puff C, Wewetzer K, Kalkuhl A, Deschl U, Baumgärtner W Transcriptional changes in canine distemper virus-induced demyelinating leukoencephalitis favor a biphasic mode of demyelination. *PLoS One* 2014;9(4):e95917

Weizbauer A, Seitz JM, Werle P, Hegermann J, Willbold E, Eifler R, Windhagen H, Reifenrath J, Waizy H Novel magnesium alloy Mg-2La caused no cytotoxic effects on cells in physiological conditions. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2014;41:267-273

Winkler C, Bahlmann O, Viereck J, Knudsen L, Wedekind D, Hoymann HG, Madsen J, Thum T, Hohlfeld JM, Ochs M Impact of a Met(11)Thr single nucleotide polymorphism of surfactant protein D on allergic airway inflammation in a murine asthma model. *Exp Lung Res* 2014;40(4):154-163

Wittwer T, Rahmanian P, Choi YH, Zeridou M, Karavidic S, Neef K, Christmann A, Piatkowski T, Schnapper A, Ochs M, Mühlfeld C, Wahlers T Mesenchymal stem cell pretreatment of non-heart-beating-donors in experimental lung transplantation. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:151-014-0151-3

Zhang K, Dupont A, Torow N, Gohde F, Leschner S, Lienenklaus S, Weiss S, Brinkmann MM, Kühnel M, Hensel M, Fulde M, Hornef MW Age-dependent enterocyte invasion and microcolony formation by salmonella. *PLoS Pathog* 2014;10(9):e1004385

## Übersichtsarbeiten

Jungheim M, Miller S, Kuhn D, Schwemmler C, Schneider JP, Ochs M, Ptok M Anatomie des oberen Ösophagusphinkters. *HNO* 2014;62(5):385-92; quiz 393-4

Jungheim M, Miller S, Kühn D, Schwemmler C, Schneider JP, Ochs M, Ptok M Physiologie des oberen Ösophagusphinkters. *HNO* 2014;62(6):457-66; quiz 467-8

Lopez-Rodriguez E, Perez-Gil J Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: from biophysics to therapy. *Biochim Biophys Acta* 2014;1838(6):1568-1585

## Abstracts

2014 wurden 11 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Bokel, Kyra (Dr. med.): Der Einfluss von Knochenmarkstammzellen auf eine LPS-induzierte Verzögerung der pränatalen Lungenausreifung unter Einfluss des ErbB4-Rezeptors.

Busley, Diana Johanna Linda (Dr. med. vet.): Charakterisierung der entzündungsbedingten Surfactant- und Lungenparenchymalterationen beim Schwein nach Infektion mit *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Hupa, Katharina Luise (Dr. med.): Einfluss frühkindlicher Erfahrungen auf die morphologische Lungenentwicklung und den adulten Immunstatus im Rattenmodell.

Nensa, Sonja (Dr. med.): Pathophysiologische Effekte von Leptin in septischen Ratten.

## Stipendien

Lopez Rodriguez, Elena: Forschungsstipendium der Alexander von Humboldt-Stiftung.

## Auszeichnungen

Kellner, Manuela: Beitrag beim Kongress der American Thoracic Society.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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

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

Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von *Annals of Anatomy*; Adjunct Professor an der University of Saskatchewan, Kanada; Koordinator der Imaging-Plattformen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Teil Mikroskopie) und des Exzellenzclusters REBIRTH; Vertrauensdozent der Stiftung der Deutschen Wirtschaft; Gutachter für diverse Wissenschaftsorganisationen und Zeitschriften.

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

Schneider, Jan Philipp: Gutachter für diverse Zeitschriften.

## Niedersachsenprofessur Immunmorphologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Reinhard Pabst

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

■ Keywords: Lymphoid organs, Lymph node transplantation, Lung immune system, Aterial variations

### Forschungsprofil

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

Die Professur wurde im Juni 2013 vom MWK bis zum 30.09.2015 verlängert. Die Professur ist im Zentrum Anatomie unter der Org. Nr. 4160 angesiedelt.

### Forschungsprojekte

#### **Regeneration von autologen Fragmenten von Lymphknoten zur Therapie des sekundären Lymphödems**

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

- A. In dem derzeit laufenden Projekt wurde ein Tiermodell zur Etablierung des Lymphödems erarbeitet. Es gelang an der Ratte mit dem Kleintier MRT eine Flüssigkeitsansammlung nachzuweisen. Durch Injektion des Wachstumsfaktors VEGF-C ins Drainagegebiet konnte eine verbesserte Regeneration dokumentiert werden. Da es sich um eine Autotransplantation handelt, kann es keine Abstoßungsreaktionen geben.
- B. An Schweinen wurde die Regeneration der Lymphknotenstücke mit einem Farbstoff in den zuführenden Lymphgefäßen und dem Nachweis der Anreicherung von Radioaktivität in den Regeneraten und der Topographie mit der Technik des SPECT-CT nachgewiesen.
- C. Nun soll ein Langzeit Lymphödem Tiermodell etabliert werden.
- D. Die Übertragung der Ergebnisse aus Tierversuchen soll in die Klinik als Heilversuch übertragen werden, nachdem in der Literatur Mutationen beschrieben wurden, die nur bei Patientinnen mit Mamma Ca und Lymphödem nachweisbar waren.

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

## Weitere Forschungsprojekte

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

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

### **Bau und Funktion lymphatischer Organe beim Kamel und Wasserbüffel**

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

### **Altersentwicklung der Struktur von Lymphknoten des Menschen im Normalfall**

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

### **Stimulation des Bronchus-assozierten 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-assoziertes lymphatisches Gewebe (BALT) in der Lunge von Rhesusaffen verschiedenen Alters nach Exposition von Allergenen oder Ozon**

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

### **Arterienvarietäten in der Röntgendiagnostik**

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

### **Evaluation der studentischen Lehre an der MHH im Rückblick**

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

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

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

### **Lymphfluss durch den Lymphknoten**

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

### **Lymphozytensubpopulationen in lymphatischen Organen des Schweins**

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

### **Die postkapillaren Venulen im Lymphknoten (HEV) des Schweins**

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

**Originalpublikationen**

Bruns F, Meier M, Sommer T, Werner M, Pabst R, Domingos Hadamitzky C. Induktion eines sekundären Lymphödems der Extremitäten im Tiermodell. Experimentelle Strahlentherapie und klinische Strahlenbiologie 2014;23:102-105

Bufe A, Peters M, Pabst R, Tschernig T. Serie „Das kleine 1 x1 der Immunologie“ - Teil 13: Die Grenzfläche Lunge und ihr Immunsystem. Allergo J 2014;23(2):14-16

Hadamitzky C, Pabst R, Gordon K, Vogt PM. Surgical procedures in lymphedema management. J Vasc Surg 2014;2(4):461-468

Pabst R, Schmiedl A, Pabst VC, Tschernig T. Ethik und Emotionen im Umgang mit Körperspenden in deutschsprachigen Anatomien. Z Med Ethik 2014;60(4):355-366

Paulmann V, Fischer V, Dudzinska A, Pabst R. Chirurgie als Weiterbildungsfach für Ärztinnen: Ergebnisse von Lehrevaluationen und Absolventenstudien an der MHH. Chirurg 2014;DOI: 10.1007/s00104-014-2823-x

Schindewolf L, Breves G, Buettner M, Hadamitzky C, Pabst R. VEGF-C improves regeneration and lymphatic reconnection of transplanted autologous lymph node fragments: An animal model for secondary lymphedema treatment. Immunity, Inflammation and Disease 2014;2(3):152-161

Tasic T, Stephan M, von Hörsten S, Pabst R, Schmiedl A. Differential OVA-induced pulmonary inflammation and unspecific reaction in Dark Agouti (DA) rats contingent on CD26/DPPIV deficiency. Immunobiology 2014;219(11):888-900

Tschernig T, Pabst R, Kasper M, El-Hadi M, Singh B. Expression of caveolin-1 and podocalyxin in rat lungs challenged with 2-kDa macrophage-activating lipopeptide and Flt3L. Cell Tissue Res 2014;356(1):207-216

Zidan M, Pabst R. Histology and Ultrastructure of the Lymph Nodes of the Buffalo (*Bos bubalus*). Anat Histol Embryol 2014;DOI: 10.1111/ahc.12120

**Abstracts**

2014 wurden 9 Abstracts publiziert.

**Promotionen**

Schultze-Florey, Christian Roland (Dr. med.): Wenn das Immunsystem Trauer trägt. Psychoneuroimmunologische Untersuchungen; die Wirkung des Verlustes des Lebenspartners auf pro-inflammatorische Zytokine und Genregulation in Leukozyten.

**Wissenschaftspreise**

Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.): Anton Waldeyer Preis für klinisch relevante Forschung. Anatomische Gesellschaft.

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

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

## Institut für Neuroanatomie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Claudia Grothe

Tel.: 0511/532-2896 • E-Mail: [neuroanatomie@mh-hannover.de](mailto:neuroanatomie@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/neuroanatomie.html](http://www.mh-hannover.de/neuroanatomie.html)

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

## Forschungsprofil

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

### Zellersatztherapien im Tiermodell des Morbus Parkinson

Verminderte Bewegungen, erhöhte Muskelspannung und Zittern gehören zu den dominierenden körperlichen Einschränkungen bei Morbus Parkinson. Diesem Krankheitsbild liegt eine sich in zunehmendem Maße verschlechternde Feinabstimmung bei der Koordination von Bewegungsabläufen im Gehirn zugrunde. Normalerweise werden initiale Bewegungsimpulse aus dem motorischen Kortex nachfolgend in einem Rückkopplungskreislauf von miteinander verschalteten Kerngebieten, wie zum Beispiel Striatum, Globus pallidus, Nucleus subthalamicus und Substantia nigra, moduliert. Bei Morbus Parkinson treten in diesen Kerngebieten stark veränderte neuronale Aktivitätsmuster auf, die ursächlich auf einer Unterversorgung des Striatums mit dem Botenstoff Dopamin (DA) beruhen. DA wird von spezialisierten Neuronen in der Substantia nigra des Mittelhirns gebildet und gelangt über lange Zellfortsätze (Axone) in das Striatum. Das vermehrte Absterben dieser DA Neurone im Verlauf der Erkrankung liefert daher die Ursache für die eingangs beschriebenen körperlichen Einschränkungen.

Im Tiermodell des Morbus Parkinson lässt sich der Verlust der DA Neurone gezielt modellieren. Zunächst wird das spezifische Neurotoxin 6-Hydroxydopamin mittels eines stereotaktischen Injektionsapparats auf der rechten Hirnhälfte punktgenau appliziert, wodurch es zum selektiven Absterben der DA Neurone in der Substantia nigra kommt. Bei diesen Parkinson-Ratten lässt sich mithilfe von speziellen Verhaltenstests ein verminderter Gebrauch der linken Vorderpfote, beispielsweise beim Fressen oder beim Erkundungsverhalten, feststellen. Unsere Arbeitsgruppe verwendet seit mehreren Jahren dieses Rattenmodell, um verschiedene therapeutische Ansätze zu untersuchen. Bei der Zellersatztherapie werden DA Neurone in der Zellkultur differenziert und anschließend als Zellsuspension in das Striatum der Parkinson-Ratten stereotaktisch transplantiert (Abb. 1). Nur wenn genügend DA Neurone den Trans-

plantationsvorgang und die Ansiedlung im Zielgewebe überleben, kann genügend DA freigesetzt werden, um eine quantitativ messbare Verbesserung im Verhalten der Tiere zu bewirken.

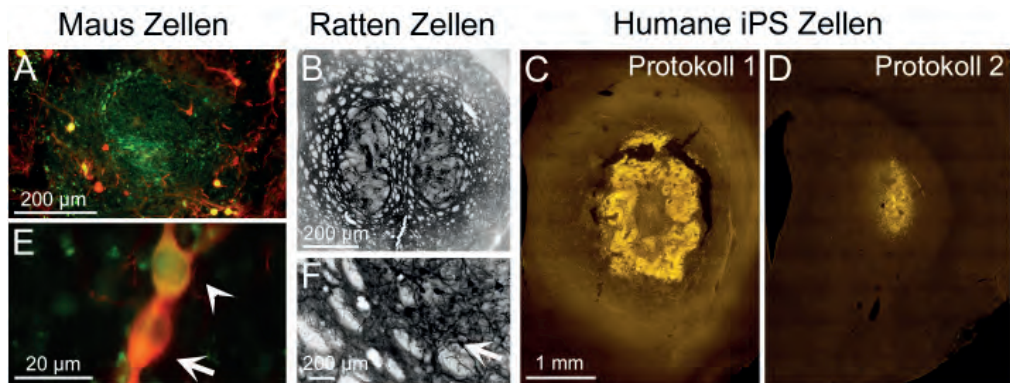
In einer vorangegangenen Studie konnten wir in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurochirurgie zeigen, dass Transplantate aus embryonalem Mittelhirngewebe der Ratte nicht nur eine Verbesserung der motorischen Verhaltenstests, sondern auch eine Normalisierung der Überaktivität des Nucleus subthalamicus bewirken. In einer weiterführenden Arbeit wurden nun, in Kooperation mit der Zellulären Biophysik (Jülich), die elektrophysiologischen Eigenschaften der transplantierten DA Neurone selbst an Gewebeschnitten über mehrere Monate nach der Transplantation untersucht. Um diese Zellen eindeutig identifizieren zu können, wurde ein Mausstamm verwendet, welcher das grün-leuchtende eGFP-Protein speziell in DA Neuronen exprimiert (Abb. 1A, E). In einer weiteren Studie wurde getestet, ob sich das Überleben der transplantierten DA Neurone durch die Überexpression der hochmolekularen Isoform des Fibroblasten-Wachstumsfaktors-2 (FGF-2-HMW) steigern lässt (Abb. 1B, F). Jedoch konnte keine weitere Verbesserung bei der Gruppe mit FGF-2-HMW transfizierten Transplantaten im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden, obwohl bei Zellkulturversuchen FGF-2-HMW die Anzahl der DA Neurone erhöhte.

Eine alternative Zellquelle für die Gewinnung von DA Neuronen, gegenüber dem embryonalen Mittelhirn, stellen induzierte pluripotente Stammzellen (iPS Zellen) dar. In Zusammenarbeit mit der Neurologie und der HTTG-Chirurgie wurden iPS Zellen, die aus humanem Nabelschnurblut generiert wurden, in der Zellkultur zu DA Neuronen differenziert. Dabei wurden zwei verschiedene Differenzierungsprotokolle verglichen, wobei sich ein erhöhter Anteil an DA Neuronen bei Protokoll 2 ergab. Die Transplantation von mit Protokoll 1 differenzierten Zellen in das Striatum der Ratte zeigte einen weiteren Nachteil - eine sehr hohe Zellteilungsrate, die bei zwei von vier Tieren zu sehr großvolumigen Transplantaten führte (Abb. 1 C). Im Unterschied dazu war die Zellteilungsrate bei mit Protokoll 2 differenzierten Zellen stark vermindert und die Transplantatgröße normal (Abb. 1 D). Da die Anzahl der überlebenden DA Neurone bei den Protokoll 2 Transplantaten jedoch gering war, sind Optimierungen im Transplantationsprotokoll nötig, um die guten Differenzierungsergebnisse der Zellkulturversuche im Transplantat widerzuspiegeln.

Ausgehend von einer Studie am Schlaganfall-Modell der Ratte unseres Kollaborationspartners an der Universität Lethbridge (Kanada), bei der durch taktile Stimulation (Streicheln) eine Verbesserung im Verhalten und morphometrischer Parameter im Kortex erzielt werden konnte, haben wir die taktile Stimulation im 6-Hydroxydopamin Parkinson Rattenmodell untersucht. Es wurde vermutet, dass die schützende Wirkung der taktilen Stimulation durch das vermehrte Freisetzen von neurotrophen Faktoren vermittelt wird. Jedoch konnte keine Verbesserung in diesem „schnellen“ Parkinsonmodell festgestellt werden. Möglicherweise könnte dies in einem nicht so rasch voranschreitenden Parkinsonmodell anders ausfallen.

Ein alternatives Tiermodell, welches den verzögerten Krankheitsverlauf bei Morbus Parkinson besser widerspiegelt, bietet die alpha-Synuclein Überexpression in der Substantia nigra. Solche alpha-Synuclein enthaltenden Proteinaggregate (Lewy-Körperchen) sind charakteristische Veränderungen in den DA Neuronen von Parkinson Patienten. Zunächst wird dieses Modell in Zellkultur verwendet, um geeignete neurotrophe Faktoren auf ihre schützende Wirkung zu untersuchen. Anschließend soll dieses alpha-Synuclein Modell als weiteres Rattenmodell des Morbus Parkinson in unserem Institut etabliert werden.

Neben den eben genannten Ansätzen zur zellbasierten Therapie wird in unserer Arbeitsgruppe auch die embryonale Entwicklung von DA Neuronen in der Substantia nigra erforscht. Hierbei werden Mausmutanten, denen entweder die hochmolekulare- bzw. niedermolekulare Isoform des FGF-2 fehlt, zu verschiedenen Entwicklungszeitpunkten histologisch und molekularbiologisch untersucht. Dabei soll die Ursache des von unserer Arbeitsgruppe beschriebenen Phänotyps, einer 35% erhöhten Anzahl von DA Neuronen in der Substantia nigra bei Mausmutanten, denen beide FGF-2 Isoformen fehlen, entschlüsselt werden. Ergebnisse aus diesen Arbeiten können vermutlich dazu beitragen, Zellkulturprotokolle für eine gesteigerte Differenzierung zu DA Neuronen aus embryonalen Mittelhirnzellen bzw. iPS Zellen zu optimieren und das Überleben der transplantierten Zellen bei der Zellersatztherapie zu verbessern.



**Abb. 1:** Immunohistochemische Färbungen histologischer Schnitte durch das Ratten Striatum mit den enthaltenen transplantierten Zellen. (A, E) In den grün-leuchtenden Zellen der TH-eGFP Maus lässt sich die Tyrosinhydroxylase (rot angefärbt) als charakteristisches Enzym der DA-Synthese nachweisen (modifiziert nach Hohmann et al. 2014). (B, F) Zeigt schwarz angefärbte, transplantierte Ratten DA Neurone mit langen Zellausläufern ins umgebende Gewebe (modifiziert nach Rumpel et al. 2014). (C, D) Transplantate von differenzierten humanen iPSC Zellen wurden mittels hNuc Antikörper als gelbe Färbung dargestellt. Es zeigte sich ein tumorartiges Wachstum bei zwei Transplantaten nach Protokoll 1 Differenzierung (C), aber nicht bei Protokoll 2 (D) (modifiziert nach Effenberg et al. 2014).

### Originalpublikationen

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

Effenberg A, Klein A, Gibb R, Carroll C, Baumgärtner W, Grothe C, Ratzka A. Adult hemiparkinsonian rats do not benefit from tactile stimulation. *Behavioural Brain Research* 2014;261:97-105

Effenberg A#, Stanslowsky N#, Klein A, Wesemann M, Haase A, Martin U, Dengler R, Grothe C, Ratzka A\*, Wegner F\*. Striatal transplantation of human dopaminergic neurons differentiated from induced pluripotent stem cells derived from umbilical cord blood using lentiviral reprogramming. *Cell Transplant* 2014; Epub ahead of print

Hohmann M, Rumpel R, Fischer M, Donert M, Ratzka A, Klein A, Wesemann M, Effenberg A, Fahlke C, Grothe C. Electrophysiological characterization of eGFP-labeled intrastriatal dopamine grafts. *Cell Transplant* 2014; Epub ahead of print

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

Rumpel R, Hohmann M, Klein A, Wesemann M, Baumgärtner W, Ratzka A\*, Grothe C\*. Transplantation of fetal ventral mesencephalic progenitor cells overexpressing high molecular weight fibroblast growth factor 2 isoforms in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Neuroscience* 2015;286:293-307

Equally contributing authors and senior authors are marked by # or \*, respectively.

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Ratzka, Andreas (Dr.); Kooperationspartner: Christoph Fahlke (Prof. Dr.), Zelluläre Biophysik, Jülich; Robbin Gibb (Dr.), Universität Lethbridge, Kanada; Ulrich Martin (Prof. Dr.), HTTG-Chirurgie, MHH; Kerstin Schwabe (Prof. Dr.), Klinik für Neurochirurgie, MHH; Florian Wegner (PD Dr.), Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: HiLF, MHH, Cusanuswerk



## Weitere Forschungsprojekte

### Biohybride Nerveninterponate zur Steigerung der peripheren Nervenregeneration

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

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

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

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

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr.); 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

### Axonal damage after infection - cellular mechanisms and signaling

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

### Validierung Neurotropher Faktoren zum Schutz dopaminerger Neurone im alpha-Synuclein Modell

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

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

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

### Originalpublikationen

Duda S, Dreyer L, Behrens P, Wienecke S, Chakradeo T, Glasmacher B, Haastert-Talini K. Outer electrospun polycaprolactone shell induces massive foreign body reaction and impairs axonal regeneration through 3D multichannel chitosan nerve guides. *Biomed Res Int* 2014;2014:835269

Effenberg A, Stanslowsky N, Klein A, Wesemann M, Haase A, Martin U, Dengler R, Grothe C, Ratzka A, Wegner F. Striatal transplantation of human dopaminergic neurons differentiated from induced pluripotent stem cells derived from umbilical cord blood using lentiviral reprogramming. *Cell Transplant* 2014;DOI: 10.3727/096368914X685591

Haastert-Talini K, Geuna S, Shahar A, Freier T, Grothe C. BIOHY-BRID nerve transplants - development of chitosan-based nerve grafts. *Biomed Tech (Berl)* 2014;59(S1):S822

Haastert-Talini K, Grothe C. Comment to the paper: Acceleration of peripheral nerve regeneration using nerve conduits in combination with induced pluripotent stem cell technology and a basic fibroblast growth factor drug delivery system by M. Ikeda, T. Uemura, K. Takamatsu, M. Okada, K. Kazuki, Y. Tabata, Y. Ikada, H. Nakamura, *J Biomed Mater Res A*. 2013 Jun 3 doi: 10.1002/jbm.a.34816. *J Biomed Mater Res A* 2014;102(4):1219-1220

Haastert-Talini K, Grothe C. Electrical Stimulation approaches to support peripheral nerve regeneration. *Biomed Tech (Berl)* 2014;59(S1):S1072

Hohmann M, Rumpel R, Fischer M, Donert M, Ratzka A, Klein A, Wesemann M, Effenberg A, Fahlke C, Grothe C. Electrophysiological characterization of eGFP-labeled intrastriatal dopamine grafts. *Cell Transplant* 2014;DOI: 10.3727/096368914X683034

Morano M, Wrobel S, Fregnan F, Ziv-Polat O, Shahar A, Ratzka A, Grothe C, Geuna S, Haastert-Talini K. Nanotechnology versus stem cell engineering - In vitro-comparison of neurite inductive potentials. *Int J Nanomed* 2014;9(1):5289-5306

Pustelny C, Komor U, Pawar V, Lorenz A, Bielecka A, Moter A, Gocht B, Eckweiler D, Grothe C, Lünsdorf H, Weiss S, Häussler S. Contribution of *Veillonella parvula* to *Pseudomonas aeruginosa* mediated pathogenicity in a murine tumor model system. *Infect Immun* 2015;83(1):417-429

Rumpel R, Hohmann M, Klein A, Wesemann M, Baumgärtner W, Ratzka A, Grothe C. Transplantation of fetal ventral mesencephalic progenitor cells overexpressing high molecular weight fibroblast growth factor 2 isoforms in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Neuroscience* 2015;286:293-307

Schenk HC, Haastert-Talini K, Jungnickel J, Grothe C, Meyer H, Rehage J, Fehr M, Bokemeyer J, Rohn C, Tipold A. Morphometric Parameters of Peripheral Nerves in Calves Correlated with Conduction Velocity. *J Vet Intern Med* 2014;28(2):646-655

van Neerven SG, Krings L, Haastert-Talini K, Vogt M, Tolba RH, Brook G, Pallua N, Bozkurt A. Human Schwann cells seeded on a novel collagen-based microstructured nerve guide survive, proliferate, and modify neurite outgrowth. *Biomed Res Int* 2014;2014:493823

Wrobel S, Morano M, Meyer C, Shahar A, Ziv O, Haastert-Talini K, Geuna S, Grothe C. Development of cell-enhanced chitosan scaffolds to overcome long gaps after peripheral nerve injury. *Cytotherapy* 2014;16(4, Suppl.):S102

Wrobel S, Serra SC, Ribeiro-Samy S, Sousa N, Heimann C, Barwig C, Grothe C, Salgado AJ, Haastert-Talini K. In vitro evaluation of cell-seeded chitosan films for peripheral nerve tissue engineering. *Tissue Eng Part A* 2014;20(17-18):2339-2349

Ziv-Polat O, Shahar A, Levy I, Skaat H, Neuman S, Fregnan F, Geuna S, Grothe C, Haastert-Talini K, Margel S. The role of neurotrophic factors conjugated to iron oxide nanoparticles in peripheral nerve regeneration: in vitro studies. *Biomed Res Int* 2014;2014:267808

## Übersichtsarbeiten

Förthmann B, Grothe C, Claus P. A nuclear odyssey: fibroblast growth factor-2 (FGF-2) as a regulator of nuclear homeostasis in the nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2015;DOI: 10.1007/s00018-014-1818-6

## Abstracts

2014 wurden 24 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Effenberg, Anna (Dr. med. vet.): Alternative therapies for Morbus Parkinson: effects of tactile stimulation in a rodent model of Parkinson's disease and induced pluripotent stem cells as a new source for neurotransplantation-therapy.

Hensel, Niko (Dr. rer. nat.): Analysis and inhibition of dysregulated pathways in a mouse model of the motoneuron disease spinal muscular atrophy.

Meyer, Cora (Dr. rer. nat.): Peripheral nerve regeneration using hollow and enriched chitosan-based guidance conduits.

Wrobel, Sandra (Dr. rer. nat.): In vitro evaluation of innovative cell-enriched peripheral nerve graft devices.

## Master

Konen, Timo (M.Sc. Biochemie): Neuronal Signal Transduction of Fibroblast Growth Factors (FGF) -2 and -23.

## Bachelor

Götting, Jasper (B.Sc.): Analyse des Rho-Kinase Weges in einem Zellkulturmodell der amyotrophen Lateralsklerose.

Wall, Inessa (B.Sc.): Regulation der Retinsäure-abhängigen Genexpression in einem Modell der Spinalen Muskelatrophie.

## Stipendien

Stockbrügger, Inga (cand. med.): Sonderstipendium Neurowissenschaften im Rahmen des Stipendienprogramms Medical Excellence der Firma MLP. Die Manfred Lautenschläger-Stiftung fördert damit die Dissertation „In vivo und in vitro Charakterisierung dysregulierter Signalwege bei der Spinalen Muskelatrophie - molekularbiologische und biochemische Untersuchungen“.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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

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

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

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

## Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Ernst Ungewickell

Tel.: 0511/532-6744 • E-Mail: Ungewickell.Ernst@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/zellbiologie.html](http://www.mh-hannover.de/zellbiologie.html)

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

### Forschungsprofil

Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses der Abteilung stehen:

1) die Aufklärung der Mechanismen bei der Clathrinkäfigbildung; 2) die Entwicklung nanobiotechnologischer Ansätze zur Nutzung von Clathrinnetzwerken auf Oberflächen; 3) Untersuchungen von Transportvorgängen bei der Antigenprozessierung; 4) Aufklärung der Funktion von Clathrin und Adaptoren bei der Phagozytose; 5) Interaktionen der verschiedenen Gewebe mit biokompatiblen Implantatmaterialien im Mittelohr und kardiovaskulären System; 6) Untersuchungen zur Funktion von Amphiphysin in der Niere. Zur Bearbeitung unserer Fragestellungen werden biochemische, molekularbiologische, fluoreszenzmikroskopische und elektronenmikroskopische Methoden eingesetzt.

### Forschungsprojekte

#### **Einfluss der Oligomerisierung von MHC I auf seine Membrandomänenassoziation und Endozytose**

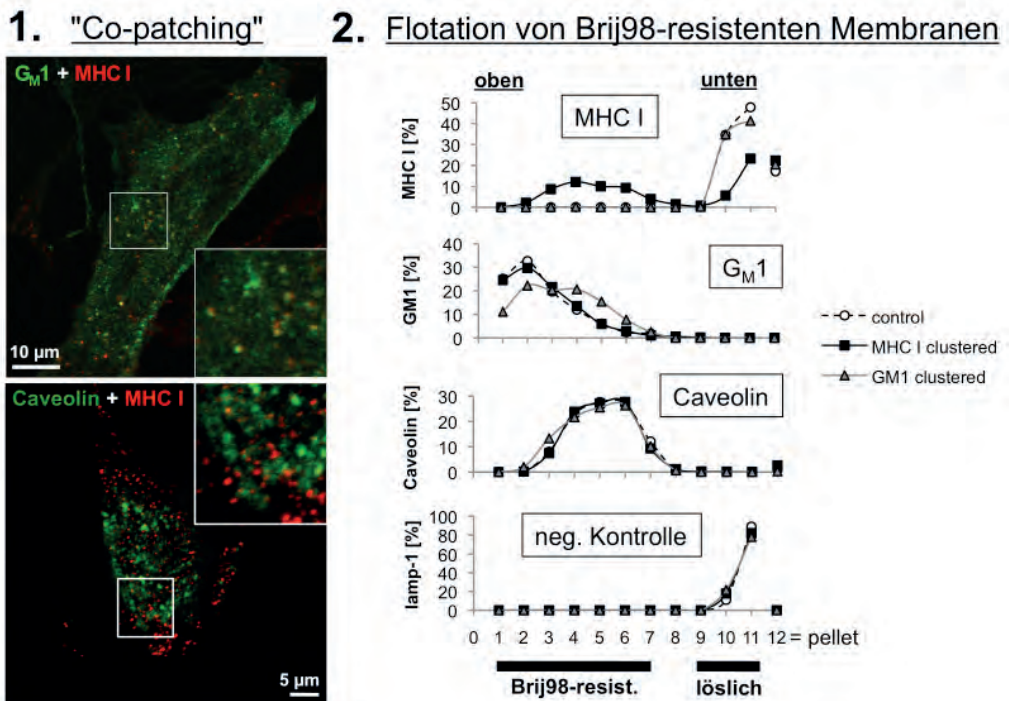
Eine adaptive Immunreaktion gegen Viren und einige in Körperzellen parasitierende Bakterien beruht im Wesentlichen auf MHC I-Molekülen. Diese stellen auf der Oberfläche einer infizierten Zelle kleine Stücke des Pathogens wie auf einem Präsentationsteller zur Schau. Die präsentierten Stücke können dann von spezifischen zytotoxischen T-Zellen erkannt werden. Das hat drastische Konsequenzen, denn die infizierte Zelle wird daraufhin von der zytotoxischen T-Zelle in eine Art von Selbstmord getrieben, was die weitere Ausbreitung der Pathogene im Organismus unterbindet.

Dass MHC I-Moleküle bereits kurz nach ihrer Biosynthese im rauen Endoplasmatischen Retikulum der Wirtszelle mit Pathogenbruchstücken beladen werden und danach zur Zelloberfläche transportiert werden, ist bereits lange bekannt. In den letzten Jahren ist die Beladung von MHC I-Molekülen mit Bruchstücken von Pathogenen, die von außen aufgenommen worden sind, in den Fokus des Forschungsinteresses gerückt. Solche als "cross presentation" bezeichneten Vorgänge spielen bei der Initiation einer adaptiven Immunantwort gegen Viren- oder Bakterien-infizierte Körperzellen eine große Rolle und sind in der Regel auf wenige, spezialisierte Zelltypen beschränkt. Dabei erfolgt die Beladung von MHC I oft innerhalb von endozytotischen Kompartimenten, zu denen MHC I durch Endozytose von der Plasmamembran gelangt. Der erste Schritt dieses Transportvorgangs wird auch als wichtig für den normalen "turnover" von MHC I-Molekülen angesehen, ist in mehreren Zelltypen untersucht und beruht auf einem Arf6-regulierten, Dynamin2-unabhängigen Mechanismus.

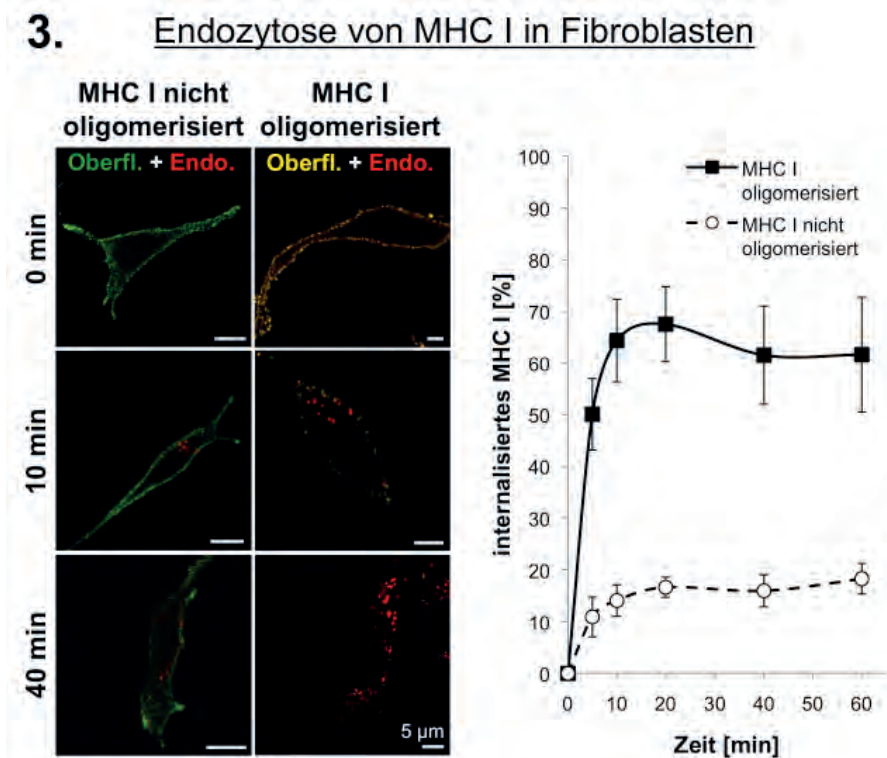
Endozytose von MHC I lässt sich bei zwei weiteren Prozessen beobachten: zum einen bei der Aufnahme von SV40-Viren, die an das Sphingolipid GM1 und an MHC I binden und so in die Wirtszelle gelangen. Zum anderen fungieren MHC I-Moleküle als Liganden für inhibierende Rezeptoren von natürlichen Killer(NK)-Zellen (KIRs), was die Bildung einer temporären immunologischen Synapse zwischen NK-Zelle und Zielzelle einleitet. Bei der Auflösung der Synapse kommt es zur Internalisation von KIR-MHC I-Komplexen in die Zielzelle, wobei der zugrundeliegende Mechanismus noch nicht verstanden ist. Allerdings scheint beiden Vorgängen eine Internalisierung von oligomeren MHC I Molekülen

zugrunde zu liegen. Wir haben deshalb die Endozytosewege von oligomeren und nicht-oligomeren MHC I-Molekülen in einem Modellsystem verglichen.

Anstelle eines natürlichen Liganden von MHC I haben wir zur Oligomerisierung Antikörper eingesetzt und zunächst in sogenannten "co-patching" Experimenten untersucht, inwieweit sich oligomerisiertes MHC I in unterschiedliche Membrandomänen der Plasmamembran verteilt (Abb. 1). Oligomerisiertes MHC I co-lokalisierte dabei mit GM1 als Marker für Cholesterin- und Spingolipid-reiche Membrandomänen, aber nicht mit Caveolin-1, einem Marker für Einstülpungen der Plasmamembran (Caveolae), die auch bei Endozytosevorgängen eine Rolle spielen können. Biochemische Äquivalente von Membrandomänen lassen sich nach Extraktion mit dem Detergenz Brij98 in Flotationsgradienten isolieren, und hierbei zeigte sich, dass etwa 50 % der MHC I Moleküle nach Oligomerisierung durch Antikörper und Ultrazentrifugation in die Position von Detergenz-resistenten Membranen flotieren, während MHC I ohne vorherige Oligomerisierung praktisch vollständig vom Detergenz aus der Membran gelöst wird (Abb. 2). Interessanterweise führte eine Oligomerisierung des Sphingolipids GM1 durch Cholera toxin B zur Verschiebung seiner Flotationsposition, die nun mit der von oligomerisiertem MHC I überlappt. Dies deutet darauf hin, dass sich sowohl MHC I als auch GM1 nach Oligomerisierung in einer ähnlichen Membrandomäne befinden. Diese ist frei von Caveolin, wie wir in Immunisolationsexperimenten zeigen konnten.



Mit der Membrandomänenassoziation von MHC I nach Oligomerisierung geht auch eine Veränderung im Endozytoseverhalten von MHC I einher: Oligomerisiertes MHC I wird wesentlich schneller internalisiert als die nicht-oligomerisierte Form (Abb. 3, rechts) und es werden unterschiedlich lokalisierte endozytotische Kompartimente (Abb. 3, links) erreicht. Da dieser Befund auf die Existenz unterschiedlicher Endozytosewege hinweist, haben wir diese in Hinblick auf ihre Sensitivität gegenüber transfizierten dominant-interferierenden GTP-bindenden Proteinen wie Arf6 Q67L und Dynamin2 K44A untersucht. Damit gelang es uns, für oligomerisiertes MHC I einen bislang noch nicht beschriebenen Arf6- und Dynamin2- unabhängigen Endozytoseweg zu charakterisieren und für nicht-oligomerisiertes MHC I den bereits bekannten Arf6-regulierten Endozytoseweg zu bestätigen. Die an diesem Modellsystem gewonnenen Erkenntnisse sollen nun als Grundlage für eine Überprüfung der Befunde in NK-Synapsen und eventuell bei der Internalisierung von SV40-Virus dienen.



**Abb. 3:** Analyse der Endozytosekinetik von oligomerisiertem und nicht-oligomerisiertem MHC I in 3T3-Fibroblasten. Bildleiste links (nicht-oligomerisiert): MHC I auf der Zelloberfläche grün, endozytiertes MHC I im Zytoplasma rot. Bildspalte rechts (oligomerisiert): MHC I auf der Zelloberfläche gelb, endozytiertes MHC I rot. Abgebildet sind konfokale Schnitte mit einer Dicke von etwa 600 nm. Oligomerisiertes MHC I wird in verstreute Vesikel internalisiert, während sich nicht-oligomerisiertes MHC I in perinukleären endozytotischen Organellen anreichert. Diagramm: Quantifizierung der Endozytose von oligomerisiertem und nicht-oligomerisiertem MHC I mittels FACS-Analyse. Oligomerisiertes MHC I wird schneller und zu einem höheren Prozentsatz internalisiert als nicht-oligomerisiertes MHC I. Die Abflachung der Graphen deutet auf Recyclingprozesse hin.

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

## Weitere Forschungsprojekte

### Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Zellbiologie von Herpesviren

■ Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Virologie; Bailer, Susanne (PD Dr. rer. nat.), Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik IGVT, Universität Stuttgart; Diefenbach, Russel (PhD), Westmead Millennium Institute, Westmead, Australia; Förderung: bei den Kooperationspartnern

### Ultrastruktureller Nachweis der zellbiologischen Effekte in der Mittelohrschleimhaut nach Einsetzen von Bioerit® II-Implantaten mit einer neuartigen Silbersilikatbeschichtung bei Kaninchen

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

### Elektronenmikroskopische Analyse des Einheilungsverhalten von biologischen und degradierbaren Implantaten im kardiovaskulären System

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Hinz, Carolyn (Dr. med. vet.), Schilling, Tobias (Dr. med.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Förderung: DFG (SFB599 - Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen)

### Ultrastrukturelle Untersuchung der Endozytose von murinen B-Zellen mit einem Defekt in LAMTOR2

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

### Allosterische Regulation der Bindung des AP2 Adaptor-Komplexes an Clathrin (Kelly et al., Science 345, 459-463 (2014))

■ Projektleitung: Dannhauser, Philip (Dr. rer. nat), Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Owen, David (Prof. Dr.), Kelly, Bernard (Dr.), University of Cambridge, Großbritannien; Höning, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.), Universität zu Köln; Förderung: bei den Kooperationspartnern

### Funktionelle und strukturelle Charakterisierung 2-dimensionaler Clathringitter auf Liposomen und Festphasen (Dannhauser et. al. Traffic in press)

■ Projektleitung: Dannhauser, Philip (Dr.rer.nat), Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schaap, Iwan (Dr.), Physikalisches Institut der Universität Göttingen

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

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

### Blended Learning im Studium der Humanmedizin: Erfahrungen mit dem "Medicalschoolbook Zellbiologie"

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

### Extraktion ähnlicher Gruppen detergentresistenter Membranen durch unterschiedliche Detergenzien

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

## Gap Junctions in der Leber bei Gallengangatresie im BALB/c-Mausmodell

■ Projektleitung: Luciano, Liliana (Prof. Dr.); beteiligte Wissenschaftler: Groos, Stephanie (Dr. med.); Kooperationspartner: Andruszkow, Julia (Dr. med.), Institut für Pathologie, Uniklinik RWTH Aachen; Petersen, Claus J. (Prof. Dr. med.), Klinik für Kinderchirurgie

### Originalpublikationen

Boztug K, Järvinen PM, Salzer E, Racek T, Mönch S, Garncarz W, Gertz EM, Schäffer AA, Antonopoulos A, Haslam SM, Schieck L, Puchalka J, Diestelhorst J, Appaswamy G, Lescoeur B, Giambruno R, Bigenzahn JW, Elling U, Pfeifer D, Conde CD, Albert MH, Welte K, Brandes G, Sherkat R, van der Werff Ten Bosch J, Rezaei N, Etzioni A, Bellanne-Chantelot C, Superti-Furga G, Penninger JM, Bennett KL, von Blume J, Dell A, Donadieu J, Klein C. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat Genet* 2014;46(9):1021-1027

Carracedo S, Sacher F, Brandes G, Braun U, Leitges M. Redundant Role of Protein Kinase C Delta and Epsilon during Mouse Embryonic Development. *PLoS One* 2014;9(8):e103686

Happle C, Lachmann N, Skuljec J, Wetzke M, Ackermann M, Brenning S, Mucci A, Jirmo AC, Groos S, Mirenska A, Hennig C, Rodt T, Bankstahl JP, Schwert N, Moritz T, Hansen G. Pulmonary transplantation of macrophage progenitors as effective and long-lasting therapy for hereditary pulmonary alveolar proteinosis. *Sci Transl Med* 2014;6(250):250ra113

Hauser JT, Lindner R. Coalescence of B cell receptor and invariant chain MHC II in a raft-like membrane domain. *J Leukoc Biol* 2014;96(5):843-855

Kelly BJ, Bauerfeind R, Binz A, Sodeik B, Laimbacher AS, Fraefel C, Diefenbach RJ. The interaction of the HSV-1 tegument proteins pUL36 and pUL37 is essential for secondary envelopment during viral egress. *Virology* 2014;454-455:67-77

Kelly BT, Graham SC, Liska N, Dannhauser PN, Honing S, Ungewickell EJ, Owen DJ. Clathrin adaptors. AP2 controls clathrin polymerization with a membrane-activated switch. *Science* 2014;345(6195):459-463

Wullstein M, Duda F, Abendroth P, Heemeier T, Esser KH, Behrens P, Prenzler N, Lenarz T, Brandes G. Phagocytic activity of the epithelium in the middle ear - A comparative electron microscopical study in rabbits implanted with various silica-coated Bioverit® II-TORPs for 21 days. *Biomed Tech* 2014;59:S73-S74

### Abstracts

2014 wurden 13 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Fett, Matthias (Dr. med.): Clathrin und Clathrin-assoziierte Proteine in der Fc $\gamma$ -Rezeptor-vermittelten Phagozytose.

## Institut für Molekular- und Zellphysiologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Bernhard Brenner

Tel.: 0511/532-6936 • E-Mail: Brenner.Bernhard@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/molzell.html](http://www.mh-hannover.de/molzell.html)

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

### Forschungsprofil

Im Zentrum der wissenschaftlichen Interessen des Instituts stehen die molekularen Funktionsprinzipien sog. Motorproteine. Diese treiben praktisch alle bekannten Bewegungs- und Transportprozesse an. Dazu gehören intrazelluläre Transportprozesse, Formänderungen von Zellen sowie verschiedensten Arten der Fortbewegung von Zellen oder ganzer Organismen. Für die Vielfalt der Transport- und Bewegungsphänomene sind Motorproteine aus drei Familien verantwortlich: Die Myosine, die mit Aktinfilamenten interagieren, sowie die Dyneine und Kinesine, die Kräfte und Bewegungen im Zusammenspiel mit Mikrotubuli erzeugen.

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

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

Ein zweiter Fokus ist die Frage, wie verschiedene Punktmutationen, auch in anderen sarkomerischen und nicht-sarkomerischen Proteinen, immer wieder zum Phänotyp der familiären hypertrophen Kardiomyopathie führen können. Richtungsweisend war eine von uns gemachte Beobachtung, dass durch FHC-assoziierte Punktmutationen verursachte funktionelle Veränderungen im Myokard betroffener Patienten von Zelle zu Zelle sehr unterschiedlich ausgeprägt sind. Manche Zellen zeigen sogar völlig der Norm entsprechendes Verhalten. Inzwischen konnten wir zeigen, dass entsprechend dieser funktionellen Varianz ein von Zelle zu Zelle unterschiedlicher Anteil mutierter m-RNA exprimiert wird. Manche Zellen exprimieren praktisch ausschließlich Wildtyp mRNA während andere Zellen fast ausschließlich mutierte m-RNA exprimieren. Wir postulieren, dass die variable Expression des mutierten  $\beta$ -kardialen Myosins eine funktionelle Variabilität zwischen benachbarten Kardiomyozyten verursacht, die im zellulären Netzwerk des Myokards zu Distorsionen im Gewebeverband bis zum FHC-typischen zellulären und myofibrillären Disarray mit Hypertrophie und Fibrose führen. Wir vermuten, dass Mutationen, die zu relevanten funktionellen Auswirkungen im Kardiomyozyten führen, über von Zelle zu Zelle unterschiedliche Expression des mutierten Proteins den FHC-Phänotyp initiieren.

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



die Entwicklung eines Tiermodells (Schwein), das erlaubt, die Entwicklung des FHC-Phänotyps im Detail zu verfolgen. Zur funktionellen Charakterisierung der Proben haben wir ein breites Methodenspektrum etabliert, um auch an kleinsten Proben, z.B. Myofibrillen oder direkt am Einzelmolekül mittels Laserfalle und TIRF-Mikroskopie, funktionelle Auswirkungen von FHC-Mutationen charakterisieren zu können.

## Forschungsprojekte

### Unterschiede im zellulären Hypertrophie-Phänotyp zwischen Hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie und Aortenstenose

Die Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist durch linksventrikuläre Hypertrophie (LV-Wanddicke (IVS)  $>12\text{mm}$ ) und ein erhöhtes Risiko für plötzlichen Herztod charakterisiert. Oft sind bei der HCM ein myocyte-disarray und eine interstitielle Fibrose nachweisbar. Die HCM stellt als häufigste genetisch bedingte Herzmuskelerkrankung zugleich die häufigste Ursache für plötzlichen Herztod bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen dar. Die Prävalenz für HCM in der allgemeinen Bevölkerung ist ca. 0.2 % (bzw. 1:500). Klinisch ist die HCM eine sehr heterogene Erkrankung, die vom benignen Verlauf ohne Symptome bis zum Vollbild einer Herzinsuffizienz reicht. In ungefähr 25% der Fälle führt die Hypertrophie zu einer dynamischen Obstruktion des LV-Ausflusstrakts und infolgedessen zur Entwicklung eines Druckgradienten (Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, HOCM). Bei entsprechend hohen Druckgradienten kann eine transaortale subvalvuläre Myektomie (Morrow-Prozedur) durchgeführt werden, um den Druckgradienten zu reduzieren.

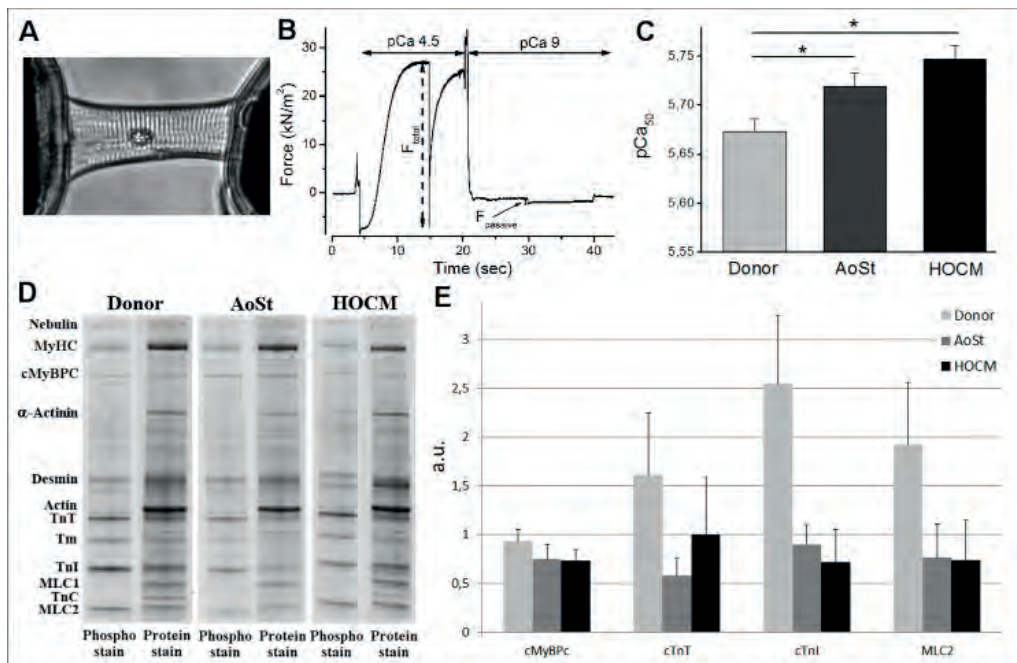
Als Ursache für die Erkrankung sind Mutationen in über 20 Proteinen des Sarkomers und über 900 individuelle Mutationen identifiziert worden. Über 75% dieser Mutationen sind in den Genen für  $\beta$ -kardiales Myosin (MYH7) und Myosin-bindendes Protein C (MYBPC3) zu finden. Trotz der inzwischen routinemäßig durchgeführten Genotypisierungen von HCM-Patienten werden die funktionellen Auswirkungen der Mutationen auf zellulärer und molekularer Ebene, sowie die Prozesse, die schließlich zum Krankheitsbild der HCM führen, bisher kaum verstanden. Es wird allgemein davon ausgegangen, dass die typischen Merkmale der HCM letztlich Folgen funktioneller Auswirkungen der jeweiligen Mutation auf molekularer Ebene des Sarkomers sind. Als mögliche Auslöser einer HCM wurden beispielsweise ineffektiver Energieumsatz der Muskelzellen oder Veränderungen im intrazellulären Calcium-Haushalt diskutiert. HCM-assoziierte Mutationen sollen eine erhöhte Calcium-Sensitivität der Kardiomyozyten und so eine verstärkte Kontraktilität des Herzmuskels bewirken. Nicht wenige Daten auch aus unserem Labor stellen dieses Konzept in Frage.

Hier untersuchten wir in einem DFG-geförderten Projekt den molekularen Phänotyp der Hypertrophie bei HOCM im Vergleich zu LV-Hypertrophie bei Aortenstenose (AoSt). Die Frage war, ob Hypertrophie des Myokards auf zellulärer Ebene immer einem ähnlichen Muster folgt, oder ob es für HOCM charakteristische Veränderungen gibt, die Rückschlüsse auf Mutationseffekte, auf eine gemeinsame FHC-Pathogenese oder therapeutische Ansatzpunkte erlauben. Zur Untersuchung dieser Fragen stand uns Myokardgewebe eines Kollektivs von 32 Patienten mit HOCM zur Verfügung, welches bei Myektomien entnommen wurde. Als Vergleichskollektiv wurde Myektomiegewebe von Patienten mit Aortenstenose (AoSt) sowie Gewebe aus dem Septum von nicht-transplantierten Donorherzen verwendet. Das Myektomiegewebe erlaubt uns die Analyse direkt im betroffenen Myokard ohne den Umweg über ein Modellsystem.

Es wurden funktionelle Untersuchungen sowie Gelanalysen zum Phosphorylierungsgrad von kardialen Troponin I (cTnI), der regulatorischen leichten Myosinkette und des cMyBPC an Kardiomyozyten aus Herzgewebe von 5 Donoren, 9 Patienten mit Aortenstenose und 9 HOCM-Patienten (3 cMyBPC-Mutationen, 3 Myosin-Mutationen ( $\beta$ -MyHC), 1 Myomesin-Mutation und 2 ohne nachgewiesene Mutation) durchgeführt.

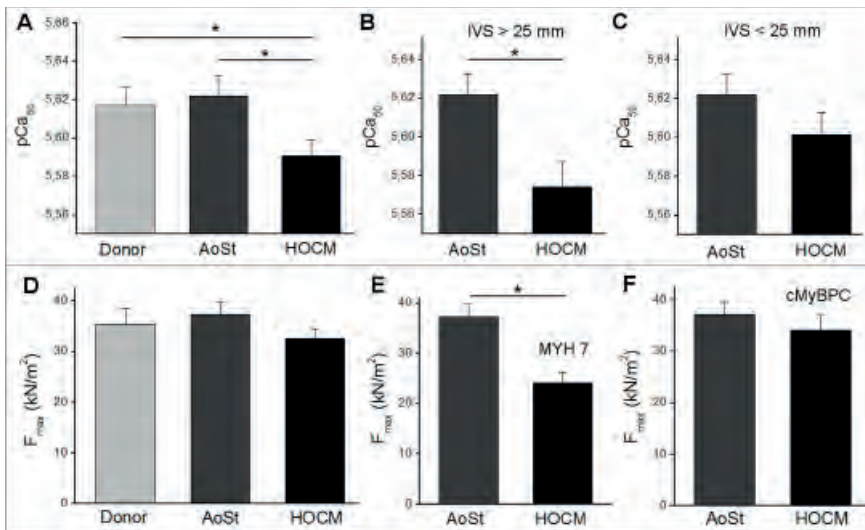
Die Calciumsensitivität (definiert als Calcium-Konzentration für halbmaximale Kraftentwicklung; pCa50) von Kardiomyozyten der HOCM-Patienten ist signifikant erhöht gegenüber Donor und auch höher ( $p=0.18$ ) als bei AoSt (Abb. 1C). Es ist jedoch bekannt, dass Patienten unterschiedliche Phosphorylierungsgrade z.B. des cTnI aufweisen können, welche die Calciumsensitivität beeinflusst. Daher wurde die Phosphorylierung von Sarkomerproteinen in den

Gewebeproben analysiert (Abb. 1D, E). Die Gelanalysen zeigen, dass die Phosphorylierung von cMyBPC, cTnT, cTnI und der leichten Kette 2 des Myosins (MLC2) bei AoSt und HOCM nicht signifikant verschieden sind. D.h. beide Formen der Hypertrophie wirken sich gleichermaßen auf die Phosphorylierung dieser Proteine aus. Beide unterscheiden sich jedoch signifikant vom Donormyokard (außer cTnT für HOCM vs. Donor). Vor allem fallen beim Donormyokard die sehr hohe Phosphorylierung von cTnI und MLC2 auf, was auch die relativ geringe Calciumsensitivität der Donor-Kardiomyozyten erklärt. Ursache hierfür könnte die besondere Situation des Donors mit starker adrenerger Stimulation sein. Die höhere Calciumsensitivität bei HOCM gegenüber AoSt ist wohl vor allem durch die geringere ( $p=0.19$ ) cTnI-Phosphorylierung bei HOCM bedingt.



**Abb. 1:** (A) Einzelne Herzmuskelzelle in der Messapparatur und (B) Originalregistrierung der aktiven und passiven Kraftmessung an einer einzelnen Herzmuskelzelle. (C) Calciumsensitivität (pCa<sub>50</sub>) von Kardiomyozyten aus den verschiedenen Gewebeproben (\*  $p < 0.05$ ). (D) Gelanalysen des Phosphorylierungsgrades der sarkomerischen Proteine und (E) zusammengefasste Auswertung aller Gewebeproben.

Da unterschiedliche Phosphorylierungsgrade spezifische Effekte bei HOCM überlagern können, wurde im Rahmen der Kontraktionsmessungen isolierter Kardiomyozyten PKA-abhängige Phosphorylierung durch Inkubation mit PKA für alle Zellen angeglichen. Dadurch wird vor allem die cTnI- und cMyBPC-Phosphorylierung zwischen den Proben angeglichen und so mögliche Auswirkungen von Mutationen auf die Calciumempfindlichkeit sichtbar.

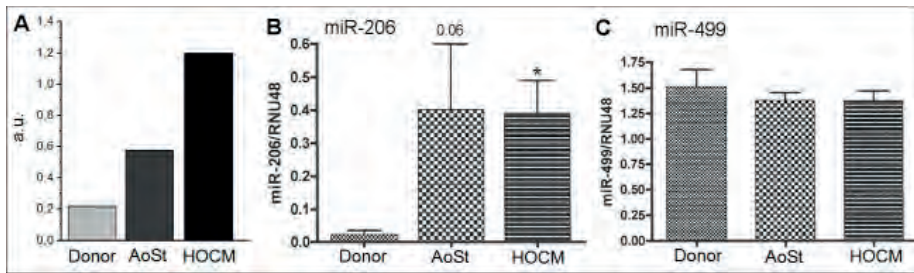


**Abb. 2:** (A) pCa<sub>50</sub> und (D) maximale isometrische Kraftentwicklung (F<sub>max</sub>) von Kardiomyozyten aus den verschiedenen Gewebeproben nach PKA-Inkubation (\*p<0.05 oder p<0.01). (B) und (C) pCa<sub>50</sub> der Kardiomyozyten von HOCM-Patienten mit IVS> 25mm bzw. IVS<25mm. IVS bei AoSt war <25mm. (E) F<sub>max</sub> von Kardiomyozyten mit  $\beta$ -Myosin-Mutation (MYH7) und (F) mit cMyBPC-Mutation (je n=3 Myektomien mit verschiedenen Mutationen).

Nach Vereinheitlichung des Phosphorylierungsgrades durch PKA zeigt sich, dass die Calciumsensitivität bei HOCM signifikant erniedrigt ist gegenüber AoSt und Donor (Abb. 2A). Dies deutet auf mutationsbedingte Veränderungen der Kardiomyozyten bei HOCM hin. Interessanterweise korreliert eine besonders ausgeprägte Reduktion der Calciumempfindlichkeit mit einer IVS-Dicke >25mm bei stark betroffenen HOCM-Patienten (Abb. 2B, C). Möglicherweise verursacht ein starker Mutationseffekt auch eine deutlichere Hypertrophie. Messungen der maximalen Kraftentwicklung (F<sub>max</sub>) ergaben im Mittel eine etwas reduzierte Kraftentwicklung für HOCM-Kardiomyozyten gegenüber AoSt (Abb. 2D) bei praktisch normalem F<sub>max</sub> für AoSt. Die Phosphorylierung mit PKA hatte keinen Einfluss auf F<sub>max</sub>. Betrachtet man die Daten getrennt nach mutiertem Protein, so zeigt sich eine signifikante Reduktion von F<sub>max</sub> für die  $\beta$ -MyHC-Mutationen (MYH7; Abb. 2E), im Gegensatz zu den cMyBPC-Mutationen (Abb. 2F). Ebenso war die maximale Kraft der Zellen von Patienten mit IVS > 25mm signifikant kleiner als bei AoSt.

Insgesamt zeigen die funktionellen Untersuchungen nach Angleichung der PKA-abhängigen Phosphorylierung, dass sich die Kardiomyozyten bei HOCM-bedingter Hypertrophie hinsichtlich der Calciumempfindlichkeit und der Kraftentwicklung von Kardiomyozyten bei AoSt und Donor unterscheiden, wobei auch der Schweregrad der Septumhypertrophie einen Einfluss zu haben scheint. Demgegenüber verhalten sich Kardiomyozyten von AoSt sehr ähnlich den Donor-Kardiomyozyten.

Um zu klären, ob bei H(O)CM häufig beobachtete morphologische Veränderungen ursächlich für die teilweise reduzierte Kraftentwicklung sein könnten, wurden licht- und elektronenmikroskopische Analysen der Gewebeproben durchgeführt. Die Bewertung ergab für HOCM nicht nur deutlich mehr interstitielle Fibrose und zelluläre sowie myofibrilläre Unordnung, sondern auch besonders auffallend starke morphologische Veränderungen der Z-Scheiben, der Glanzstreifen und Erweiterungen von T-Tubuli. Diese Abweichungen waren in einzelnen Myokardproben von AoSt auch zu erkennen, jedoch in weit geringerem Ausmaß. Eine Zusammenfassung der qualitativen Bewertung basierend auf einer Bewertung des Schweregrades der jeweiligen Veränderung von 0-3 ist in Abb.3A gezeigt.



**Abb. 3:** (A) Bewertung des Schweregrads morphologischer Veränderungen (EM und LM) (Skala 0 für nicht vorhanden bis 3 für sehr ausgeprägt) und (B-C) Analyse der Expression verschiedener microRNAs in den Gewebeproben (Donor n=6; AoSt n=4; HOCM n=15).

Da gezeigt worden war, dass myokardiale Hypertrophie mit typischen Veränderungen der microRNA-Profile im Myokard einhergeht, untersuchen wir derzeit, ob es auch für die verschiedenen Formen der Hypertrophie bei AoSt und HOCM spezifische Veränderungen in der miR-Expression gibt (Abb. 3B und C). Erste Ergebnisse zeigen für miR-206 und andeutungsweise auch miR-499 eine sowohl bei AoSt als auch bei HOCM gleichermaßen veränderte Expression. Interessanterweise ist die im gesunden Myokard (Donor) nur äußerst gering exprimierte miR-206 bei AoSt und HOCM signifikant erhöht.

Zusammengefasst zeigen die funktionellen und morphologischen Untersuchungen, dass sich die ausgeprägte Septum-Hypertrophie bei HOCM nicht nur funktionell, sondern auch morphologisch von Hypertrophie bei AoSt unterscheidet. Auch bei AoSt zeigen sich strukturelle Veränderungen, jedoch sind die einzelnen Kardiomyozyten im Hinblick auf Kraftentwicklung und Calcium-Sensitivität mit Herzmuskelzellen aus Donorgewebe vergleichbar. Die Unterschiede bei HOCM sind vermutlich auf die in den Herzmuskelzellen bzw. im Sarkomer, der morphologischen und funktionellen Untereinheit der Zellen, selbst liegende Ursache für die Erkrankung zurückzuführen. Nach unserer Hypothese spielt eine ungleiche Expression des mutierten Proteins und daraus resultierende unterschiedliche Kontraktionseigenschaften von Zelle zu Zelle zumindest für  $\beta$ -MyHC-Mutationen eine zentrale Rolle für die Entstehung für H(O)CM. Die bei HOCM im Mittel reduzierte Calciumsensitivität ist Zeichen einer veränderten Funktion der Kardiomyozyten, die ihrerseits Ursache für die stärkeren morphologischen Veränderungen (EM und LM) sein könnte. Bei AoSt ist die Hypertrophie eine Reaktion aller Kardiomyozyten gleichermaßen auf die Druckbelastung, bei HOCM eher eine Reaktion auf die primär veränderte Funktion der einzelnen Herzmuskelzellen, die Druckbelastung entsteht mit/infolge der Septum-Hypertrophie.

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), IMTTS, MHH; Mühlfeld, Christian (Prof. Dr.), Institut für Anatomie, MHH; Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.), Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr.), Keyser, Britta (Dr.), alle Institut f. Humangenetik, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona; E Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Dos Remedios, Cris (Prof. Dr.), University of Sydney, Sydney, AUS; Förderung: DFG; StrucMed, MHH

## Weitere Forschungsprojekte

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

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

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

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Thum, Thomas (Prof. Dr.), IFB-Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH; Mühlfeld, Christian (Prof. Dr.), Institut für Anatomie, MHH; Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.), Institut f. Humangenetik, MHH; Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr.), Institut f. Humangenetik, MHH; Keyser, Britta (Dr.), Institut f. Humangenetik, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Dos Remedios, Cris (Prof. Dr.), University of Sydney, Sydney, AUS; van der Velden, Jolanda (Prof. Dr.), Vrije Universiteit Amsterdam, NL; Förderung: DFG; StrucMed, MHH

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

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

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

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

**Single molecule studies on  $\beta$ -cardiac myosin heavy chain mutations linked to hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in humans**

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

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

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

**Contraction kinetics of myofibrils isolated from M. soleus biopsies or myocardium (myectomies, explanted hearts) of FHC-patients with missense mutations in the cardiac myosin head domain**

■ Projektleitung: Iorga, Bodgan (Jr. Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Förderung: DFG

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

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

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

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

**Analyse der molekularen Mechanismen der allelischen Imbalance in Myokardgewebe bei FHC**

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

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

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

**Contraction kinetics and calcium sensitivity of cardiomyocytes derived from fibroblasts of FHC-patients with myosin mutations via human induced pluripotent stem cells**

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

**Generierung eines knock-in FHC-Schweinemodells mit Punktmutation im  $\beta$ -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; Förderung: REBIRTH (DFG)

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

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

**Zelluläre Verteilungsmechanismen des mit der Alzheimer-Krankheit assoziierten Tau Proteins und seine Auswirkungen auf die Kinesin-Funktion**

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

**Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf mitotische Kinesinmoleküle**

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

**Klasse 1 Myosine als Regulatoren von Mikrotubulidynamik und Kinesinfunktion**

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

### **Charakterisierung der Motormechanik einzelner Dyneinmoleküle mit Hilfe der optischen Falle**

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

### **Molekulare Grundlage der Funktionsweise von Myosin-2**

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

### **3D Rekonstruktion der Motordomäne des muskulären Myosins**

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

### **CO<sub>2</sub>-Permeabilität biologischer Membranen: Untersuchungen der Mechanismen der Gaspermeation durch Membranproteine, die als Gaskanäle fungieren. Untersuchungen an nativen Erythrocytenmembranen, Cardiomyocytenmembranen, HEK- und tsA-Zellmembranen, Mitochondrienmembranen u.a.**

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

### **O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Permeabilität künstlicher Lipid-Bilayer-Membranen mit und ohne rekonstituierte Proteingaskanäle und von Erythrocytenmembranen mittels stopped-flow und massenspektrometrischer Untersuchungen**

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

### **Maximale O<sub>2</sub>-Verbräuche Gaskanal-defizienter Mäuse und ihre limitierenden Faktoren. Morphologische und funktionelle Eigenschaften des Herzens der AQP1-defizienten Maus**

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

### **Mechanismus der Interaktion des Anionenaustauschers AE1 und der cytosolischen Carboanhydrase II**

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

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

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

### **Charakterisierung einer Muskelzellprimärkultur vom Kaninchen mit besonders ausgeprägter Plastizität**

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

**Originalpublikationen**

Amrute-Nayak M, Lambeck KA, Radocaj A, Huhnt HE, Scholz T, Hahn N, Tsiavaliaris G, Walter WJ, Brenner B. ATP turnover by individual myosin molecules hints at two conformers of the myosin active site. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(7):2536-2541

Brenner B, Seeböhm B, Tripathi S, Montag J, Kraft T. Familial hypertrophic cardiomyopathy: functional variance among individual cardiomyocytes as a trigger of FHC-phenotype development. *Front Physiol* 2014;5:392

Claassen L, Papst S, Reimers K, Stukenborg-Colsman C, Steinstraesser L, Vogt PM, Kraft T, Niederbichler AD. Inflammatory Response to Burn Trauma: Nicotine Attenuates Proinflammatory Cytokine Levels. *eplasty* 2014;14(e46):392-401

Endeward V, Al-Samir S, Itel F, Gros G. How does carbon dioxide permeate cell membranes? A discussion of concepts, results and methods. *Front Physiol* 2014;4:382

Linck R, Fu X, Lin J, Ouch C, Schefter A, Steffen W, Warren P, Nicastro D. Insights into the structure and function of ciliary and flagellar doublet microtubules: tektins, Ca<sup>2+</sup>-binding proteins, and stable protofilaments. *J Biol Chem* 2014;289(25):17427-17444

Lossie J, Köhncke C, Mahmoodzadeh S, Steffen W, Canepari M, Maffei M, Taube M, Larcheveque O, Baumert P, Haase H, Bottinelli R, Regitz-Zagrosek V, Morano I. Molecular mechanism regulating myosin and cardiac functions by ELC. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;450(1):464-469

Scholz T, Mandelkow E. Transport and diffusion of Tau protein in neurons. *Cell Mol Life Sci* 2014;71(16):3139-3150

Witjas-Paalberends ER, Ferrara C, Scellini B, Piroddi N, Montag J, Tesi C, Stienen GJ, Michels M, Ho CY, Kraft T, Poggesi C, van der Velden J. Faster cross-bridge detachment and increased tension cost in human hypertrophic cardiomyopathy with the R403Q MYH7 mutation. *J Physiol* 2014;592(Pt 15):3257-3272

**Abstracts**

2014 wurden 16 Abstracts publiziert.

**Promotionen**

Lambeck, Katharina-Antonia (Dr. med.): Untersuchungen zum ATP-Umsatz von Myosin mittels Einzelmolekülassay und Monte-Carlo-Simulation.

Mutig, Natalie (Dr. med.): Frühe stimulierende und späte inhibierende Effekte der Lipoteichonsäure des *Staphylococcus aureus* auf Kontraktilität und Calciumtransienten adulter ventrikulärer Rattenkardiomyozyten.

**Master**

Hanke, Eva (M. Sc.): Establishment of a cardiac in vitro motility test system for the functional characterisation of left ventricular myosin molecules.

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

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

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

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

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

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

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

Endeward, Volker (PD Dr.): Gutachter für diverse internationale Journale.

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



## Institut für Neurophysiologie

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

Tel.: 0511/532-6396 • E-Mail: Brenner.Bernhard@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/193.html](http://www.mh-hannover.de/193.html)

- **Keywords:** CLC-Anionenkanäle/Transporter, akzessorische Untereinheit, post-translationale Modifikation, Palmitoylierung, Familiäre Hypertrophe Kardiomyopathie, Kardiomyozyten, hESC, hiPSC, kardiale Ionenkanäle, G-protein gekoppelte Rezeptoren, Serotonerge Signalwege, Patch-Clamp Technik, quantitative molekulare Mikroskopie

## Forschungsprofil

Das Institut für Neurophysiologie verfolgt drei wesentliche Forschungsschwerpunkte. Ein Schwerpunkt liegt in der Untersuchung physiologischer Prozesse an Epithelzellen der Niere und des Gastrointestinaltrakts. Dabei werden die molekularen Mechanismen der Transport- und Signalvorgänge an biologischen Membranen erforscht, wobei die Familie der CLC Anionenkanäle und Transporter im Mittelpunkt steht. Die Untersuchungen werden auf zellulärer Ebene durchgeführt und basieren auf einer Vielzahl biochemischer, mikroskopischer und elektrophysiologischer Methoden. Ziel der Forschung ist einerseits die Aufklärung molekularer Pathomechanismen von hereditären Erkrankungen, die durch genetische Mutationen in CLC Proteinen verursacht werden, und andererseits das Verständnis der Rolle der CLC-abhängigen endosomalen Ansäuerung für die Aufnahme und Aktivierung bakterieller Toxine.

Als zweiter Schwerpunkt unserer Forschung hat sich in jüngerer Zeit die elektrophysiologische Charakterisierung von Kardiomyozyten nach Differenzierung aus humanen embryonalen Stammzellen oder induzierten pluripotenten Stammzellen aus Hautfibroblasten etabliert. In intensiver Kooperation mit dem Institut für Molekular- und Zellphysiologie und der MHH-Exzellenzinitiative REBIRTH untersuchen wir u.a. die Mechanismen, die der Familiären Hypertrophen Kardiomyopathie (FHC) zugrunde liegen. Wir versuchen die Auswirkungen krankheitsverursachender Mutationen im beta-Myosin Motorprotein und den Pathomechanismus der Entwicklung des Krankheitsbildes zu verstehen. Unser Beitrag ist die Analyse der Ionenkanalzusammensetzung der Kardiomyozyten mit Hilfe der Patch-Clamp Technik zur Erfassung von Veränderungen ihrer elektrophysiologischen Eigenschaften im Rahmen der Pathogenese. In weiteren Projekten unterstützen wir mit unseren elektrophysiologischen Methoden die stammzellbasierte Entwicklung künstlicher Herzwewebe durch Charakterisierung des Kardiomyozyten-Phenotyps sowohl in dissoziierten Zellkulturen als auch im künstlichen Gewebe.

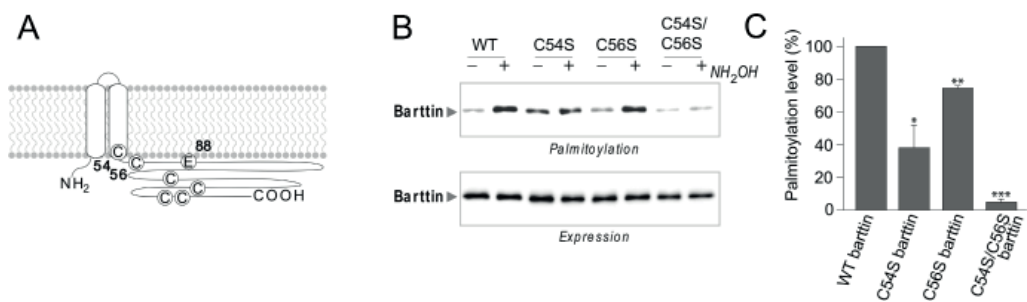
Das zentrale Forschungsgebiet einer weiteren Arbeitsgruppe des Instituts ist die molekulare Analyse komplexer Signalwege. Im Mittelpunkt steht dabei die funktionelle Bedeutung von Protein-Protein Interaktionen für die Regulation verschiedener Signalkaskaden auf Einzelzell-Ebene und innerhalb von Zellverbänden mit dem Ziel die Zusammenhänge zwischen normaler und pathologischer Entwicklung im Rahmen neuronaler Störungen und neurodegenerative Erkrankungen aufzudecken. Ein wichtiger methodischer Schwerpunkt ist die quantitative molekulare Multifluoreszenz-Mikroskopie und -Spektroskopie. Hierfür wurden von uns neue Messmethoden und analytische Paradigmen für einige innovative Techniken wie z.B. Förster Resonance Energy Transfer (FRET), single-cell FRET, Fluorescence Life-Time Imaging (FLIM) und TIRF Mikroskopie entwickelt. Als Modellsysteme werden verschiedene Zelllinien, Primärkulturen, sowie die Schnittpräparationen aus knock-out, knock-in und transgenen Mausmutanten verwendet. Hinzu kommen in vivo Studien an genetischen Tiermodellen der Maus und Ratte.

## Forschungsprojekte

### Regulation humaner ClC-K Chloridkanäle durch Palmitoylierung ihrer akzessorischen Untereinheit Barttin

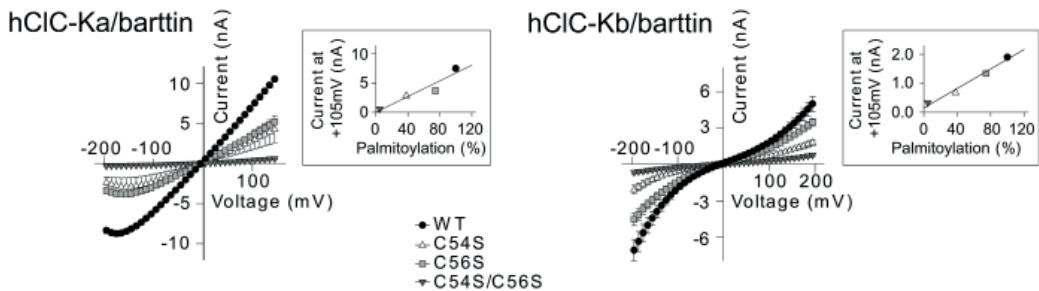
Barttin ist die akzessorische Untereinheit von ClC-K Chloridkanälen, welche in der Niere und im Innenohr exprimiert werden. Der humane hClC-Ka Kanal erhöht die Chloridleitfähigkeit im dünnen aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und unterstützt den Aufbau eines renalen osmotischen Gradienten zur Harnkonzentrierung. Der hClC-Kb Kanal ist als essentieller Bestandteil der NaCl-Rückresorption in Epithelien des dicken aufsteigenden Asts der Henle-Schleife eingebaut. Im Innenohr sind beide Kanäle an der Sekretion von Kaliumionen in die Endolymphe beteiligt und sind damit unerlässlich für den Hörvorgang. ClC-K Kanäle sind ohne ihre akzessorische Untereinheit Barttin funktionslos. Barttin sorgt für den Einbau von ClC-K Kanälen in die Zellmembran, erhöht ihre Stabilität durch Förderung ihrer komplexen Glykosylierung im Golgi-Apparat und schaltet die Kanalporen in einen aktiven, leitfähigen Zustand. Bestimmte Barttin-Mutationen verursachen eine seltene schwerwiegende Erkrankung, das Bartter Syndrom Typ IV, welches durch renalen Salzverlust und mangelnde Harnkonzentrierung sowie neurosensorische Innenohrschwerhörigkeit gekennzeichnet ist. Viele, aber nicht alle bisher identifizierten, krankheitsverursachenden Mutationen können über Ausfälle mindestens einer der multiplen Funktionen von Barttin erklärt werden. Die Analyse der zugrundeliegenden Mechanismen lässt vermuten, dass bisher unberücksichtigte, post-translationale Modifikationen die Funktion der Untereinheit wesentlich beeinflussen. Wir untersuchten daher, ob Barttin post-translationally palmitoyliert wird und ob solch eine Palmitoylierung die intrazelluläre Verteilung des hClC-K/Barttin-Komplexes und seine Funktion beeinflusst. Die Palmitoylierung ist eine Veresterung von langkettigen Fettsäuren (Palmitat) mit Zystein-Resten. Sie steuert u.a. den intrazellulären Transport von Proteinen und deren Einbau in bestimmte Membranbezirke ("lipid rafts") und beeinflusst die Pharmakologie sowie das Schaltverhalten bestimmter Ionenkanäle.

Barttin ist ein membranständiges Protein, das aus einem kurzen intrazellulären N-Terminus, zwei Transmembranhelices und einem langen intrazellulären C-Terminus besteht (Abb. 1A). Der C-Terminus enthält 6 Zysteine als potenzielle Palmitoylierungsstellen. In einem ersten Schritt konnten wir nachweisen, dass Barttin sowohl in nativem Nierengewebe als auch nach heterologer Expression in HEK293T Zellen als palmitoyliertes Protein vorliegt. Nach Entfernen der 4 distalen Zysteine durch Einbau eines Stopcodons an Aminosäureposition E88 ist das verkürzte Barttinprotein noch immer vollständig palmitoyliert. Dagegen reduzieren einzelne Punktmutationen die Palmitoylierung erheblich, wenn entweder das Zystein an Aminosäureposition C54 oder an Position C56 durch Serin ersetzt wird. Die Doppelmutante C54S/C56S ist nicht palmitoyliert (Abb. 1B,C). Aus dieser Analyse resultiert, dass Wildtyp (WT) Barttin an beiden Zysteinen, C54 und C56, palmitoyliert wird.



**Abb. 1:** Identifikation von zwei Palmitoylierungsstellen von Barttin. (A) Lokalisation der palmitoylierten Zysteine C54 und C56 im Topologie-Modell von Barttin. (B-C) Repräsentative Gele (B) zur Bestimmung der relativen Palmitoylierungslevel (C) von WT Barttin und mutiertem Barttin C54S, C56S oder C54S/C56S. Nach Normierung auf die Proteinexpression resultiert der Palmitoylierungsgrad aus dem Vergleich der Proben mit (+NH<sub>2</sub>OH) und ohne Hydroxylamin (-NH<sub>2</sub>OH).

Die funktionelle Bedeutung der Barttin-Palmitoylierung wurde mit Hilfe der Patch-Clamp-Technik untersucht. Nach heterologer Expression in HEK293T Zellen wurden Anionenströme von hClC-Ka und hClC-Kb Kanälen gemessen. Abbildung 2 zeigt die Spannungsabhängigkeit der Ionenströme in Anwesenheit von WT Barttin oder mutiertem Barttin. Ohne Barttin sind die Kanäle funktionslos und somit nicht anionenleitfähig. In Anwesenheit von nicht-palmitoyliertem C54S/C56S-Barttin fehlen ebenfalls für beide Kanaltypen typische Anionenströme. Punktmutationen, welche die Palmitoylierung von Barttin durch einfachen Aminosäureaustausch, C54S oder C56S, vermindern, führen bei Koexpression mit hClC-K Kanälen zu reduzierten Leitfähigkeiten. Die Stromamplituden korrelieren dabei gut und linear mit dem Grad der Barttin-Palmitoylierung (Insert).

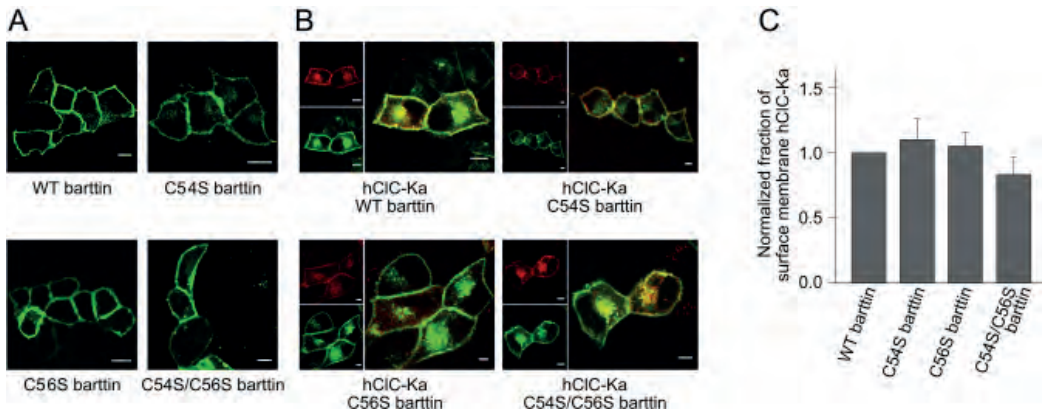


**Abb. 2:** Die Stromamplituden von hClC-K/Barttin Kanälen korrelieren mit dem Palmitoylierungsgrad von Barttin. Dargestellt ist die Spannungsabhängigkeit der Stromamplituden von hClC-Ka (links) und hClC-Kb Kanälen (rechts) in Anwesenheit von WT oder mutiertem Barttin. Inserts zeigen die Korrelation zwischen der Stromamplitude und dem Barttin-Palmitoylierungsgrad.

Grundsätzlich könnten die reduzierten hClC-K/Barttin Ströme durch eine gestörte Barttinexpression, eine verminderte Stabilität des hClC-K/Barttin-Komplexes oder eine beeinträchtigte Funktion des Ionenkanals verursacht sein. Mit Hilfe der Rauschanalyse makroskopischer Ganzzellströme haben wir absolute Offenwahrscheinlichkeiten und Einzelkanalleitfähigkeiten untersucht und konnten zeigen, dass die Kanaleigenschaften der hClC-K Kanäle unter Koexpression mit den palmitoylierungsdefizienten Barttinmutanten keine Unterschiede zu denen in Anwesenheit von WT Barttin aufweisen. Biochemische Untersuchungen belegen, dass auch die Expressionen von WT und mutiertem Barttin vergleichbar sind. Weiterhin lieferte die Expressionsanalyse der hClC-K Kanäle keinen Hinweis auf eine veränderte Proteinestabilität in Anwesenheit von nicht-palmitoyliertem Barttin.

Eine weitere Ursache der verminderten Stromamplituden bei reduzierter Barttin-Palmitoylierung könnte auch ein gestörter Einbau der hClC-Ka/Barttin Ionenkanäle in die Plasmamembran sein. Konfokalaufnahmen von transient transfizierten MDCK-Zellen zeigen jedoch, dass sowohl Barttin als auch hClC-Ka in Anwesenheit von Barttin membranständig lokalisiert sind, unabhängig davon, ob palmitoyliertes WT Barttin oder mutiertes, palmitoylierungsdefizientes Barttin koexprimiert wurde (Abb.3). Zur Absicherung des Befundes wiesen wir mit Hilfe eines Biotinylierungs-Assays nach, dass die Kanäle nicht nur membranah lokalisiert sind, sondern tatsächlich in die Oberflächenmembran integriert sind. Extrazellulär angebotenes Biotin reagiert bei diesem Verfahren mit Membranproteinen und erlaubt ihre Aufreinigung, so dass die Fraktion der membran-integrierten hClC-K Kanäle in Anwesenheit von WT und mutiertem Barttin verglichen werden kann (Abb. 3C). Nicht-palmitoyliertes C54S/C56S Barttin vermindert den Membraneinbau nicht signifikant, sodass der Stromverlust nicht über eine gestörte intrazelluläre Verteilung erklärt werden kann.

Wir schlussfolgern, dass die reduzierte Stromamplitude aus dem Einbau von konstitutiv geschlossenen hClC-K Ionenkanälen in die Zellmembran resultiert, wenn Barttin nicht palmitoyliert ist. Eine Palmitoylierung an nur einem Zysteine, C54 oder C56, entlässt wenige Kanäle aus ihrem inaktiven Zustand und resultiert in kleinen Chloridleitfähigkeiten mit gleichen Einzelkanaleigenschaften wie in Anwesenheit von WT Barttin. Somit korrelieren die Stromamplituden mit dem Grad der Palmitoylierung von Barttin.



**Abb. 3:** Die Barttin-Palmitoylierung steuert nicht den Membraneinbau von Barttin oder hClC-K Kanälen. (A-B) Konfokalaufnahmen von MDCK-Zellen, die WT oder mutiertes Barttin-CFP (grün) allein (A) oder zusammen mit YFP-hClC-Ka (rot) exprimieren (B). WT Barttin und mutiertes, palmitoylierungsdefizientes Barttin fördern den Einbau von hClC-K Kanälen in die Plasmamembran. (C) Quantitativer Vergleich der membran-integrierten Kanalfractionen in Anwesenheit von WT und mutiertem Barttin.

Mutation im Barttinprotein führen zu einer erblichen Erkrankung, dem Bartter Syndrom Typ IV, mit gestörter Harnkonzentrierung und Salzverlust sowie Innenohrtaubheit. Einige krankheitsverursachende Barttinmutanten zeigen eine Störung der hClC-K Kanalfunktion ohne Veränderungen der intrazellulären Verteilung des hClC-K/Barttin-Komplexes. Wir testeten drei dieser Mutationen (R8W, G10S und G47R) und konnten zeigen, dass bei zwei Mutanten die Palmitoylierung von Barttin erheblich reduziert ist (R8W: rel. Palmitoylierung von 45%; G47R: rel. Palmitoylierung von 12%). Somit ist eine gestörte Barttin-Palmitoylierung eine mögliche und bisher nicht berücksichtigte Ursache des Bartter-Syndroms.

Mit unseren Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die Palmitoylierung von Barttin essentiell für die Aktivierung von hClC-K Kanälen ist, ihren intrazellulären Transport aber nicht steuert. Vermutlich positioniert die Bindung von hydrophobem Palmitat die akzessorische Untereinheit am porenformenden hClC-K Protein, wodurch eine Kanalöffnung erst ermöglicht wird. Physiologisch könnte über diesen Mechanismus die Chloridleitfähigkeit im dünnen und dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife reguliert und damit die Harnkonzentration an wechselnde Flüssigkeitszufuhr angepasst werden. Bisher ist nicht geklärt, ob die Regulation beim Menschen über eine veränderte Expression der beteiligten Proteine oder über eine dynamische Barttin-Palmitoylierung abläuft. Die gestörte Palmitoylierung bei bekannten, krankheitsverursachenden Barttinmutationen verdeutlicht die klinische Relevanz der post-translationalen Modifikation. Unsere Befunde könnten die Entwicklung neuartiger Präparate zur anti-hypertensiven Therapie unterstützen.

■ Projektleitung: Fischer, Martin (Dr.); Kooperationspartner: Fahlke, Christoph (Prof. Dr.), Zelluläre Biophysik, Forschungszentrum Jülich; Förderung: DFG (FA301/10 Fahlke); DFG (PO732 Ponimaskin)

## Weitere Forschungsprojekte

### **Pathophysiologische Mechanismen der CLCN5 Nierenerkrankung Morbus Dent**

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

### **Molekulare Mechanismen der Funktion von Chlorid/Protonen Transportproteinen der CLC Familie**

■ Projektleitung: Alekov, Alexi (Jun. Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jan-Philipp Machtens, Zelluläre Biophysik, Forschungszentrum Jülich

### **Die Rolle intrazellulärer Ionentransporter für die Zytotoxizität von Clostridium difficile Toxinen**

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

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

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

### **Improving Cardiomyogenic Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells by Small Molecules**

■ Projektleitung: Robert Zweigerdt (Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Kooperationspartner: Martin Fischer (Dr.); Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

### **The SK-channel agonist EBIO mediates cardiomyocyte enrichment and subtype shift via lineage-selective survival of human pluripotent stem cell derivatives**

■ Projektleitung: Robert Zweigerdt (Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Kooperationspartner: Martin Fischer (Dr.); Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

### **Elektrophysiologische Charakterisierung intraatrial transplanteder, dopaminergener Neuronen**

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

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

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

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

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

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

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

### **Teilprojekt „Functional Molecular Microscopy“**

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: Projektförderung im Rahmen der DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

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

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

### Palmitoylierung viraler Fusionsproteine als Target für neue antivirale Strategien

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: DFG Einzelprojektförderung. Kennzeichnung P0732/6

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

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Förderung: DFG Einzelprojektförderung. Kennzeichnung P0732/4

#### Originalpublikationen

Agarwal A, Zhang M, Trembak-Duff I, Unterbarnscheidt T, Radyushkin K, Dibaj P, Martins de Souza D, Boretius S, Brzozka MM, Steffens H, Berning S, Teng Z, Gummert MN, Tantra M, Guest PC, Willig KI, Frahm J, Hell SW, Bahn S, Rossner MJ, Nave KA, Ehrenreich H, Zhang W, Schwab MH. Dysregulated expression of neuregulin-1 by cortical pyramidal neurons disrupts synaptic plasticity. *Cell Rep* 2014;8(4):1130-1145

Bang C, Batkai S, Dangwal S, Gupta SK, Foinquinos A, Holzmann A, Just A, Remke J, Zimmer K, Zeug A, Ponimaskin E, Schmiedl A, Yin X, Mayr M, Halder R, Fischer A, Engelhardt S, Wei Y, Schober A, Fiedler J, Thum T. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2014;124(5):2136-2146

Berod L, Friedrich C, Nandan A, Freitag J, Hagemann S, Harmrolfs K, Sandouk A, Hesse C, Castro CN, Bähre H, Tschirner SK, Gorinski N, Gohmert M, Mayer CT, Huehn J, Ponimaskin E, Abraham WR, Müller R, Lochner M, Sparwasser T. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells. *Nat Med* 2014;20(11):1327-1333

Glebov K, Voronezhskaya EE, Khabarova MY, Ivashkin E, Nezhlin LP, Ponimaskin EG. Mechanisms underlying dual effects of serotonin during development of *Helisoma trivolvis* (Mollusca). *BMC Dev Biol* 2014;14:14-213X-14-14

Grieschat M, Alekov AK. Multiple discrete transitions underlie voltage-dependent activation in CLC Cl(-)/H(+) antiporters. *Biophys J* 2014;107(6):L13-5

Guseva D, Holst K, Kaune B, Meier M, Keubler L, Glage S, Buettner M, Bleich A, Pabst O, Bachmann O, Ponimaskin EG. Serotonin 5-HT7 receptor is critically involved in acute and chronic inflammation of the gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(9):1516-1529

Guseva D, Loers G, Schachner M. Function-triggering antibodies to the adhesion molecule I1 enhance recovery after injury of the adult mouse femoral nerve. *PLoS One* 2014;9(11):e112984

Guseva D, Rizvanov AA, Salafutdinov II, Kudryashova NV, Palotas A, Islamov RR. Over-expression of Oct4 and Sox2 transcription

factors enhances differentiation of human umbilical cord blood cells in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;451(4):503-509

Guseva D, Wirth A, Ponimaskin E. Cellular mechanisms of the 5-HT7 receptor-mediated signaling. *Front Behav Neurosci* 2014;8:306

Guzman RE, Alekov AK, Filippov M, Hegermann J, Fahlke C. Involvement of CIC-3 chloride/proton exchangers in controlling glutamatergic synaptic strength in cultured hippocampal neurons. *Front Cell Neurosci* 2014;8:143

Hohmann M, Rumpel R, Fischer M, Donert M, Ratzka A, Klein A, Wesemann M, Effenberg A, Fahlke C, Grothe C. Electrophysiological characterization of eGFP-labeled intrastriatal dopamine grafts. *Cell Transplant* 2014;DOI: 10.3727/096368914X683034

Kempf H, Olmer R, Kropp C, Rückert M, Jara-Avaca M, Robles-Diaz D, Franke A, Elliott DA, Wojciechowski D, Fischer M, Roa Lara A, Kensah G, Gruh I, Haverich A, Martin U, Zweigerdt R. Controlling Expansion and Cardiomyogenic Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells in Scalable Suspension Culture. *Stem Cell Reports* 2014;3(6):1132-1146

Naumenko VS, Popova NK, Lacivita E, Leopoldo M, Ponimaskin EG. Interplay between serotonin 5-HT1A and 5-HT7 receptors in depressive disorders. *CNS Neurosci Ther* 2014;20(7):582-590

Skupien A, Konopka A, Trzaskoma P, Labus J, Gorlewicz A, Swiech L, Babraj M, Dolezyczek H, Figiel I, Ponimaskin E, Wlodarczyk J, Jaworski J, Wilczynski GM, Dzwonek J. CD44 regulates dendrite morphogenesis through Src tyrosine kinase-dependent positioning of the Golgi. *J Cell Sci* 2014;127(23):5038-5051

Stölting G, Fischer M, Fahlke C. CIC-1 and CIC-2 form heterodimeric channels with novel protopore functions. *Pflugers Arch* 2014;466(12):2191-2204

Zeug A, Stawarski M, Bieganska K, Korotchenko S, Wlodarczyk J, Dityatev A, Ponimaskin E. Current microscopic methods for the neural ECM analysis. *Prog Brain Res* 2014;214:287-312

#### Übersichtsarbeiten

Stölting G, Fischer M, Fahlke C. CLC channel function and dysfunction in health and disease. *Front Physiol* 2014;5:378

**Abstracts**

2014 wurden 6 Abstracts publiziert.

**Promotionen**

Machtens, Jan-Philipp (Dr. med.): Gating of EAAT anion channels within the glutamate transport cycle.

Prasad, Sonal (Dr. rer. nat.): Applying quantitative molecular microscopy to investigate the impact of oligomer formation of serotonergic receptors regulating cAMP signaling cascade.

Stölting, Gabriel (Dr. med.): Funktionelle Untersuchung von Epilepsie-assoziierten Punktmutationen im CLCN2 Gen.

Winter, Natalie (Dr. med.): A point mutation associated with episodic ataxia 6 increases glutamate transporter anion currents.

**Bachelor**

Thiemann, Stefan (B.Sc.): Elektrophysiologische Untersuchungen zur Funktion des N-Terminus von Barttin, der akessorischen Untereinheit renaler ClC-K Chloridkanäle.

**Stipendien**

Schwab, Markus (Dr.): Heisenberg-Stipendium der DFG Thema: "Cortical network dysfunctions in response to hyperstimulated Neuregulin/ErbB4 signaling".

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Alekov, Alexi (Jun. Prof. Dr.): Associate Editor in the Board of Frontiers in Membrane Physiology and Biophysic.

## Institut für Biophysikalische Chemie

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

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

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

## Forschungsprofil

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

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

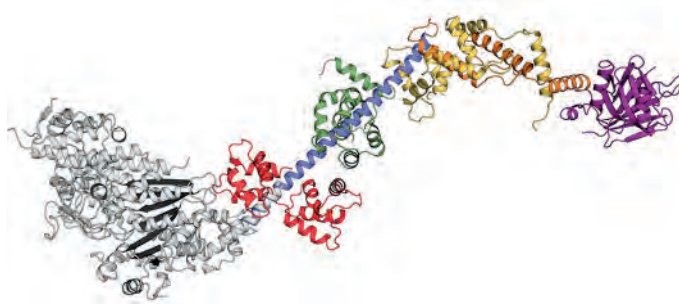
In der Lehre sind die wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts an den Studiengängen Humanmedizin, Zahnmedizin, Biologie, Biomedizin, Biochemie und an der Ausbildung von Doktoranden im Rahmen der Graduiertenprogramme der Hannover School for Biomolecular Drug Research und der Hannover Biomedical Research School beteiligt.

## Forschungsprojekte

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

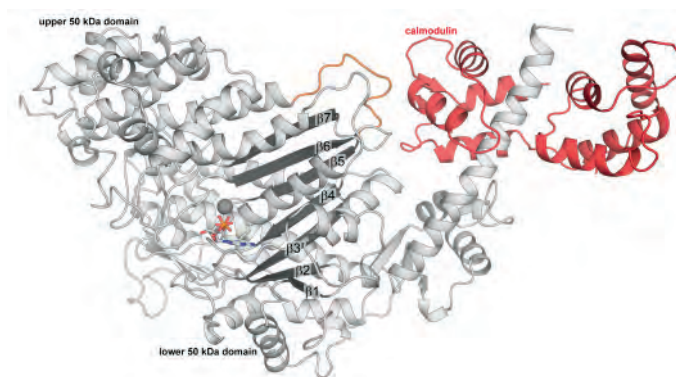
Myosin-1c ist ein aus vier Eiweißketten bestehendes Motorprotein, das sich und gebundene Vesikel entlang von polaren Aktinkabeln kontinuierlich und gerichtet bewegen kann. Es besteht aus einer schweren Kette, die an ihrem N-terminalen Ende aus einer generischen Motordomäne besteht, am C-terminalen Ende befindet sich eine Lipid-bindende PH-Domäne und dazwischen liegt eine Region, die drei Bindemotive für Calmodulin-Ketten enthält und häufig als Hebelarmdomäne bezeichnet wird (Abb. 1). Myosin-1c ist unter anderem an der Exozytose von GLUT4-Speichervesikeln nach Insulinstimulierung beteiligt. Die kinetischen Eigenschaften von Myosin-1c werden teilweise durch Bindung von Calciumionen an das Calmodulin am ersten IQ-Motif moduliert. Die genauen molekularen Vorgänge, die dieser Regulation zugrunde liegen, sind allerdings unbekannt. Eines unserer Ziele war es im Rahmen dieses Projektes mit Hilfe





**Abb. 1:** Vollständiges Modell der Struktur von Myosin-1c. Die verschiedenen Regionen, Domänen und Eiweißketten des Moleküls sind unterschiedlich gefärbt. Motordomäne und IQ1 (grau), IQ2 und IQ3 (blau), Post-IQ Domäne (orange), PH Domäne (magenta); Calmodulin-1 (rot), Calmodulin-2 (grün), Calmodulin-3 (gelb). Die Calmodulin-Ketten 1-3 sind in ihrem Aufbau identisch, ihre Struktur passt sich aber der jeweiligen Bindungsstelle an.

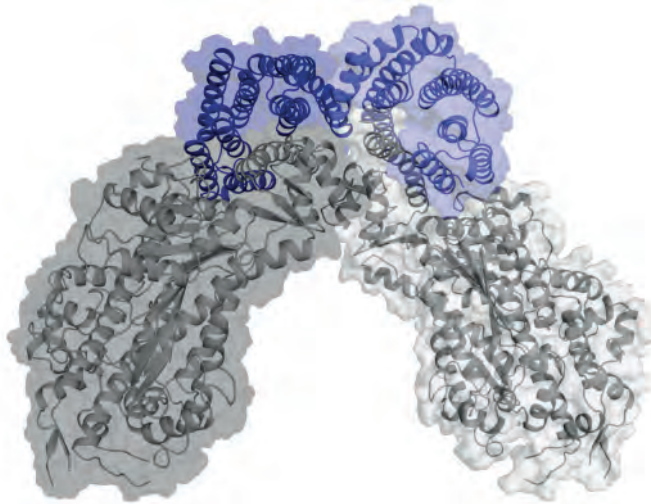
der Röntgenstrukturanalyse, die Struktur, den Aufbau, die Lage von Kontaktflächen und bekannter regulatorischer Reste in molekularem Detail in Erfahrung zu bringen. Hierzu produzierten und kristallisierten wir die Motordomäne und einen Teil der Hebelarmdomäne im Komplex mit Calmodulin in einem Zustand der dem unmittelbar vor dem Kraftschlag entspricht. Anschließend lösten wir die Struktur mittels molekularem Ersatz bis zu einer Auflösung von 2.7 Å (Ref. 1,2). Die so erhaltene Struktur ermöglicht uns aufschlussreiche Einblicke in die Wechselwirkungen zwischen Myosinmotordomäne und Calmodulin (Abb.2).



**Abb. 2:** Struktur des experimentell gelösten Komplexes aus Myosin-1c Motordomäne, IQ1 und Calmodulin. Die Schleifenregion der Motordomäne über die Veränderungen in der Hebelarmregion zur Nukleotidbindungstasche kommuniziert werden können ist orange markiert. Die Bindungstasche ist von einem Magnesium-Ion (dunkelgrau) und einem nicht hydrolysierbarem ATP-Analog besetzt. Sonstige Farbkodierung: Myosin (grau), Calmodulin (rot)

Die Orientierung des Hebelarms unterscheidet sich stark von der in anderen Myosinstrukturen beobachteten. Durch die damit einhergehenden Veränderungen werden direkte Wechselwirkungen zwischen dem am ersten IQ-Segment der Hebelarmregion gebundenen Calmodulin und der Motordomäne ermöglicht. Derartige Wechselwirkungen wurden zuvor nicht berichtet. Ihr Auftreten in Myosin-1c legt nahe, dass eine direkte Kommunikation zwischen Calmodulin und Motordomäne dessen spezifischen Calcium-abhängigen regulatorischen Eigenschaften zu Grunde liegt. Des Weiteren gibt die Struktur Einblicke in die Folgen von krankheitsrelevanten Mutationen in der Myosin-1c Motordomäne. Mit Hilfe der Die Regulation der Motoraktivität von Myosin-1c im Rahmen der Exozytose von GLUT4 Speichervesikeln

erfolgt zumindest teilweise über den von Kinasen und Phosphatasen gesteuerten Austausch des an IQ1 gebundenen Calmodulins gegen ein Molekül 14-3-3. Ein Modell des Myosin-1c-14-3-3 Proteinkomplexes, das wir mit Hilfe unserer Struktur erstellen konnten, legt nahe, dass 14-3-3 eine Dimerisierung von Myosin-1c Molekülen vermitteln kann (Abb.3). Durch Kombination unserer Struktur mit der in der Arbeitsgruppe von Prof. Mingjie Zhang (Hong Kong University of Science and Technology) gelösten Struktur der C-terminalen Hälfte des Moleküls (Ref. 3), konnten wir schließlich das in Abb.1 gezeigte Modell der Struktur von Myosin-1c erstellen. Es ist das erste vollständige Modell der hochaufgelösten Struktur eines Mitglieds der Myosinfamilie.



**Abb. 3:** Modell des Myo1c–14-3-3 $\beta$  Komplexes. Zur übersichtlichen Darstellung sind nur der N-terminale Bereich der schweren Kette von Myosin-1c (grau) und 14-3-3 $\beta$  (blau) gezeigt. Auch im vollständigen Modell kommt es zu keinerlei Kollisionen zwischen den beteiligten Molekülen.

- (1) Münnich, S., and Manstein, D.J. (2013). Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of human myosin 1c in complex with calmodulin. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun* 69, 1020-1022.
- (2) Münnich, S., Taft, M.H., and Manstein, D.J. (2014). Crystal Structure of Human Myosin 1c-The Motor in GLUT4 Exocytosis: Implications for Ca(2+)-Regulation and 14-3-3 Binding. *J Mol Biol* 426, 2070-2081.
- (3) Lu, Q., Li, J., Ye, F., and Zhang, M. (2015). Structure of myosin-1c tail bound to calmodulin provides insights into calcium-mediated conformational coupling. *Nat Struct Mol Biol* 22, 81-88.

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

## Weitere Forschungsprojekte

### Tropomyosin-Regulated Actomyosin-Based Contractility In Nonmuscle Cells

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gunning, Peter (Prof. Dr.), UNSW, Sydney, Australien; Raunser, Stefan (Dr.), MPI für Molekulare Physiologie, Dortmund; Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Förderung: DFG

### **Impact of actin isoforms on nonsarcomeric myosin mechano-chemical transduction pathways and cellular localization**

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Taft, Manuel (Dr.); Kooperationspartner: Henn, Arnon (Prof. Dr.), Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; Förderung: Volkswagen-Stiftung

### **Small molecule-mediated Refolding and Activation of Myosin Motor Function**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Struktur und Funktion der Motordomäne der Typ III Restriktionsendonuklease EcoP15I**

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

### **Myosin structure, allostery, and mechano-chemistry**

■ Projektleitung: Preller, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Institute for Biophysical Chemistry, MHH; Soldati-Favre, Dominique (Prof. Dr.), University of Geneva, Schweiz

### Umschalten zwischen Primase- und Polymeraseaktivität am Folgestrang der bakteriellen Replikationsgabel

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

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

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

### Activation mechanism of 2'-5'-oligoadenylate synthetase and related enzymes

■ Projektleitung: Fedorov, Roman (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Institute for Biophysical Chemistry, MHH; Kay-Fedorov, Penelope (Dr.), Institute for Virology, MHH; Nikulin, Alexey (Dr.), Institute of Protein Research, Russian Academy of Science, 142290 Pushchino, Moscow; Förderung: Land Niedersachsen

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

■ Projektleitung: Rai, Amrita (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Chizhov, Igor (Dr.), Institute for Biophysical Chemistry, MHH; Förderung: Land Niedersachsen

### Regulation der prozessiven Aktinfilamentelongation von Ena/VASP Proteinen

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

### Molekulare Charakterisierung der Diaphanous-verwandten Formine dDia1 und ForC aus

#### Dictyostelium discoideum

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

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

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

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

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Witke, Walter (Prof. Dr.), Institut für Genetik/Universität Bonn; Rottner, Klemens (Prof. Dr.), Institut für Genetik/Universität Bonn; Bugyi Beáta (Dr.), Institut für Biophysik/Universität Pécs, Ungarn; Förderung: DFG

#### Originalpublikationen

Amrute-Nayak M, Lambeck KA, Radocaj A, Huhnt HE, Scholz T, Hahn N, Tsiavaliaris G, Walter WJ, Brenner B. ATP turnover by individual myosin molecules hints at two conformers of the myosin active site. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(7):2536-2541

Brandstaetter H, Kishi-Itakura C, Tumbarello DA, Manstein DJ, Buss F. Loss of functional MYO1C/myosin 1c, a motor protein involved

in lipid raft trafficking, disrupts autophagosome-lysosome fusion. *Autophagy* 2014;10(12):2310-2323

Diensthuber RP, Tominaga M, Preller M, Hartmann FK, Orii H, Chizhov I, Oiwa K, Tsiavaliaris G. Kinetic mechanism of Nicotiana tabacum myosin-11 defines a new type of a processive motor. *FASEB J* 2015;29(1):81-94

Dittmann M, Seidel R, Chizhov I, Engelhard M. Total chemical synthesis of a membrane protein domain analogue containing two transmembrane helices: functional reconstitution of the semi-synthetic sensory rhodopsin/transducer complex. *J Pept Sci* 2014;20(2):137-144

Filic V, Marinovic M, Faix J, Weber I. The IQGAP-related protein DGAP1 mediates signaling to the actin cytoskeleton as an effector and a sequester of Rac1 GTPases. *Cell Mol Life Sci* 2014;71(15):2775-2785

Ghirlando R, Zhao H, Balbo A, Piszczek G, Curth U, Brautigam CA, Schuck P. Measurement of the temperature of the resting rotor in analytical ultracentrifugation. *Anal Biochem* 2014;458:37-39

Hundt N, Preller M, Swolski O, Ang AM, Mannherz HG, Manstein DJ, Müller M. Molecular mechanisms of disease-related human beta-actin mutations p.R183W and p.E364K. *FEBS J* 2014;281(23):5279-5291

Janssen S, Gudi V, Prajeeth CK, Singh V, Stahl K, Heckers S, Skripuletz T, Pul R, Trebst C, Tsiavaliaris G, Stangel M. A pivotal role of nonmuscle myosin II during microglial activation. *Exp Neurol* 2014;261:666-676

Kapopara PR, von Felden J, Soehlein O, Wang Y, Napp LC, Sonnenschein K, Wollert KC, Schieffer B, Gaestel M, Bauersachs J, Bavendiek U. Deficiency of MAPK-activated protein kinase 2 (MK2) prevents adverse remodelling and promotes endothelial healing after arterial injury. *Thromb Haemost* 2014;112(6):1264-1276

Kuhle K, Krausze J, Curth U, Rössle M, Heuner K, Lang C, Flieger A. Oligomerization inhibits Legionella pneumophila PlaB phospholipase A activity. *J Biol Chem* 2014;289(27):18657-18666

Linkner J, Witte G, Zhao H, Junemann A, Nordholz B, Runge-Wollmann P, Lappalainen P, Faix J. The inverse BAR domain protein IBARA drives membrane remodeling to control osmoregulation, phagocytosis and cytokinesis. *J Cell Sci* 2014;127(Pt 6):1279-1292

Martin R, Risacher C, Barthel A, Jäger A, Schmidt AW, Richter S, Böhl M, Preller M, Chinthalapudi K, Manstein DJ, Gutzeit HO, Knölker HJ. Silver(I)-Catalyzed Route to Pyrroles: Synthesis of Halogenated Pseudilins as Allosteric Inhibitors for Myosin ATPase and X-ray Crystal Structures of the Protein/Inhibitor Complexes. *Eur J Org Chem* 2014;2014(21):4487-4505

Münnich S, Pathan-Chhatbar S, Manstein DJ. Crystal structure of the rigor-like human non-muscle myosin-2 motor domain. *FEBS Lett* 2014;588(24):4754-4760

Münnich S, Taft MH, Manstein DJ. Crystal structure of human myosin 1c-the motor in GLUT4 exocytosis: implications for Ca<sup>2+</sup> regulation and 14-3-3 binding. *J Mol Biol* 2014;426(10):2070-2081

Radke MB, Taft MH, Stapel B, Hilfiker-Kleiner D, Preller M, Manstein DJ. Small molecule-mediated refolding and activation of myosin motor function. *Elife* 2014;3:e01603

Rai A, Fedorov R, Manstein DJ. Expression, purification and crystallization of a dye-decolourizing peroxidase from *Dictyostelium discoideum*. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun* 2014;70(Pt 2):252-255

Reubold TF, Hahne G, Wohlgemuth S, Eschenburg S. Crystal structure of the leucine-rich repeat domain of the NOD-like receptor NLRP1: implications for binding of muramyl dipeptide. *FEBS Lett* 2014;588(18):3327-3332

von der Ecken J, Muller M, Lehman W, Manstein DJ, Penczek PA, Raunser S. Structure of the F-actin-tropomyosin complex. *Nature* 2014;DOI: 10.1038/nature14033

## Abstracts

2014 wurden 32 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Hennig, Anne (Dr. rer. nat.): Funktionelle Charakterisierung von Nesprinen im Kern- und Cytoskelett.

Junemann, Alexander (Dr. rer. nat.): Charakterisierung der biochemischen und physiologischen Funktion von Formin C aus *Dictyostelium discoideum*.

Münnich, Stefan (Dr. rer. nat.): Structural and functional characterization of human nonmuscle myosins.

Winterhoff, Moritz (Dr. rer. nat.): Biochemische Charakterisierung von Aktinfilament-Elongationsfaktoren der Formin-Familie und Analyse ihrer physiologischen Funktionen.

## Stipendien

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

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

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

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.): Vorsitzender der Sektion I, Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats der MHH Forschungswerkstätten; Vorsitzender des Beirats Forschungs-IT; Mitglied des Deutschen Komitees für Synchrotron Forschung (KFS); Mitglied des Direktoriums des Center for Structural Systems Biology (CSSB); Editor von *FEBS Letters*; Editor des *Journal of Muscle Research and Cell Motility*; Editor von *FEBS Open Bio*, Editorial Board Member von *Bioarchitecture*; Gutachtertätigkeit für die DFG, BMBF, AvH-Stiftung, BBSRC (U.K.), FWF (Österreich), Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank, Murdock Trust (U.S.A.), American Heart Association (U.S.A.), bei der Besetzung von Lehrstühlen und ähnlichen akademischen Positionen im In- und Ausland, und für wissenschaftliche Zeitschriften.

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

Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für die Deutsche

Forschungsgemeinschaft (DFG), Studienstiftung des Deutschen Volkes, Gremiumsmitglied und Gutachter der Hungarian Scientific Research Fund (OTKA), Gutachter für die Zeitschriften Journal of Biological Chemistry, Biochemistry, FEBS Letters, Journal of Neurochemistry, Journal of Muscle Research and Cell Motility, PloS One, European Journal of Cell Biology, und Small.

Faix, Jan (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für DFG, NSF und Wellcome Trust sowie die wissenschaftliche Zeitschriften Nature Cell Biol, Dev

Cell, EMBO J, J Cell Bio, Curr Biol, J Cell Sci, European J Cell Biol, Editorial Board Mitglied des Journals Cytoskeleton.

Curth, Ute (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für diverse Zeitschriften.

Preller, Matthias (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für diverse Zeitschriften.

## Forschungseinrichtung Strukturanalyse

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

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

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

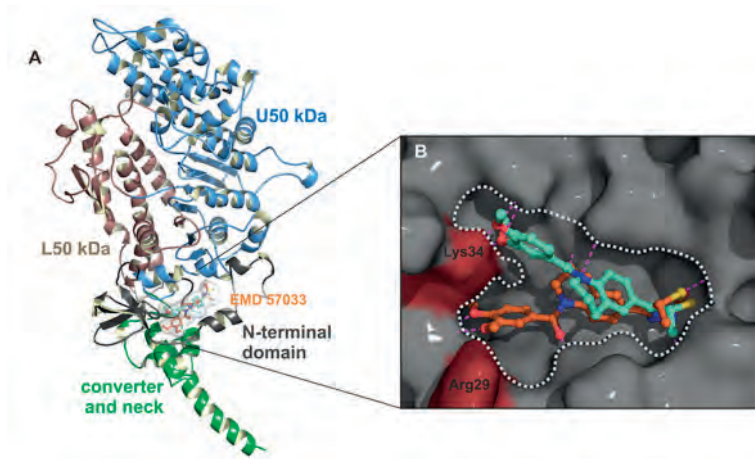
### Forschungsprofil

Die Arbeiten der Forschungseinrichtung für Strukturanalyse zielen auf ein besseres Verständnis der dynamischen Wechselwirkung von Proteinen und ihren Liganden. Da die Geschwindigkeit der Sequenzierung ganzer Genome die Möglichkeiten der Sequenzierungszentren bei weitem übertrifft die einzelnen Sequenzen zu annotieren und die Funktion der jeweiligen 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 methodischen Schwerpunkte der Forschungseinrichtung bilden, neben der Röntgenkristallstrukturanalyse, Verfahren zur schnellen zeitaufgelösten CD-, UV/VIS- und Fluoreszenz Spektroskopie, die dynamische Differenz-Kalorimetrie (DSC), die optisch erzeugte Thermophorese (Microscale Thermophoresis), die isotherme Titrationskalorimetrie (ITC), Einzelmolekülmikroskopie, hydrodynamische Methoden wie die analytische Ultrazentrifugation mit Absorptions- 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

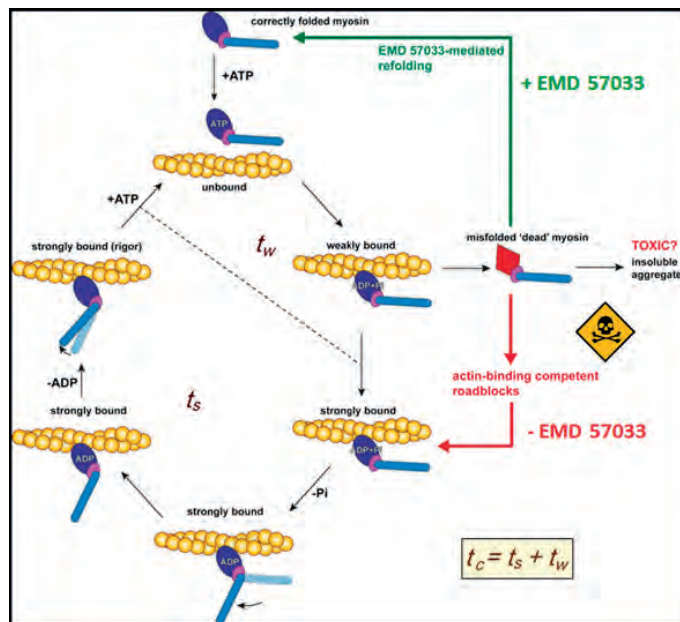
#### **Small molecule-mediated Refolding and Activation of Myosin Motor Function**

Im Rahmen des Forschungsprojekts konnten wir den molekularen Mechanismus aufklären, der zur Stimulation der Aktomyosin ATPase-Aktivität und der Kontraktionsfähigkeit nach Zugabe des Wirkstoffmoleküls EMD 57033 führt. Insbesondere konnten wir zeigen, dass EMD 57033 direkt an die Myosinmotordomäne bindet (Abb.1).



**Abb. 1:** Die Lage der allosterischen Bindungstasche in der Myosinmotordomäne (A) und Position des Wirkstoffmoleküls EMD 57033 in der allosterischen Bindungstasche (B).

Die dazugehörige allosterische Bindungstasche befindet sich zwischen der Basis der Hebelarmdomäne und der kleinen N-terminalen, SH3-ähnlichen beta-Barrel Untereinheit am N-terminalen Ende des Myosins. Weiterhin zeigen unsere Messungen, dass Myosin durch die Bindung von EMD 57033 vor Hitzestress und thermischer Denaturierung geschützt wird. In Gegenwart von EMD 57033 sind die ATP-Hydrolyse, die Kopplung zwischen Aktin- und Nukleotidbindungsstellen und auch die Aktinaffinität in Gegenwart von ATP mehr als 10-fache erhöht. Die Zugabe von EMD 57033 zu Hitze-behandeltem beta-kardialem Myosin führt zur vollständigen Rückfaltung und damit einhergehender Reaktivierung von ATPase und Motoraktivität. Damit haben wir erstmals eine Substanz entdeckt, die einem zerstörten Protein seine enzymatische Aktivität zurückverleiht (Abb.2).



**Abb. 2:** Das kleine Wirkstoffmolekül EMD 57033 vermittelt die Aktivierung und Rückfaltung von Myosin. Gleichzeitig verhindert es die Ausbildung von "roadblocks" auf Aktinfilamenten.



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

### Originalpublikation

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

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

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

## Weitere Forschungsprojekte

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

■ Projektleitung: Eschenburg, Susanne (Dr.), Reubold, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; Daumke, Oliver (Prof. Dr.), Faelber, Katja (Dr.) MDC, Berlin; Förderung: Land Niedersachsen, DFG

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

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

### Protein complexes regulating the activity of caspase-9 in apoptosis

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

### Time-resolved characterisation of structural changes in retinal proteins, phytochromes, and heme proteins

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

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

■ Projektleitung: Fedorov, Roman (Dr.); Kooperationspartner: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Führung, Jana (Dr.),

Routier Françoise (Prof. Dr.), Institut für Zelluläre Chemie, MHH; Förderung: HiLF, MHH

### **Designing allosteric OAS activators as potential anti-viral agents**

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

### **Strukturbasierte Entwicklung niedermolekularer Hemmstoffe gegen Mutanten von IDH1**

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

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

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

#### **Abstracts**

2014 wurden 28 Abstracts publiziert.

#### **Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

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

## Institut für Klinische Biochemie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Sigurd Lenzen

Tel.: 0511/532-6525 • E-Mail: [Lenzen.Sigurd@mh-hannover.de](mailto:Lenzen.Sigurd@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/klinische\\_biochemie.html](http://www.mh-hannover.de/klinische_biochemie.html)

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

### Forschungsprofil

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

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

Die Förderung der Projekte erfolgte durch folgende Drittmittelgeber:

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

### Forschungsprojekte

#### **Regulation der glucoseinduzierten Insulinsekretion und des Glucosensorenzyms Glucokinase in $\beta$ -Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas**

Die jahrzehntelange Forschung zu den Mechanismen der glucoseinduzierten Insulinsekretion und in Besonderheit des Glucosensorenzyms Glucokinase, welches für die Vermittlung der glucoseinduzierten Insulinsekretion nach der Nahrungsaufnahme verantwortlich ist, ist nun mit einem Übersichtsartikel in der Zeitung „Journal of Biological Chemistry“ zum Abschluss gebracht worden. Der Übersichtsartikel umfasst sowohl eine Gesamtdarstellung der Mechanismen, die der physiologischen Insulinsekretion zugrunde liegen, als auch eine zusammenfassende Darstellung der Regulationsmechanismen der Glykolyse einschließlich eines historischen Rückblicks. Dies beinhaltet auch eine Reinterpretation der Regulationsmechanismen der Glykolyse unter aktuellen Gesichtspunkten. In dem Übersichtsartikel sind, mit einem besonderen Blick auf die Forschung der vergangenen hundert Jahre, die wesentlichen Beiträge der kleinen Zahl von Wissenschaftlern dargelegt, die entscheidend zur Klärung der molekularen Mechanismen der Regulation des Glucosensorenzyms Glucokinase in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas und der Leber beigetragen haben. Durch diese Untersuchungen ist es nun möglich, diesen zentralen Themenkomplex der Biochemie, der auch von entscheidender Bedeutung für das Verständnis der Krankheitslehre ist, auch auf Lehrbuchebeine darzustellen.

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

## Weitere Forschungsprojekte

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

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

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

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

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

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

### Präventionstherapie des Typ 1 Diabetes mit anti-CD3 und FTY720 in der LEW.1AR1/Ztm-iddm Ratte, einem Tiermodell des Typ 1 Diabetes mellitus

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

### Mechanismen der Lipotoxizität in insulinproduzierenden Zellen beim Typ 2 Diabetes mellitus

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

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

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

### Molekularmorphologische Charakterisierung der $\beta$ -Zellschädigung im humanen Pankreas von Typ 1 und Typ 2 - Diabetikern im Vergleich zu Gesunden

■ Projektleitung: Jörns, Anne (Prof. Dr.), Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer zu Vilsendorf, Andreas (Dr.), Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.), Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der MHH; Förderung: EU (NAIMIT; IMIDIA)

### Mechanismen des immunvermittelten Diabetes in der Cohen Ratte

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

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

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

## Identifikation der für die Manifestation des insulinpflichtigen Diabetes und der T-Zellvariabilität verantwortlichen Genmutation in der IDDM Ratte, einem Tiermodells des Typ 1 Diabetes

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

## Regulation des Pubertätsbeginns durch übergeschaltete Kontrollmechanismen und Umweltfaktoren

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

### Originalpublikationen

Aharon-Hananel G, Jörns A, Lenzen S, Raz I, Weksler-Zangen S. Anti-diabetic Effect of Interleukin-1beta Antibody Therapy through beta-Cell Protection in the Cohen Diabetes-Sensitive Rat. *Diabetes* 2014;DOI: 10.2337/db14-1018

Arndt T, Jörns A, Hedrich HJ, Lenzen S, Wedekind D. Variable immune cell frequencies in peripheral blood of LEW.1AR1-idm rats over time compared to other congenic LEW strains. *Clin Exp Immunol* 2014;177(1):168-178

Basic M, Keubler LM, Buettner M, Achard M, Breves G, Schröder B, Smoczek A, Jörns A, Wedekind D, Zschemisch NH, Günther C, Neumann D, Lienenklaus S, Weiss S, Hornef MW, Mähler M, Bleich A. Norovirus triggered microbiota-driven mucosal inflammation in interleukin 10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(3):431-443

Diekmann U, Lenzen S, Naujok O. A Reliable and Efficient Protocol for Human Pluripotent Stem Cell Differentiation into the Definitive Endoderm Based on Dispersed Single Cells. *Stem Cells Dev* 2015;24(2):190-204

Igoillo-Esteve M, Gurgul-Convey E, Hu A, Romagueira Bichara Dos Santos L, Abdulkarim B, Chintawar S, Marselli L, Marchetti P, Jonas J, Eizirik DL, Pandolfo M, Cnop M. Unveiling a common mechanism of apoptosis in beta-cells and neurons in Friedreich's ataxia. *Hum Mol Genet* 2015;24(8):2274-2286

Jörns A, Akin M, Arndt T, Terbish T, Zu Vilsendorf AM, Wedekind D, Hedrich HJ, Lenzen S. Anti-TCR therapy combined with fingolimod for reversal of diabetic hyperglycemia by beta cell regeneration in the LEW.1AR1-idm rat model of type 1 diabetes. *J Mol Med (Berl)* 2014;92(7):743-755

Lortz S, Lenzen S, Mehmeti I. N-glycosylation-negative catalase: a useful tool for exploring the role of hydrogen peroxide in the endoplasmic reticulum. *Free Radic Biol Med* 2014;80C:77-83

Lortz S, Schröter S, Stückemann V, Mehmeti I, Lenzen S. Influence of cytokines on Dmt1 iron transporter and ferritin expression in insulin-secreting cells. *J Mol Endocrinol* 2014;52(3):301-310

Mehmeti I, Lortz S, Elsner M, Lenzen S. Peroxiredoxin 4 improves insulin biosynthesis and glucose-induced insulin secretion in insulin-secreting INS-1E cells. *J Biol Chem* 2014;289(39):26904-26913

Naujok O, Bandou Y, Shikama Y, Funaki M, Lenzen S. Effect of substrate rigidity in tissue culture on the function of insulin-secreting INS-1E cells. *J Tissue Eng Regen Med* 2014;DOI: 10.1002/term.1857

Naujok O, Diekmann U, Lenzen S. The generation of definitive

endoderm from human embryonic stem cells is initially independent from activin A but requires canonical Wnt-signaling. *Stem Cell Res* 2014;10(4):480-493

Naujok O, Lentjes E, Diekmann U, Davenport C, Lenzen S. Cytotoxicity and activation of the Wnt/beta-catenin pathway in mouse embryonic stem cells treated with four GSK3 inhibitors. *BMC Res Notes* 2014;7:273-0500-7-273

Nunes VA, Portioli-Sanches EP, Rosim MP, Araujo MS, Praxedes-Garcia P, Valle MM, Roma LP, Hahn C, Gurgul-Convey E, Lenzen S, Azevedo-Martins AK. Progesterone induces apoptosis of insulin-secreting cells: insights into the molecular mechanism. *J Endocrinol* 2014;221(2):273-284

Petri C, Wudy SA, Riepe FG, Holterhus PM, Siegel J, Hartmann MF, Kulle AE, Welzel M, Grötzinger J, Schild RL, Heger S. 17alpha-hydroxylase deficiency diagnosed in early infancy caused by a novel mutation of the CYP17A1 gene. *Horm Res Paediatr* 2014;81(5):350-355

Rustenbeck I, Lier-Glaubitz V, Willenborg M, Eggert F, Engelhardt U, Jörns A. Effect of chronic coffee consumption on weight gain and glycaemia in a mouse model of obesity and type 2 diabetes. *Nutr Diabetes* 2014;4:e123

Weksler-Zangen S, Aharon-Hananel G, Mantzur C, Aouizerat T, Gurgul-Convey E, Raz I, Saada A. IL-1beta hampers glucose-stimulated insulin secretion in Cohen diabetic rat islets through mitochondrial cytochrome c oxidase inhibition by nitric oxide. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306(6):E648-57

### Übersichtsarbeiten

Lenzen S. A fresh view of glycolysis and glucokinase regulation: history and current status. *J Biol Chem* 2014;289(18):12189-12194

Lenzen S, Naujok O. Auf dem Weg zu Heilungstherapien des Typ 1 Autoimmundiabetes, Towards curative therapies of type 1 autoimmune diabetes. *Rebirth news* 2014;(4)5-6

### Buchbeiträge, Monografien

Heger S. Physiologie der Pubertätsentwicklung. In: Oppelt PG, Dörr HG[Hrsg.]: *Kinder- und Jugendgynäkologie [empfohlen von der AG für Kinder- und Jugendgynäkologie e. V.]*. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2015. S. 47-51

Heger S. Verfrühte Pubertät. In: Oppelt PG, Dörr HG[Hrsg.]: *Kinder- und Jugendgynäkologie [empfohlen von der AG für Kinder- und Jugendgynäkologie e. V.]*. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2015. S. 193-197

Heger S, Hiort O. Numerische Aberrationen der Gonosomen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F[Hrsg.]: Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. S. 317-318

Heger S, Hiort O. Pubertät und Pubertätsstörungen. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F[Hrsg.]: Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. S. 654-667

Jörns A. Identification of beta cells and cytokine pattern in pancreatic islets after type 1 and type 2 diabetes manifestation. In: Peschke E[Hrsg.]: Endokrinologie V: Melatonin und Diabetes mellitus. Stuttgart: Hirzel, 2014. S. 21-26 (Abhandlungen der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Klasse; Bd. 66, H. 1)

Lenzen S. Hundred years of glycolysis research with special emphasis upon the mechanisms of regulation of this pathway. In: Peschke E[Hrsg.]: Endokrinologie V: Melatonin und Diabetes mellitus. Stuttgart: Hirzel, 2014. S. 11-15 (Abhandlungen der Sächsischen Akademie der Wissenschaften zu Leipzig, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Klasse; Bd. 66, H. 1)

Lenzen S. Biosynthese und Sekretion des Insulins. In: Nauck M[Hrsg.]: Kursbuch Diabetologie: Kurs- und Prüfungsinhalte der Weiterbildung zum Diabetologen (DDG). 2., überarb. Aufl. Mainz: Kirchheim, 2013. S. 26-29

### Abstracts

2014 wurden 11 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Naujok, Ortwin (PD Dr. rer. nat.): Embryonale Stammzellen als Ausgangsquelle für eine Zellersatztherapie des Diabetes mellitus.

### Promotionen

Akın, Muharrem (Dr. med.): Kombinierte T-Zell-spezifische Antikörpertherapie mit anti-TCR und Fingolimod zur Behandlung des Typ 1 Diabetes durch Betazellregeneration an dem Tiermodell der IDDM-Ratte.

Diekmann, Ulf (Dr. rer. nat.): Differentiation of mouse and human embryonic stem cells towards insulin-producing cells.

Rulfs, Tomke (Dr. med.): Funktionelle Analyse von EAP1 in Zusammenhang mit pathologischer Pubertätsentwicklung.

### Master

Laporte, Anna (M.Sc.): Untersuchungen zum oxidativen Stress im endoplasmatischen Retikulum von Insulin-sezernierenden Zellen.

### Bachelor

Franz, Peter (B.Sc.): Vergleich zweier Algorithmen zur Generierung von TALE-Nukleasen für den humanen GATA4-Locus.

Strauß, Jannik (B.Sc.): Der Einfluss der S1P-Lyase auf die Lipotoxizität in insulinproduzierenden INS1E Zellen.

### Wissenschaftspreise

Jörns, Anne (Prof. Dr. med.): Hans-Christian-Hagedorn-Projektförderung, Deutsche Diabetes-Gesellschaft.

### Patente

Lenzen S, Jörns A, Wedekind D, Arndt T: Eur. Pat. Appl. No. 14167808.6 (May 5, 2014) Identifikation einer Mutation in einem Tiermodell des humanen Typ 1 Diabetes mellitus und Charakterisierung ihrer Relevanz zur Ursachenaufklärung, Verwendung als Krankheitsbiomarker und für neue antidiabetische Therapien.

## Institut für Physiologische Chemie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Matthias Gaestel

Tel.: 0511/532-2824 • E-Mail: [gaestel.matthias@mh-hannover.de](mailto:gaestel.matthias@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/200.html](http://www.mh-hannover.de/200.html)

■ Keywords: Protein Phosphorylierung, Signaltransduktion, Posttranskriptionale Genregulation

### Forschungsprofil

Innerhalb des Instituts für Physiologische Chemie werden Signaltransduktionsmechanismen, welche für Krebsentstehung, Entzündung und Infektabwehr relevant sind, auf verschiedenen Ebenen untersucht, mit dem Ziel durch eine Modulation dieser Signalmechanismen Wege für eine effektive und rationale „Signaltransduktionstherapie“ von Erkrankungen zu eröffnen. Die signalvermittelte Veränderung kovalenter, post-translationeller Proteinmodifikation stellt einen übergreifenden Schwerpunkt des Instituts dar. Dieser wird zur Zeit durch die Einbeziehung der Rolle von langen, nichtkodierenden RNAs (lncRNAs) ergänzt. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen und lncRNAs stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov, Prof. Holtmann und Dr. Scheibe. Die Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov und Prof. Holtmann (C3 „Biochemie der zellulären Signaltransduktion“) bilden dabei einen thematischen Schwerpunkt hinsichtlich der Erforschung von entzündungsrelevanten Mechanismen der p38MAPK-vermittelten Signaltransduktion sowie von entsprechenden downstream-Mechanismen der post-transkriptionellen Genregulation auf der Ebene der mRNA-Stabilität und -Translatierbarkeit. In der Gruppe von Dr. Scheibe steht die Rolle von Proteinkinasen, lncRNAs, nukleären Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren bei der Muskeldifferenzierung und der Muskelplastizität im Mittelpunkt des Interesses. Die Arbeiten in den Gruppen von Dr. Niedenthal und Dr. Windheim konzentrieren sich auf die Bedeutung von Proteinkonjugationsprozessen wie SUMOylierung und Ubiquitinierung für die Signaltransduktion im Wechselspiel mit Proteinphosphorylierung, weiteren kovalenten Modifikationen und lncRNAs. In der Gruppe von Dr. Binz wird die signalmodulierende Wirkung bakterieller Neurotoxine analysiert. Die Forschungsarbeiten des Instituts werden abgerundet durch Untersuchungen der Gastgruppe von Prof. Tamura-Niemann zum Zusammenhang zwischen dem Signaling von Rezeptortyrosinkinasen und der Prozessierung und dem selektiven Kernexport von mRNA.

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

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

### Forschungsprojekte

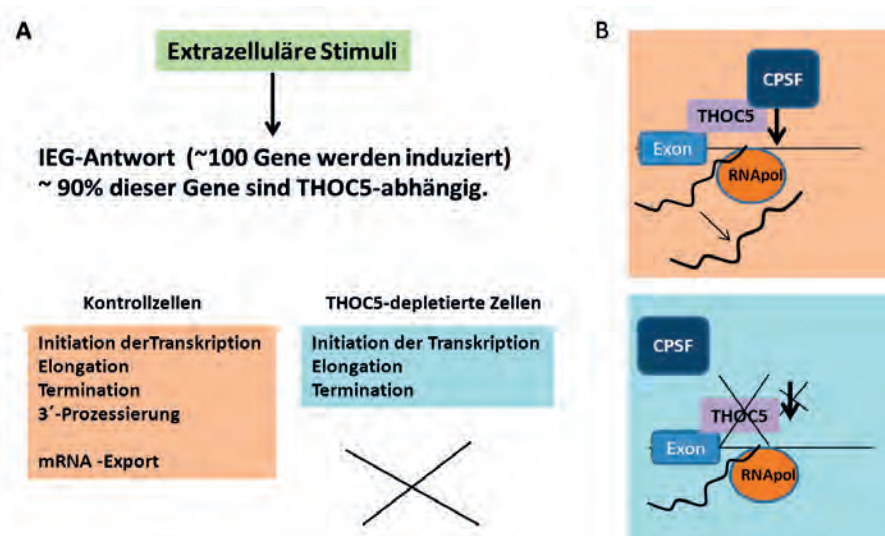
#### **Die Funktion von THOC5, einem Mitglied des mRNA-Exportkomplexes THOC, bei der von Differenzierungs-Signalen induzierten Genexpression**

Die Bindung von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Chemokinen an ihre Rezeptoren führt zur deren Aktivierung und setzt ein Signal in den Zellkern in Gang, welches dort die sogenannten „immediate-early“-Gene (IEG) induziert. Man ging bisher davon aus, dass dies von Transkriptionsregulatoren gesteuert wird. Wir konnten jedoch kürzlich zeigen, dass

auch der mRNA-Prozessierungskomplex an der Regulation der IEG-Antwort beteiligt ist (1). So wird die Prozessierung der meisten mRNAs von "immediate-early"-Genen, die von extrazellulären Stimuli induziert werden, von THOC5, einem Mitglied des Transkriptions-/Export-Komplexes (TREX) kontrolliert. Wenn extrazelluläre Signale ein Gen induzieren, wird dessen Promotor aktiviert, und das Gen wird transkribiert (Elongation). Das Transkript wird dann gespleißt, am 3'-Ende vom Chromatin gelöst, polyadenyliert, und schließlich zur Proteinsynthese ins Zytoplasma exportiert. THOC5 ist Bestandteil eines Unterkomplexes von TREX, dem Transkriptions-/Export-Komplex. Dieser TREX-Unterkomplex mit der Bezeichnung THO ist von Drosophila bis zum Menschen konserviert (1). Es wird angenommen, dass der THO-Komplex eine Rolle bei der Elongation, der 3'-Prozessierung, dem mRNA-Export und für die Genstabilität spielt. Seine exakte Aufgabe in der Säugerzelle ist jedoch immer noch größten Teils unbekannt.

Wir haben nun die biologische Funktion von THOC5 anhand eines Mausmodells mit Interferon- und Tamoxifen-induzierbaren THOC5-Knockout-Mausmodellen untersucht (2,3), und konnten so zeigen, dass THOC5 für die Erhaltung von Stammzellen und proliferierenden Zellen unverzichtbar ist, wobei vollständig ausdifferenzierte Organe wie Leber oder Niere jedoch ohne THOC5 auskommen können. Dabei beeinflusst das Fehlen von THOC5 in Zellen die RNA-Prozessierung von weniger als einem Prozent der ständig exprimierten Gene (4,5). Wenn die Genexpression allerdings durch extrazelluläre Signale angeregt wird, können in Abwesenheit von THOC5 90% der "immediate early"-Gene nicht mehr adäquat induziert werden (6).

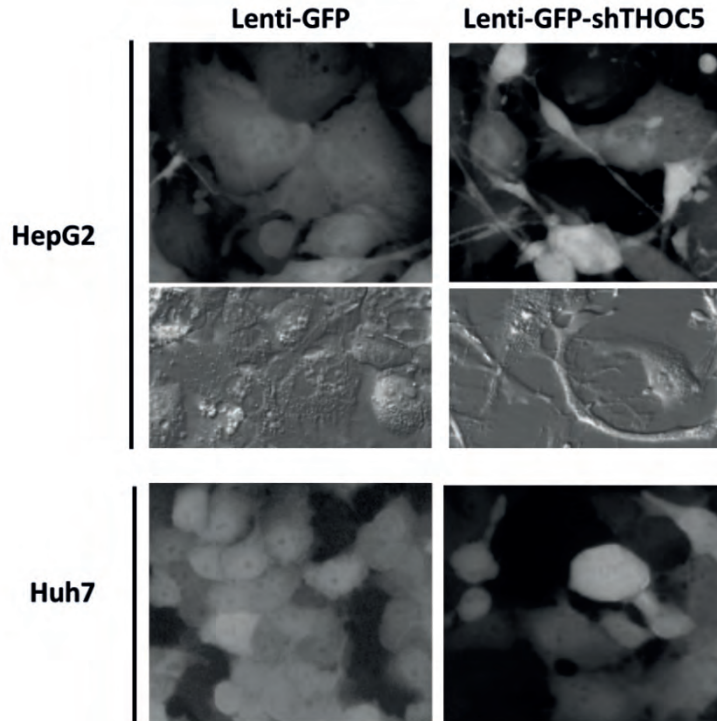
Mit Hilfe der Tamoxifen-induzierbaren THOC5-Knockout-Maus konnten wir die molekulare Funktion von THOC5 bei der IEG-Antwort wie folgt weiter analysieren: 1) THOC5 spielt keine Rolle für die Elongation von IEGs, wie wir mit Chromatinimmunpräzipitation (ChIP und ChIP-Sequenzierung) nachweisen konnten (Abbildung 1A). 2) Die Depletion von THOC5 stört die 3'-Prozessierung der THOC5-Ziel-mRNAs, da sie entweder nicht oder nur in verkürzter Form vom Chromatin freigesetzt werden können (Abbildung 1B). 3) THOC5 ist für die Rekrutierung von CPSF100, einem essenziellen Faktor für die folgende 3'-Prozessierung der mRNAs, zu den THOC5-Zielgenen notwendig (6) (Abbildung 1B). Wie THOC5 jedoch CPSF100 zu diesen Genen rekrutiert, ist zurzeit Gegenstand unserer Untersuchungen.



**Abb. 1:** Die Rolle von THOC5 bei der IEG-Antwort. A: Durch Serumstimulation werden etwa 100 Gene induziert. In Abwesenheit von THOC5 können 90% der IEGs nicht mehr entsprechend hochreguliert werden. Dabei werden die meisten der IEG-Transkripte in Abwesenheit von THOC5 zwar hergestellt, können jedoch nicht mehr vom Chromatin freigesetzt werden und stehen damit am Ende nicht für die Proteinsynthese zur Verfügung. B: Die molekulare Funktion von THOC5 in der IEG-Antwort. THOC5 ist notwendig, um CPSF100 zu den THOC5-Zielgenen zu rekrutieren (5,6). CPSF100 spaltet das Transkript im Zuge der 3'-Prozessierung.



Wie oben beschrieben, lassen sich bei Depletion von THOC5 in der Leber ausgewachsener Organismen auch nach zwei Monaten keinerlei pathologische Veränderungen feststellen (2, 3, 7). Allerdings zeigen sich im THOC5-Knockout Defizite bei der Regeneration der Leber nach einer Schädigung. Interessanter Weise sind Krebszellen wie die Zelllinien MDA-MB-231, SK-BR-3 oder Huh-7 in einem ex vivo-Assay nicht mehr in der Lage, sich an THOC5-depletiertes Lebergewebe anzuheften (7). zudem führt eine 50%-ige Reduktion der THOC5-Expression in Zelllinien des hepatozellulären Karzinoms (HCC) wie Huh-7 oder HepG2 zur Verlangsamung ihres Wachstums und einer Änderung der Zellmorphologie (Abbildung 2).



**Abb. 2:** Die Depletion von THOC5 in HepG2- und Huh7-Zellen unterdrückt deren Wachstum und ändert die Zellmorphologie. HepG2- und Huh7-Zellen wurden mit Lentiviren infiziert, die entweder das GFP-Gen (Lenti-GFP) oder GFP und eine shRNA gegen THOC5 (Lenti-GFP-shTHOC5) in die Zellen einbringen. Das Expressionslevel von THOC5 konnte so auf 50% reduziert werden. (HepG2-Zellen: 4 Tage nach Infektion, Huh7-Zellen: 9 Tage nach Infektion).

Da es sich bei den meisten IEGs, die von THOC5 reguliert werden, um Onkogene handelt, besteht die Möglichkeit, dass THOC5 ein vielversprechendes Angriffsziel für die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten gegen das hepatozelluläre Karzinom darstellt. Aus diesem Grund haben wir vor kurzem Material von 25 HCC-Patienten untersucht und fanden dort eine dramatische Verstärkung der THOC5-Expression. Darüber hinaus entdeckten wir, dass die Expression der „long non-coding RNA“ Malat1 („metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1“), die mit der Prognose für Kreberkrankungen assoziiert ist, von THOC5 abhängt. Um nun weitere derartige „long non-coding RNAs“ und andere Moleküle zu identifizieren, die in die HCC-Entstehung involviert sein könnten oder für eine verbesserte Diagnose nutzbar sind, untersuchen wir zurzeit die Genexpression in THOC5-depletierten HCC-Zellen.

**Literatur**

1. Tran DHH, Koch A, Tamura T. THOC5, a member of the mRNA export complex: a novel link between mRNA export machinery and signal transduction pathways in cell proliferation and differentiation. *Cell communication and signaling* 2014; 12: 3.
2. Mancini A, Niemann-Seyde SC, Pankow R, El Bounkari O, Klebba-Färber S, Koch A, Jaworska E, Spooncer E, Gruber AD, Whetton AD, Tamura T. THOC5/FMIP, an mRNA export TREX complex protein, is essential for hematopoietic primitive cell survival in vivo. *BMC Biology* 2010; 8: 1.
3. Saran S, Tran DDH, Klebba-Färber S, Moran-Losada P, Wiehlmann L, Koch A, Chopra H, Pabst O, Hoffmann A, Klopffleisch R, Tamura T. THOC5, a member of the mRNA export complex, contributes to processing of a subset of wingless/integrated (Wnt) target mRNAs and integrity of the gut epithelial barrier. *BMC Cell Biology* 2013; 14, e51
4. Guria A, Tran DDH, Ramachandran S, Koch A, El Bounkari, Dutta P, Hauser H, T Tamura. Identification of mRNAs that are spliced but not exported to the cytoplasm in the absence of THOC5 in mouse embryo fibroblasts. *RNA* 2011; 17:1048-1056.
5. Tran DDH, Saran S, Dittrich-Breiholz O, Williamson AJK, Klebba-Färber S, Koch A, Kracht M, Whetton AD, Tamura T. Transcriptional regulation of immediate-early gene response by THOC5, a member of mRNA export complex, contributes to the M-CSF induced macrophage differentiation. *Cell death and Disease* 2013; 4, e879, doi:10.1038.
6. Tran DHH, Saran S, Williamson AJK, Pierce A, Dittrich-Breiholz O, Wiehlmann L, Koch A, Whetton AD, Tamura T. THOC5 controls 3'end processing of immediate early genes with cleavage and polyadenylation specific factor 100. *Nucl Acids Research* 2014; 42: 12249-12260.
7. Koch A, Saran S, Tran DHH, Klebba-Färber R, Thiesler H, Sewald K, Schindler S, Braun A, Klopffleisch R, Tamura T. Murine precision-cut liver slices (PCLS): a new tool for studying tumor microenvironments and cell signaling ex vivo. *Cell communication and signaling* 2014; 12, 73

■ Projektleitung: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Whetton, Anthony D. (Prof. Dr.), Stem Cell and Leukaemia Proteomics Laboratory, Uni. Manchester; Nashan, Björn (Prof. Dr.), Klinik und Poliklinik für Hepatobiliäre Chirurgie und Transplantationschirurgie, UKE; Klopffleisch, Robert (Prof. Dr.), Institute of Veterinary Pathology, FU- Berlin; Braun, Armin (Prof. Dr.), Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin Atemwegpharmakologie; Wiehlmann, Lutz (Dr.) und Chouvarine, Philippe, Pädiatrische Pneumologie/MHH; Förderung: DFG

**Weitere Forschungsprojekte****Charakterisierung und Modifikation der Substratspezifität clostridieller Neurotoxine**

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Eichner, Timo (Dr.); Förderung: DFG und Ipsen Innovation S.A.S.

**Identifizierung von neuronalen Proteinrezeptoren clostridieller Neurotoxine und Charakterisierung der Wechselwirkung**

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Rummel, Andreas (Dr.), Institut für Toxikologie, MHH

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

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

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

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

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

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

**Untersuchung eines durch Interleukin 1 aktivierten Mechanismus der Translationskontrolle**

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

**Identifizierung translationell fehlregulierter mRNAs in Mammakarzinomzellen**

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

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

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

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

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr.)

**Untersuchungen zur Struktur und Funktion möglicher Acetylierungen/SUMOylierungen des Transkriptionsfaktors NFAT im Skelett-/Herzmuskel**

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

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

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

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

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (PD Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Kotlyarov, Alexey (Dr.), Physiologische Chemie/MHH; Meissner, Joachim D. (Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Molekular- und Zellphysiologie/MHH; Maier, Lars (Prof. Dr.); Neef, Stefan (Dr.), Kardiologie und Pneumologie/Herzzentrum Georg-August-Universität Göttingen; Boheler, Kenneth, R. (Prof. Dr.), NIH, NIA, USA

**Charakterisierung eines neuen Zielmoleküls zur Krebstherapie: THOC5 ein Mitglied des mRNA-Exportkomplexes**

■ Projektleitung: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.); Koch, Alexandra (Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

**Spatial and temporal organization of interleukin-1 receptor and Toll-like receptor signalling**

■ Projektleitung: Windheim, Mark (Dr.)

**Originalpublikationen**

Arsenault J, Cuijpers SA, Ferrari E, Niranjan D, Rust A, Leese C, O'Brien JA, Binz T, Davletov B. Botulinum protease-cleaved SNARE fragments induce cytotoxicity in neuroblastoma cells. *J Neurochem* 2014;129(5):781-791

Buettner M, Dittrich-Breiholz O, Falk CS, Lochner M, Smoczek A, Menzel F, Bornemann M, Bode U. Stromal cells as trend-setters for cells migrating into the lymph node. *Mucosal Immunol* 2014;DOI: 10.1038/mi.2014.97

Damarla M, Parniani AR, Johnston L, Maredia H, Serebreni L, Hamdan O, Sidhaye VK, Shimoda LA, Myers AC, Crow MT, Schmidt EP, Machamer CE, Gaestel M, Rane MJ, Kolb TM, Kim BS, Damico RL, Hassoun PM. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 mediates apoptosis during lung vascular permeability by regulating movement of cleaved caspase 3. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50(5):932-941

Eales KL, Palygin O, O'Loughlin T, Rasooli-Nejad S, Gaestel M, Müller J, Collins DR, Pankratov Y, Correa SA. The MK2/3 cascade regulates AMPAR trafficking and cognitive flexibility. *Nat Commun* 2014;5:4701

Ehltling C, Bohmer O, Hahnel MJ, Thomas M, Zanger UM, Gaestel M, Knoefel WT, Schulte Am Esch J, Haussinger D, Bode JG. Oncostatin M regulates SOCS3 mRNA stability via the MEK-ERK1/2-pathway independent of p38/MK2. *Cell Signal* 2015;DOI: 10.1016/j.celsig.2014.12.016

Günther J, Vogt N, Hampel K, Bikker R, Page S, Müller B, Kandemir J, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Huber R, Brand K. Identification of Two Forms of TNF Tolerance in Human Monocytes: Differential Inhibition of NF-kappaB/AP-1- and PP1-Associated Signaling. *J Immunol* 2014;192(7):3143-3155

Jeltsch KM, Hu D, Brenner S, Zöller J, Heinz GA, Nagel D, Vogel KU, Rehage N, Warth SC, Edelmann SL, Gloury R, Martin N, Lohs C, Lech M, Stehlein JE, Geerlof A, Kremmer E, Weber A, Anders HJ, Schmitz I, Schmidt-Suppran M, Fu M, Holtmann H, Krappmann D, Ruland J, Kallies A, Heikenwalder M, Heissmeyer V. Cleavage of roquin and regnase-1 by the paracaspase MALT1 releases their cooperatively repressed targets to promote TH17 differentiation. *Nat Immunol* 2014;15(11):1079-1089

Koch A, Saran S, Tran D, Klebba-Färber S, Thiesler H, Sewald K, Schindler S, Braun A, Klopffleisch R, Tamura T. Murine precision-cut liver slices (PCLS): a new tool for studying tumor microenvironments and cell signaling ex vivo. *Cell Commun Signal* 2014;12(1):73

Köther K, Nordhoff C, Masemann D, Varga G, Bream JH, Gaestel M, Wixler V, Ludwig S. MAPKAP kinase 3 suppresses Ifng gene expression and attenuates NK cell cytotoxicity and Th1 CD4 T-cell development upon influenza A virus infection. *FASEB J* 2014;28(10):4235-4246

Kroner A, Greenhalgh AD, Zarruk JG, Passos Dos Santos R, Gaestel M, David S. TNF and increased intracellular iron alter macrophage polarization to a detrimental M1 phenotype in the injured spinal cord. *Neuron* 2014;83(5):1098-1116

Leidner J, Voogdt C, Niedenthal R, Möller P, Marienfeld U, Marienfeld RB. SUMOylation attenuates the transcriptional activity of the NF-kappaB subunit RelB. *J Cell Biochem* 2014;115(8):1430-1440

Menon MB, Sawada A, Chaturvedi A, Mishra P, Schuster-Gossler K, Galla M, Schambach A, Gossler A, Förster R, Heuser M, Kotlyarov A, Kinoshita M, Gaestel M. Genetic deletion of SEPT7 reveals a cell type-specific role of septins in microtubule destabilization for the completion of cytokinesis. *PLoS Genet* 2014;10(8):e1004558

Pirazzini M, Azarnia Tehran D, Zanetti G, Meghian A, Scorsetto M, Fillo S, Shone CC, Binz T, Rossetto O, Lista F, Montecucco C. Thioredoxin and its reductase are present on synaptic vesicles, and their inhibition prevents the paralysis induced by botulinum neurotoxins. *Cell Rep* 2014;8(6):1870-1878

Saul VV, Niedenthal R, Pich A, Weber F, Lienhard Schmitz M. SUMO

modification of TBK1 at the adaptor-binding C-terminal coiled-coil domain contributes to its antiviral activity. *Biochim Biophys Acta* 2015;1853(1):136-143

Schwarzer A, Holtmann H, Brugman M, Meyer J, Schauerte C, Zuber J, Steinemann D, Schlegelberger B, Li Z, Baum C. Hyperactivation of mTORC1 and mTORC2 by multiple oncogenic events causes addiction to eIF4E-dependent mRNA translation in T-cell leukemia. *Oncogene* 2014;DOI: 10.1038/onc.2014.290

Strotmeier J, Mahrhold S, Krez N, Janzen C, Lou J, Marks JD, Binz T, Rummel A. Identification of the synaptic vesicle glycoprotein 2 receptor binding site in botulinum neurotoxin A. *FEBS Lett* 2014;588(7):1087-1093

Tiedje C, Lubas M, Tehrani M, Menon MB, Ronkina N, Rousseau S, Cohen P, Kotlyarov A, Gaestel M. p38MAPK/MK2-mediated phosphorylation of RBM7 regulates the human nuclear exosome targeting complex. *RNA* 2015;21(2):262-278

Tietz SM, Hofmann R, Thomas T, Tackenberg B, Gaestel M, Berghoff M. MK2 and Fas receptor contribute to the severity of CNS demyelination. *PLoS One* 2014;9(6):e100363

Tran DD, Saran S, Williamson AJ, Pierce A, Dittrich-Breiholz O, Wiehlmann L, Koch A, Whetton AD, Tamura T. THOC5 controls 3'end-processing of immediate early genes via interaction with polyadenylation specific factor 100 (CPSF100). *Nucleic Acids Res* 2014;42(19):12249-12260

Ugur M, Schulz O, Menon MB, Krueger A, Pabst O. Resident CD4+ T cells accumulate in lymphoid organs after prolonged antigen exposure. *Nat Commun* 2014;5:4821

## Übersichtsarbeiten

Tiedje C, Holtmann H, Gaestel M. The role of mammalian MAPK signaling in regulation of cytokine mRNA stability and translation. *J Interferon Cytokine Res* 2014;34(4):220-232

## Abstracts

2014 wurden 10 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Scheibe, Renate (PD Dr. rer. nat.): Funktionelle und molekulare Analysen von Signaltransduktionswegen der Skelett- und Herzmuskelspezifischen Genregulation.

## Promotionen

Saran, Shashank (PhD M.Sc. Biotechnology): In vivo and ex vivo characterization of THOC5 in cell proliferation, differentiation and cancer metastasis.

Tehrani, Mohammad (Dr. rer. nat.): Molekulare Mechanismen der Regulation von mRNAs durch MAPKAPK2 (MK2) und mRNA-bindende Proteine.

## Stipendien

Saran, Shashank (PhD): In vivo and ex vivo characterization of THOC5 in cell proliferation, differentiation and cancer metastasis.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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

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

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

Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.): Gutachter für DFG; Award-Yorkshire cancer research, UK. Oncogene, Plos One, J Cellular and Molecular Medicine.

Windheim, Mark (Dr.): Gutachter für die Alexander von Humboldt-Stiftung und diverse Zeitschriften.

## Institut für Zelluläre Chemie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn

Tel.: 0511/532-9801, 9802 • E-Mail: gerardy-schahn.rita@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/zellulaere\\_chemie.html](http://www.mh-hannover.de/zellulaere_chemie.html)

- Keywords: Glykobiologie, Nukleotidzuckertransporter, Glykosyltransferasen, Zell-Zell-Interaktionen, Organogenese (Gehirn, Niere, Herz), Stammzellendifferenzierung, Wirt-Pathogen-Interaktionen, Inhibitor-Design, zucker-aktivierende Enzyme, Struktur-Funktions-Beziehungen, enzymatischer Mechanismus; Glycobiology, sugar-nucleotide transporters, glycosyltransferases, cell-cell interaction, organogenesis (brain, kidney, heart), stem-cell differentiation, host-pathogen interactions, inhibitor design, sugar-activating enzymes, structure-function relationships, enzymatic mechanisms

### Forschungsprofil

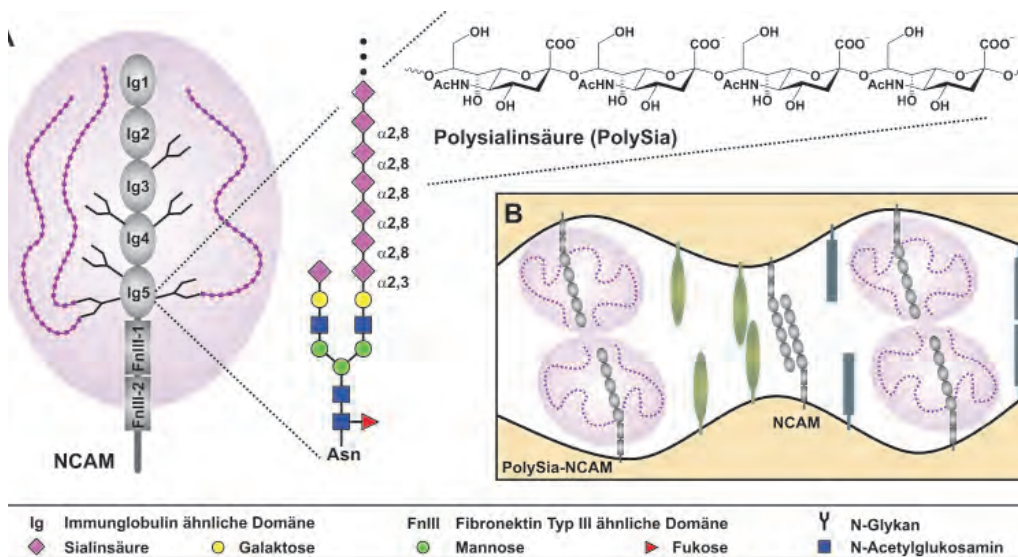
Alle am Institut für Zelluläre Chemie vertretenen wissenschaftlichen Themen haben ein gemeinsames Kernstück: die Biosynthese und Funktion zellulärer Glykokonjugate. An Proteine oder Lipide gebundene Zucker bilden die Glykokalyx, den äußeren Saum der tierischen Zelle. Diese Zuckermoleküle repräsentieren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

Im Institut für Zelluläre Chemie konzentrieren wir uns auf die Untersuchung von Glykosylierungswegen im Verlauf zellulärer Entwicklungsprogramme, um biologische Schalter zu definieren, mit denen das Differenzierungsprogramm von Zellen unterbrochen, in seiner Richtung verändert, oder, im Falle regenerativer Vorgänge, auch umgekehrt werden kann. Einen wichtigen Schwerpunkt bilden Untersuchungen zur „Bedeutung von Sialinsäure“ für die Organogenese am Tiermodell. Der Fokus der W2-Professur „Neuroglykobiologie“ liegt auf Untersuchungen zur Bedeutung der polymeren Form der Sialinsäure, der Polysialinsäure, in der Entwicklung, der Plastizität und der Regenerationsfähigkeit des Nervensystems. 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. 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. Aber auch Zellrezeptoren können durch spezifische Zuckerketten modifiziert werden. Ein weiteres Forschungsprojekt am Institut für Zelluläre Chemie befasst sich mit der Identifizierung und Charakterisierung neuer Enzyme, die für die Zucker-Modifizierung von Rezeptorstrukturen relevant sind. Für die AG „Glykoparasitologie“ steht die Darstellung von Unterschieden in den Glykosylierungswegen von eukaryontischen Pathogenen (*Aspergillus fumigatus*; *Leishmania major*) und ihres menschlichen Wirts im Zentrum. So sollen neue Zielstrukturen für einen therapeutischen Angriff gefunden und charakterisiert werden. Ein anderer Forschungsschwerpunkt am Institut für Zelluläre Chemie betrifft den Kapselaufbau humanpathogener Bakterien durch spezifische Enzyme. Im diesjährig ausgewählten Forschungsprojekt wird detailliert beschrieben, wie diese Enzyme *in vitro* so modifiziert werden können, dass sie für biotechnologische Anwendungen nutzbar gemacht werden können.

## Forschungsprojekte

### Ein Enzym lernt laufen

Biologisch abbaubare Polymere sind als Werkstoffe zur Herstellung von Bioprothesen unverzichtbar. Im Rahmen der von der DFG geförderten Forschergruppe „Polysialinsäure - ein neuartiges Basismaterial zur Herstellung von Nervenleitschienen“ (FOR 548) arbeiteten Forscher aus unterschiedlichsten Disziplinen (Anorganische-, Organische-, Technische- und Polymer-Chemie sowie Biochemie und Neuroanatomie) zusammen, um ein körpereigenes Biopolymer, die sogenannte Polysialinsäure (PolySia), auf ihre Eignung als Basismaterial für die Herstellung von Bioprothesen zu untersuchen. Der monomere Baustein der PolySia ist die Sialinsäure, ein negativ geladener Aminozyucker, der wesentlich zur negativen Oberflächenladung der tierischen Zelle beiträgt.

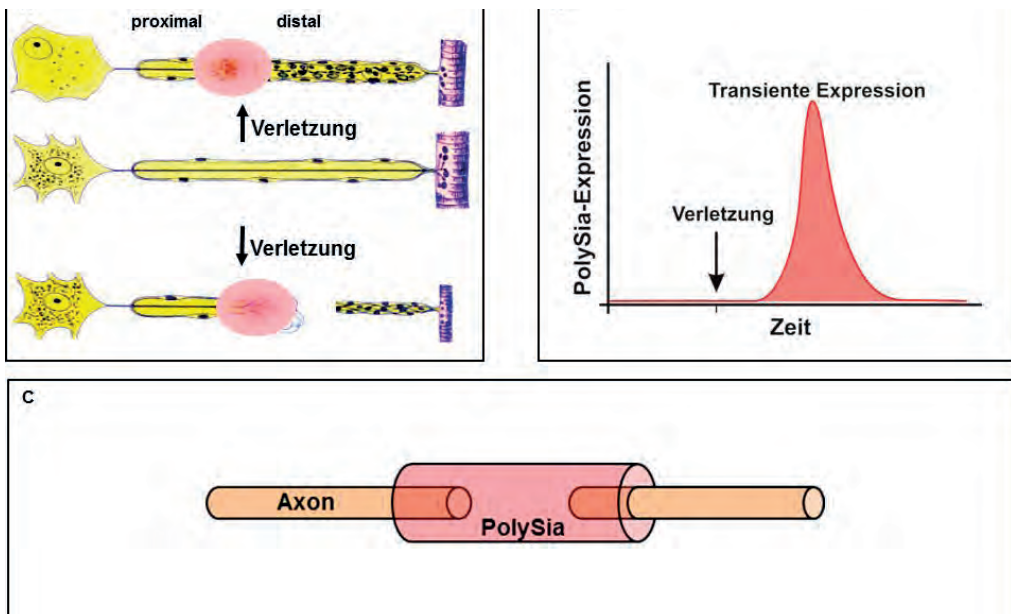


**Abb. 1:** Struktur und Funktion von Polysialinsäure (PolySia) hier dargestellt als posttranslationale Modifikation des neuronalen Zelladhäsionsmoleküls, NCAM. A. Darstellung des polysialylierten NCAM mit  $\alpha$ 2,8-verknüpfter PolySia an einem typischen komplexen, hier biantennären Glykan. Der hydrodynamische Radius der PolySia ist durch eine schattierte Sphäre angedeutet. B. Die gängigste Modellvorstellung beschreibt die Funktion der PolySia über sterische Inhibition der Proteininteraktionen an Zell-Zell-Kontakten. Durch Membranabstoßung und Vergrößerung des interzellulären Spalts werden nicht nur die Interaktionen zwischen NCAM-Molekülen, sondern auch die anderer Oberflächenproteine beeinflusst. Die Abbildung wurde aus Hildebrandt et al. [BioSpektrum, 2012, 18 (1): 26-29] entnommen.

Wie Abbildung 1 veranschaulicht, ist Sialinsäure in polymerer Form (PolySia) ein großes Molekül, welches im biologischen System (hier als posttranslationale Modifikation des neuronalen Zelladhäsionsmoleküls NCAM dargestellt) an der Steuerung zellulärer Kontakte teilnimmt. Die Anwesenheit der PolySia vergrößert den Interzellularraum und unterstützt auf diese Weise die Beweglichkeit von Zellen (zelluläre Motilität). Über die vergangenen zwei Dekaden konnten die Forscher am Institut für Zelluläre Chemie in zahlreichen Arbeiten die Bedeutung der PolySia für den geregelten Ablauf der Gehirnentwicklung belegen (zum weiteren Studium sei auf die Arbeiten von Prof. Herbert Hildebrandt, PD Dr. Martina Mühlhoff und Prof'in Gerardy-Schahn verwiesen).

Die Rolle der PolySia bei der Unterstützung von Regenerationsprozessen des Nervensystems ist ebenfalls bestens belegt (Rutishauser, Nat Rev Neurosci, 2008). Wie in Abbildung 2 dargestellt, stimuliert eine Nervenverletzung die Expression von PolySia im proximalen Ast des verletzten Axons. Ist die Verletzung in ihrer Ausdehnung klein (oberer Teil

der Abbildung 2A) überspannt die „PolySia Wolke“ die Reparaturzone. Neu auswachsende Neurite können innerhalb dieses permissiven Raumes den distalen Ast erreichen und diesen im weiteren Wachstum als Lenkschiene nutzen. Eine zielgenaue Re-innervierung des Zielgebiets des Nervs ist möglich. Ist, wie im unteren Teil der Abbildung 2A gezeigt, die Distanz zwischen proximalem und distalem Ast des Neurons groß, reicht der permissive Raum in seiner Ausdehnung nicht aus, um den auswachsenden Neuriten Anschluss an den distalen Ast zu ermöglichen. Im Rahmen der FOR 548 konnten in kooperativen Ansätzen klare Hinweise dafür erhalten werden, dass PolySia als ein von der Natur optimiertes Polymer keinerlei immunologische Reaktionen hervorruft und ein ideales Basismaterial für die Herstellung von Implantaten und Bioprothesen darstellt (Haile et al., Biomaterials, 2008; Steinhaus et al., J Mater Sci Mater Med, 2010).



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der Funktion der PolySia nach einer Nervenverletzung. A. Schematische Darstellung der Verletzung eines Axons [mod. nach Junqueira, Craneiro: Histologie, 6. Auflage (Springer), Kapitel 8:142]. B. Darstellung des zeitlichen Verlaufes der transienten PolySia-Expression nach Verletzung eines Nervs. C. Schematische Darstellung einer künstlichen Lenkschiene aus PolySia (weitere Details sind im Text besprochen). Ist die Verletzung im Ausmaß klein bildet die PolySia Hülle einen permissiven Raum für regenerative Vorgänge.

Eine große Herausforderung beim Einsatz der PolySia als Biowerkstoff bleibt ihre enorme Wasserlöslichkeit, die die Verarbeitung zu Feststoffen sehr schwierig macht. Neben den chemischen Grundeigenschaften ist die Kettenlänge der Polymere, gemessen in degree of polymerisation (DP), eine Hauptursache für diese Eigenschaft. Aus natürlicher Quelle isolierte PolySia-Ketten erreichen eine mittlere Länge von DP 100. Andere zur Herstellung von Biomaterialien eingesetzte Polymere dagegen haben Kettenlängen von DP  $\geq 5000$ .

Angesichts des beträchtlichen klinischen Potentials der PolySia konzentrierten sich jüngere Arbeiten am Institut für Zelluläre Chemie auf das Ziel eine Polysialyltransferase (PolyST; das Schlüsselenzym bei der Herstellung von PolySia) zu erhalten, die Ketten in einer vom Designer vorgegebenen Länge produziert. Mit einer bakteriellen PolyST als Studienobjekt, bedient sich die Gruppe dabei der „Protein-Evolution im Reagenzglas“. In dieser Methodik werden über zufällige und z.T. gerichtete Mutagenese umfangreiche Enzymbibliotheken angelegt, die dann in sogenannten Hochdurchsatzanalysen gezielt nach solchen Enzymen durchgemustert werden, die die vom Experimentator gewünschten



Eigenschaften besitzen. Nach 4 Jahren intensiver Arbeit ist es gelungen eine PolyST zu isolieren, welche die speziell abgestimmten katalytischen Eigenschaften besitzt und die jetzt zur Verfügung steht um die PolySia-Biosynthese in vitro zu optimieren. Die Schlüsselpublikation, die in Nature Chemical Biology publiziert werden konnte (Keys et al., Nat Chem Biol, 2014) stellt einen beachtlichen Erfolg auf dem Gebiet des Glykosyltransferase-Engineering dar und ebnet den Weg für die klinische Anwendung der PolySia.

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Behrens, Peter (Prof. Dr.), Institut für Anorganische Chemie, LUH Grothe, Claudia (Prof. Dr.), Institut für Neuroanatomie, MHH Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Organische Chemie, LUH Scheper, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Technische Chemie, LUH Schuster, Robert (Prof. Dr.), Deutsches Institut für Kautschuktechnologie e. V.; Förderung: DFG, MHH

## Weitere Forschungsprojekte

### **SFB900/1 - TPC4: 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.); Kooperationspartner: Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.), Deutsches Primatenzentrum, Göttingen; Förderung: DFG

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

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

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

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

### **NEURON-Verbund NeuConnect: Entwicklung neuartiger Strategien zur Behandlung von Schizophrenie basierend auf der genetischen Variabilität des neuronalen Zelladhäsionsmoleküls NCAM und seiner posttranslational modifizierenden Enzyme, Koordination und TP1-5**

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.) Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Caltagirone, Carlo (Prof. Dr.), IRCCS Santa Lucia Foundation, Rom, Italien; Ehrenreich, Hannelore (Prof. Dr.) Max Planck Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen; Kuznicki, Jacek (Prof. Dr.), IIMCB, Warschau, Polen; Nacher, Juan (Prof. Dr.), Universität von Valencia, Spanien; Dityatev, Alexander (Prof. Dr.), Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Magdeburg; Förderung: BMBF (EU)

### **GlycoPar - Parasite glycobiology and anti-parasitic strategies**

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.) Routier, Françoise (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rodrigues, Joao (Dr.), Instituto de Medicina Molecular, Lissabon, Portugal; Frank, Martin (Dr.), Biognos, Göteborg, Schweden; Ferguson, Michael A.J. (Dr.), University of Dundee, Scotland; Izquierdo, Luis (Dr.), CRESIB Barcelona, Spain; Förderung: EU

### **PhD-Programm des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN): Identification, dynamic regulation and putative functions of polysialylated proteins in oligodendrocyte precursors and microglia**

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

**PhD-Programm des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN): Dissection of defective brain development in polysialic acid-deficient mice by conditional knock-out of St8sia2**

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.)

**REBIRTH II: Unit 1.4 "Stem Cell Glycomics and Proteomics"**

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

**Analysis of mammalian homologues of the *C. elegans* C-mannosyltransferase DPY-19**

■ Projektleitung: Büttner, Falk (Prof. Dr.); Förderung: MHH (HiLF)

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

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

**C-Mannosylierung von Tryptophanresten - Charakterisierung der Säugetierenzyme und Untersuchungen zu funktionellen und strukturellen Aspekten der Modifikation von Thrombospondin Typ1 repeats**

■ Projektleitung: Bakker, Hans (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG

**Rational design of inhibitors that specifically block pro- and eukaryotic CMP-sialic acid synthetase**

■ Projektleitung: Führung, Jana (Dr.); Kooperationspartner: Fedorov, Roman (Dr. rer. nat), Institut für Biophysikalische Chemie, MHH; von Itzstein, Mark (Prof. Dr.), Institute for Glycomics, Griffith University, Australia; Förderung: HiLF, MHH

**Charakterisierung Sialinsäure-spezifischer O-Acetyltransferasen: vom neuro-invasiven Bakterium zum menschlichen Wirt**

■ Projektleitung: Mühlenhoff, Martina (PD Dr.); Kooperationspartner: Ulrich Vogel (Prof. Dr.), Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg; Förderung: DFG

**Studien zur Bedeutung des negativ geladenen Zuckers Sialinsäure in der Embryonalentwicklung und für die Nierenfunktion**

■ Projektleitung: Münster-Kühnel, Anja (Dr.) Weinhold, Birgit (Dr.); Kooperationspartner: Schiffer, Mario (Prof. Dr.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, MHH; Groos, Stephanie (Dr.), Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie, MHH; Kispert, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Molekularbiologie, MHH; Büttner, Falk (Prof. Dr.), Institut für Zelluläre Chemie, MHH; Melk, Anette (Prof. Dr.), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; 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

**Originalpublikationen**

Bartel J, Feuerstacke C, Galuska CE, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, Geyer R, Münster-Kühnel A, Middendorff R, Galuska SP. Laser microdissection of paraffin embedded tissue as a tool to estimate the sialylation status of selected cell populations. *Anal Chem* 2014;86(5):2326-2331

Boeer U, Buettner FF, Klingenberg M, Antonopoulos GC, Meyer H, Haverich A, Wilhelmi M. Immunogenicity of intensively decellularized equine carotid arteries is conferred by the extracellular matrix protein collagen type VI. *PLoS One* 2014;9(8):e105964

Fiebig T, Freiberger F, Pinto V, Romano MR, Black A, Litschko C, Bethe A, Yashunsky D, Adamo R, Nikolaev A, Berti F, Gerardy-Schahn R. Molecular cloning and functional characterization of components of the capsule biosynthesis complex of *Neisseria meningitidis* serogroup A: toward in vitro vaccine production. *J Biol Chem* 2014;289(28):19395-19407

Keys TG, Fuchs HL, Ehrhit J, Alves J, Freiberger F, Gerardy-Schahn R. Engineering the product profile of a polysialyltransferase. *Nat Chem Biol* 2014;10(6):437-442

Konze SA, van Diepen L, Schröder A, Olmer R, Moller H, Pich A, Weissmann R, Kuss AW, Zweigerdt R, Buettner FF. Cleavage of E-cadherin and beta-catenin by calpain affects Wnt signaling and spheroid formation in suspension cultures of human pluripotent stem cells. *Mol Cell Proteomics* 2014;13(4):990-1007

Kröcher T, Röckle I, Diederichs U, Weinhold B, Burkhardt H, Yanagawa Y, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. A crucial role for polysialic acid in developmental interneuron migration and the establishment of interneuron densities in the mouse prefrontal cortex. *Development* 2014;141(15):3022-3032

Niemann MC, Bartrina I, Ashikov A, Weber H, Novak O, Spichal L, Strnad M, Strasser R, Bakker H, Schmölling T, Werner T. Arabidopsis ROCK1 transports UDP-GlcNAc/UDP-GalNAc and regulates ER protein quality control and cytokinin activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(1):291-296

Romanow A, Keys TG, Stummeyer K, Freiberger F, Henrissat B, Gerardy-Schahn R. Dissection of Hexosyl- and Sialyltransferase Domains in the Bifunctional Capsule Polymerases from *Neisseria meningitidis* W and Y Defines a New Sialyltransferase Family. *J Biol Chem* 2014;289(49):33945-33957

Schwarzer D, Browning C, Stummeyer K, Oberbeck A, Mühlenhoff M, Gerardy-Schahn R, Leiman PG. Structure and biochemical characterization of bacteriophage phi92 endosialidase. *Virology* 2015;477:133-143

Tantra M, Krocher T, Papiol S, Winkler D, Rockle I, Jatho J, Burkhardt H, Ronnenberg A, Gerardy-Schahn R, Ehrenreich H, Hildebrandt H. St8sia2 deficiency plus juvenile cannabis exposure in mice synergistically affect higher cognition in adulthood. *Behav Brain Res* 2014;275C:166-175

Tsuchiya A, Lu WY, Weinhold B, Boulter L, Stutchfield BM, Williams MJ, Guest RV, Minnis-Lyons SE, MacKinnon AC, Schwarzer D, Ichi-

da T, Nomoto M, Aoyagi Y, Gerardy-Schahn R, Forbes SJ. Polysialic acid/neural cell adhesion molecule modulates the formation of ductular reactions in liver injury. *Hepatology* 2014;60(5):1727-1740

**Übersichtsarbeiten**

Schnaar RL, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration. *Physiol Rev* 2014;94(2):461-518

**Buchbeiträge, Monografien**

Bakker H. Carbohydrate sulfotransferase 10 (CHST10). In: Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T [Hrsg.]: *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*. 2. Aufl. Tokyo: Springer, 2014. S. 1035-1045

Bakker H, Ashikov A. UDP-xylose and UDP-N-acetylglucosamine transporter (SLC35B4). In: Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T [Hrsg.]: *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*. 2. Aufl. Tokyo: Springer, 2014. S. 1393-1402

Bakker H, Ashikov A, Routier F, Gerardy-Schahn R. GDP-fucose transporter 1 (SLC35C1). In: Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T [Hrsg.]: *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*. 2. Aufl. Tokyo: Springer, 2014. S. 1403-1411

Weinhold B, Gerardy-Schahn R, Münster-Kühnel A. Cytidine Monophosphate N-Acetylneuraminic Acid Synthetase (CMAS). In: Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T [Hrsg.]: *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*. 2nd ed. Tokyo: Springer, 2014. S. 1545-1557

**Abstracts**

2014 wurden 25 Abstracts publiziert.

**Promotionen**

Konze, Sarah Anna (Dr. rer. nat., Dipl.-Biochem.): Effects of culture conditions and cardiomyogenic differentiation on the (Glyco-) proteome of human pluripotent stem cells.

Krüger, Anke Tina: Identification and characterisation of an *Aspergillus fumigatus* [alpha]1,3-mannosyltransferase involved in modification of GPI anchor core structure.

**Master**

Borst, Kristina (M.Sc.): Studien zur Bedeutung der Sialinsäure für die Funktion des Schlitzmembranproteins Nephren.

Cirksena, Karsten (M.Sc.): Application of CRISPR-cas technology for deletion of DPY19L1 in human induced pluripotent stem cells.

Duda, Joana-Kristin (M.Sc.): Studien zur Biosynthese O acetylierter Sialinsäuren.

### Bachelor

Detering, Nora Tula (B.Sc.): Untersuchung der Effekte von C-Mannosylierung auf den Netrin Rezeptor.

Grefe-Hugo, Tilo (B.Sc.): Untersuchung der Expression von BST2 auf humanen pluripotenten Stammzellen während der frühen Differenzierung.

Kubinski, Sabrina (B.Sc.): Polysialinsäure und Polysialyltransferasen in Oligodendrozyten Vorläuferzellen und Mikroglia.

Weißer, Stefanie (B.Sc.): Validierung konditional Polysialyltransferase-negativer Mäuse und Einfluss der Polysialylierung auf die Membrandynamik.

### Stipendien

Abeln, Markus (M.Sc.): Reisekostenstipendium der Society for Glycobiology.

Baumann, Anna Maria (Dipl. biochem.): Reisekostenstipendium Sialoglyco.

Cramer, Johannes (M.Sc.): DAAD-Reisekostenstipendium.

Diederichs, Ute (M.Sc.): DAAD-Reisekostenstipendium der Graduiertenakademie der Leibniz Universität Hannover.

Ehrit, Jörg (Dipl. biochem.): Reisekostenstipendium Sialoglyco.

Fiebig, Timm (Dipl. biochem.): DAAD-Reisekostenstipendium.

Fuchs, Hazel (M.Sc.): DAAD-Reisekostenstipendium der Graduiertenakademie der Leibniz Universität Hannover.

Möller, Hanna (M.Sc.): REBIRTH Reisekostenstipendium.

Müller, Christina (Dipl. biochem.): Reisekostenstipendium der Society for Glycobiology.

Münster-Kühnel, Anna Katharina (Dr.): Habilitationsstipendium des Gleichstellungsbüros im Ellen-Schmidt-Programm.

Werneburg, Sebastian (M.Sc.): Reisekostenstipendium der HGNI

graduate school im PhD Programm „Systems Neuroscience“.

### Wissenschaftspreise

Baumann, Anna Maria (Dipl. biochem.): Poster-Preis, Sialoglyco, Gold Coast, Australien.

Kabuß, Roland (Dr.): Lehrpreis der Studierendenschaft für herausragende Lehre im 1. Studienjahr des Studiengangs Zahnmedizin der MHH.

Keys, Timothy Gerard (Dr.): 1. Poster-Preis, 25th Joint Glycobiology Meeting, Ghent, Belgien.

Litschko, Christa (M.Sc.): 1. Poster-Preis, 6th Baltic Meeting on Microbial Carbohydrates, Danzig, Polen.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.): DFG-Fachgutachter in der Study Section „Molekulare Biologie“; Board Member of the Glycobiology Society; Editorial Board Member von Glycobiology; Ad-hoc-Gutachter für diverse internationale Fachgesellschaften und Journale.

Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).

Kabuß, Roland (Dr.): Mitglied im Ausschuss Prüfungen der Gesellschaft für medizinische Ausbildung (GMA).

Mühlenhoff, Martina (PD Dr.): Mitglied im Editorial Board des Glycoconjugate Journals.

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

### Patente

Fiebig, Timm (Dr.); Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Freiburger, Friederich (Dr.); Bethe, Andrea; Berger, Monika; Romanow, Angela (Dr.); Keys, Timothy Gerard (Dr.): Means and methods for producing *Neisseria meningitidis* capsular polysaccharides of low dispersity; US-Patentanmeldung 61/980,819.

## 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](http://www.mh-hannover.de/gastro/html)

■ Keywords: Forschungsbericht

### Forschungsprofil

#### Molekulare Zielsteuerung onkolytischer Adenoviren für die Therapie solider Tumore

Solide Tumore sind i.a. extrem resistent gegen konventionelle Therapien wie Chemotherapien, Radiotherapie und sogar gegen zielgerichtete, molekulare Therapien. Die Resistenz beruht u.a. auf genetischer Anpassung und auf dem tolerogenen Mikromilieu, das für solide Tumore charakteristisch ist. Onkolytische Viren, die sich gezielt in Tumorzellen verbreiten und diese lysieren können, sind eine vielversprechende innovative Therapieform. Sie zerstören das befallene Tumorgewebe direkt durch Zellyse und Virusverbreitung und darüberhinaus durch die starke Entzündung des Tumorgewebes, die Immuntoleranzmechanismen durchbricht und antitumorale Immunantworten der angeborenen und der erworbenen Immunität auszulöst (1). Insbesondere tumor-gerichteten T-Zellantworten infolge der Kreuzpräsentation von Tumor-antigenen wird eine besondere Rolle für dauerhafte Tumorantworten nach Onkolyse beigemessen. Kürzlich konnte in einer klinischen Phase 3 Studie beim fortgeschrittenen Melanom die Wirksamkeit eines onkolytischen Herpesvirus erstmalig nachgewiesen werden (2). Das Melanom ist nicht nur als ein relativ immunogener Tumor sondern auch durch die gute Erreichbarkeit für die Direktapplikation onkolytischer Viren hervorragend geeignet. Eine zukünftige Herausforderung für die onkolytische Virotherapie wird sein, eine ausreichend starke Infektion auch bei Tumorentitäten zu erzielen, bei denen lediglich eine systemische Gabe möglich ist. Hierfür müssen effektive Methoden der molekularen Zielsteuerung des Virus entwickelt werden, um eine kritische Infektion und Entzündung des Tumorgewebes zu gewährleisten. Da die Leber ein bevorzugter Zielort systemischer Virusinfektionen sind, ist eine weitere Anforderung an die molekulare Zielsteuerung, die virale Leberlast zu senken, um eine ernsthafte Leberschädigung als Nebenwirkung zu vermeiden.

In einem Forschungsprojekt in Kollaboration mit der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn (Institut für ‚Zelluläre Chemie‘) haben wir ein bispezifisches Adapterprotein entwickelt, das eine gezielte und effektive Infektion von Tumoren ermöglicht, die auf ihrer Oberfläche eine spezifische Zielstruktur aufweisen, an die das modifizierte onkolytische Virus andocken kann, um Tumorzellen gezielt zu infizieren (Konzept dargestellt in Abb. 1A). Eine solch spezifische Zielstruktur ist die Polysialinsäure (PolySia), zumeist vorliegend als posttranslationale Modifikation des Neuronalen Zelladhäsions-moleküls NCAM (3). Während adulte Körperzellen bis auf wenige Ausnahmen diese Modifikation nicht aufweisen, wird die Expression der Polysialinsäure während der Genese einiger klinisch hochrelevanter Tumore wie z. B. kleinzelliges Lungenkarzinom und Glioblastom, reaktiviert. Das von uns entwickelte bispezifische Adapterprotein umfasst zum einen den extrazellulären Teil des Coxsackie-Adenovirus-Rezeptors für die Bindung des Fiberproteins auf der Hülle eines onkolytischen Adenovirus. Zum anderen versahen wir den Adapter für die hochaffine PolySia-Bindung auf Tumorzellen mit einer sog. single-chain-Fv-Domäne (scFv), die wir der Antigenbindungsdomäne des PolySia-pezifischen Antikörpers mAb735 nachempfunden haben. Hierzu wurden die variablen Teile der leichten und schweren Kette aus der cDNA des mAb735er-Hybridoms isoliert und über einen Gly-Ser-Linker zu einer scFv verknüpft. Die Beeinflussung des adenoviralen Zelltropismus durch diesen Adapter, die Tumorinfektion sowie die Leberbelastung wurden anschließend detailliert untersucht. In den Untersuchungen wurde das von uns entwickelte und gut etablierte Telomerase-spezifisch replizierende Adenovirus hTert-Ad eingesetzt, das auf Serotyp 5 basiert (4). Untersuchungen in verschiedenen PolySia-exprimierenden Zellen, die ein unbehandeltes Adenovirus des Serotyps 5 nicht zu infizieren vermag, zeigten, dass die

Adaptivvorbehandlung eine hocheffektive adenovirale Infektion ermöglicht (Abb.1B). Die PolySia-Selektivität wurde durch die fehlende Infektion der PolySia-negativen Mutante CHO-2A10 nachgewiesen. Experimente zur Tumorfektion in vivo zeigten eine deutlich verbesserte Infektion subkutaner, humaner Tumore auf Nacktmäusen nach systemischer Virusgabe über die Schwanzvene (Abb. 1C). Ebenso konnten wir eine deutlich verbesserte Infektion in einem in-situ Modell eines polySia-positiven Lungentumors in syngenen Mäusen demonstrieren (Abb. 1D). Die Direktinfektion der Tumoren, wurde durch Histologie und Fluoreszenzmikroskopie (virus-kodiertes GFP) in Serienschnitten bestätigt (Abb. 1E). Eine zentrale Frage zur systemischen Applikation onkolytischer Adenoviren ist die mögliche Leberschädigung durch den ausgeprägten Hepatotropismus von Ad-5. Wir untersuchten die Beeinflussung der Infektion über den Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor in der für Ad-5 hochpermissiven Hepatomzelllinie HepG2. Hier zeigte sich eine Blockierung der Infektion durch Zugabe steigender Mengen an Adapter wodurch nachgewiesen wurde, dass natürliche Infektionsdeterminanten, wie z.B. in diesem Fall das Fiberprotein, effektiv maskiert werden. Der Hypothese folgend, dass diese Maskierung auch zu einer verringerten Leberinfektion in vivo führen könnte, zeigten Biolumineszenz-messungen eine deutlich geringere Virusbelastung der Leber in Mäusen nach Gabe von adapter-modifiziertem Virus (Abb 2B).

Dies verhinderte effektiv einen Leberschaden wie zum einen makroskopisch (Abb. 2C), zum anderen quantitativ durch den fehlenden Nachweis von Lebertransaminasen im Serum bestätigt wurde (Abb. 2D).

Eine gängige Erfahrung aus klinischen Studien mit onkolytischen Viren ist die enttäuschende Wirkung nach systemischem Einsatz. In einem immun-kompetenten Mausmodell eines PolySia-positiven Lungenadenokarzinoms untersuchten wir den therapeutischen Effekt adapter-modifizierter Adenoviren und die Rolle antitumorale Immunantworten. Die Untersuchung der Tumormasse in den Lungen behandelter Mäuse zeigte, dass wir eine deutliche Tumor-reduktion durch das Adapter-Retargeting erreichen konnten (Abb. 3A), die zu einer signifikanten Lebensverlängerung führte (Abb. 3B). Die ausbleibende Tumorreduktion in immundefizienten Nacktmäusen legte eine Rolle anti-tumorale, adaptiver Immunantworten am Therapieergebnis nahe. Zudem beobachteten wir in Lungenschnitten innerhalb lytischer Tumorbereiche starke Infiltrationen, CD45-positiver Leukozyten. Um den Einfluss tumorgerichteter T-Zellantworten direkt nachweisen zu können, untersuchten wir in diesem Modell CD8 T Zellantworten, die sich spezifisch gegen das Neoepitop Gsta2-Y9H richten, das wir zuvor in der verwendeten Zelllinie durch ‚transcriptomic sequencing‘ identifizieren konnten. Am Beispiel dieser Neoepitop-spezifischen CD8 T Zellantwort zeigte, das Adapter-vermitteltes Retargeting in der Lage ist, antitumorale CD8 T-Zellantworten auszulösen. Die Relevanz solcher CD8 T Zellantworten in ihrer Gesamtheit für die therapeutische Effizienz des Retargeting-Ansatzes wurde durch die CD8-T-Zelldepletion nachgewiesen. Unsere Arbeiten führten zur erfolgreichen Etablierung eines Adapters für die gezielte Infektion PolySia-positiver Tumore. Unsere Studie zeigt erstmalig, das kritische Niveaus an viraler Tumorfektion essentiell sind, um antitumorale T-zellantworten auslösen zu können und unterstützt die Notwendigkeit, effektive Retargetingstrategien für den systemischen Einsatz onkolytischer Viren zu entwickeln.

## Forschungsprojekte

### Molekulare Zielsteuerung onkolytischer Adenoviren für die Therapie solider Tumore

Solide Tumore sind i.a. extrem resistent gegen konventionelle Therapien wie Chemotherapien, Radiotherapie und sogar gegen zielgerichtete, molekulare Therapien. Die Resistenz beruht u.a. auf genetischer Anpassung und auf dem tolerogenen Mikromilieu, das für solide Tumore charakteristisch ist. Onkolytische Viren, die sich gezielt in Tumorzellen verbreiten und diese lysieren können, sind eine vielversprechende innovative Therapieform. Sie zerstören das befallene Tumorgewebe direkt durch Zellyse und Virusverbreitung und darüberhinaus durch die starke Entzündung des Tumorgewebes, die Immuntoleranzmechanismen durchbricht und antitumorale Immunantworten der angeborenen und der erworbenen Immunität auszulöst (1). Insbesondere tumor-gerichteten T-Zellantworten infolge der Kreuzpräsentation von Tumor-antigenen wird eine besondere Rolle für dauerhafte Tumorantworten nach Onkolyse beigemessen. Kürz-

lich konnte in einer klinischen Phase 3 Studie beim fortgeschrittenen Melanom die Wirksamkeit eines onkolytischen Herpesvirus erstmalig nachgewiesen werden (2). Das Melanom ist nicht nur als ein relativ immunogener Tumor sondern auch durch die gute Erreichbarkeit für die Direktapplikation onkolytischer Viren hervorragend geeignet. Eine zukünftige Herausforderung für die onkolytische Virotherapie wird sein, eine ausreichend starke Infektion auch bei Tumorentitäten zu erzielen, bei denen lediglich ein systemische Gabe möglich ist. Hierfür müssen effektive Methoden der molekularen Zielsteuerung des Virus entwickelt werden, um eine kritische Infektion und Entzündung des Tumorgewebes zu gewährleisten. Da die Leber ein bevorzugter Zielort systemischer Virusinfektionen sind, ist eine weitere Anforderung an die molekulare Zielsteuerung, die virale Leberlast zu senken, um eine ernsthafte Leberschädigung als Nebenwirkung zu vermeiden.

In einem Forschungsprojekt in Kollaboration mit der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn (Institut für ‚Zelluläre Chemie‘) haben wir ein bispezifisches Adapterprotein entwickelt, das eine gezielte und effektive Infektion von Tumoren ermöglicht, die auf ihrer Oberfläche eine spezifische Zielstruktur aufweisen, an die das modifizierte onkolytische Virus andocken kann, um Tumorzellen gezielt zu infizieren (Konzept dargestellt in Abb. 1A). Eine solch spezifische Zielstruktur ist die Polysialinsäure (PolySia), zumeist vorliegend als posttranslationale Modifikation des Neuronalen Zelladhäsions-moleküls NCAM (3). Während adulte Körperzellen bis auf wenige Ausnahmen diese Modifikation nicht aufweisen, wird die Expression der Polysialinsäure während der Genese einiger klinisch hochrelevanter Tumore wie z. B. kleinzelliges Lungenkarzinom und Glioblastom, reaktiviert. Das von uns entwickelte bispezifische Adapterprotein umfasst zum einen den extrazellulären Teil des Coxsackie-Adenovirus-Rezeptors für die Bindung des Fiberproteins auf der Hülle eines onkolytischen Adenovirus. Zum anderen versehen wir den Adapter für die hochaffine PolySia-Bindung auf Tumorzellen mit einer sog. single-chain-Fv-Domäne (scFv), die wir der Antigenbindungsdomäne des PolySia-peptidischen Antikörpers mAb735 nachempfunden haben. Hierzu wurden die variablen Teile der leichten und schweren Kette aus der cDNA des mAb735er-Hybridoms isoliert und über einen Gly-Ser-Linker zu einer scFv verknüpft. Die Beeinflussung des adenoviralen Zelltropismus durch diesen Adapter, die Tumoringektion sowie die Leberbelastung wurden anschließend detailliert untersucht. In den Untersuchungen wurde das von uns entwickelte und gut etablierte Telomerase-spezifisch replizierende Adenovirus hTert-Ad eingesetzt, das auf Serotyp 5 basiert (4). Untersuchungen in verschiedenen PolySia-exprimierenden Zellen, die ein unbehandeltes Adenovirus des Serotyps 5 nicht zu infizieren vermag, zeigten, dass die Adaptervorbereitung eine hocheffektive adenovirale Infektion ermöglicht (Abb.1B). Die PolySia-Selektivität wurde durch die fehlende Infektion der PolySia-negativen Mutante CHO-2A10 nachgewiesen. Experimente zur Tumoringektion in vivo zeigten eine deutlich verbesserte Infektion subkutaner, humaner Tumore auf Nacktmäusen nach systemischer Virusgabe über die Schwanzvene (Abb. 1C). Ebenso konnten wir eine deutlich verbesserte Infektion in einem in-situ Modell eines polySia-positiven Lungentumors in syngenen Mäusen demonstrieren (Abb. 1D). Die Direktinfektion der Tumoren, wurde durch Histologie und Fluoreszenzmikroskopie (virus-kodiertes GFP) in Serienschnitten bestätigt (Abb. 1E). Eine zentrale Frage zur systemischen Applikation onkolytischer Adenoviren ist die mögliche Leberschädigung durch den ausgeprägten Hepatotropismus von Ad-5. Wir untersuchten die Beeinflussung der Infektion über den Coxsackie-Adenovirus-Rezeptor in der für Ad-5 hochpermissiven Hepatomzelllinie HepG2. Hier zeigte sich eine Blockierung der Infektion durch Zugabe steigender Mengen an Adapter wodurch nachgewiesen wurde, dass natürliche Infektionsdeterminanten, wie z.B. in diesem Fall das Fiberprotein, effektiv maskiert werden. Der Hypothese folgend, dass diese Maskierung auch zu einer verringerten Leberinfektion in vivo führen könnte, zeigten Biolumineszenz-messungen eine deutlich geringere Virusbelastung der Leber in Mäusen nach Gabe von adapter-modifiziertem Virus (Abb 2B).

Dies verhinderte effektiv einen Leberschaden wie zum einen makroskopisch (Abb. 2C), zum anderen quantitativ durch den fehlenden Nachweis von Lebertransaminasen im Serum bestätigt wurde (Abb. 2D).

Eine gängige Erfahrung aus klinischen Studien mit onkolytischen Viren ist die enttäuschende Wirkung nach systemischem Einsatz. In einem immun-kompetenten Mausmodell eines PolySia-positiven Lungenadenokarzinoms untersuchten

wir den therapeutischen Effekt adapter-modifizierter Adenoviren und die Rolle antitumoraler Immunantworten. Die Untersuchung der Tumorlast in den Lungen behandelter Mäuse zeigte, dass wir eine deutliche Tumor-reduktion durch das Adapter-Retargeting erreichen konnten (Abb. 3A), die zu einer signifikanten Lebensverlängerung führte (Abb. 3B). Die ausbleibende Tumorreduktion in immundefizienten Nacktmäusen legte eine Rolle anti-tumoraler, adaptiver Immunantworten am Therapieergebnis nahe. Zudem beobachteten wir in Lungenschnitten innerhalb lytischer Tumorbereiche starke Infiltrationen, CD45-positiver Leukozyten. Um den Einfluss tumorgerichteter T-Zellantworten direkt nachweisen zu können, untersuchten wir in diesem Modell CD8 T Zellantworten, die sich spezifisch gegen das Neoepitop Gsta2-Y9H richten, das wir zuvor in der verwendeten Zelllinie durch ‚transcriptomic sequencing‘ identifizieren konnten. Am Beispiel dieser Neoepitop-spezifischen CD8 T Zell-antwort zeigte, das Adapter-vermitteltes Retargeting in der Lage ist, antitumorale CD8 T-Zellantworten auszulösen. Die Relevanz solcher CD8 T Zellantworten in ihrer Gesamtheit für die therapeutische Effizienz des Retargeting-Ansatzes wurde durch die CD8-T-Zelldepletion nachgewiesen. Unsere Arbeiten führten zur erfolgreichen Etablierung eines Adapters für die gezielte Infektion PolySia-positiver Tumore. Unsere Studie zeigt erstmalig, das kritische Niveaus an viraler Tumorerkrankung essentiell sind, um antitumorale T-zellantworten auslösen zu können und unterstützt die Notwendigkeit, effektive Retargetingstrategien für den systemischen Einsatz onkolytischer Viren zu entwickeln.

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.); Kooperationspartner: keine

## Weitere Forschungsprojekte

### **Teilprojekt A05: Blockade Ko-regulatorischer Signalwege bei chronisch-viraler Hepatitis und die Effekte auf das T-Zellrezeptorrepertoire: Bedeutung für therapeutische Strategien und Heterologe Immunität**

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), (SFB 900/2)

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

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01 KI 100 8C

### **TTU 05.802 "Establishment of biomarkers for achieving clinical cure of chronic hepatitis CB: HBsAg/anti HBs seroconversion"**

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

### **Host and viral factors in acute hepatitis C, Project C**

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

### **Teilprojekt B2: Die Rolle von regulatorischen T-Zellen und alloreaktiven virus-spezifischen DC8+ T-Zellen in lebertransplantierten Patienten**

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



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

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

**Quantitatives HBsAg im natürlichen Verlauf der chronischen Hepatitis B**

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

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

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

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

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

**Esoteric and Speciality Lab Services - CW90498**

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Roche Products Limited

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

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

**Cell death mechanisms in inflammatory liver diseases**

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Falk, Christine (Prof. Dr.), Institut für Transplantationsimmunologie, MHH; Thum, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01FP09104B

**ER stress and mTOR signaling pathways as novel regulators of drug induced lipotoxicity**

■ Projektleitung: Bantel, Heike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Shibolet, Oren (Prof. Dr.), Dept. of Gastroenterology and Hepatology, University of Tel-Aviv, Isreal; Förderung: German-Israeli Foundation (GIF) for Scientific Research and Development, Förderkennzeichen No.I-74-201.6-2012

**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

**Therapie von orthotopen Cholangiozellulären Karzinomen mit Hilfe von costimulation-assistierten CD8 T-Zell Vakzinen**

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, Projekt 111150

**Leberstammzellen aus Patientenproben**

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

**PHH Core Facility**

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

### **Translational Hepatology and Stem Cell Biology**

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schöler, Hans R. (Prof. Dr.), MPI für molekulare Biomedizin, Münster; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG; EXC62/2)

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

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie; Schambach, Axel (Prof. Dr.), Institut für Experimentelle Hämatologie; Ott, Michael (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie; Bals, Robert (Prof. Dr.), Uniklinik Homburg/Saar; Mall, Marcus (Prof. Dr.), Uniklinik Heidelberg; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01GM1110A

### **MicroRNAs in der Leberregeneration**

■ Projektleitung: Sharma, Amar Deep (PhD); Kooperationspartner: Cantz, Tobias (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie; Ott, Michael (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie; Krüger, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Immunologie; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH, SH 640/1-1; Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Förderkennzeichen 01GP1007c

### **MikroRNAs in der Leberfibrose**

■ Projektleitung: Sharma, Amar Deep (PhD); Kooperationspartner: Cantz, Tobias (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie; Ott, Michael (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie; Förderung: Gilead Science Inc.

### **Darstellung der schrittweisen Leukämogenese mit Hilfe induzierter pluripotenter Stammzellen**

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Klusmann, Jan-Henning (Dr.), Klinik für Pädiatrische Hämatologie; Förderung: José Carreras Leukämie-Stiftung (DJCLS R 13/09)

### **Induzierte Totipotenz: zur normative Verwendung des entwicklungsbiologischen Terminus**

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Heineman, Thomas (Prof. Dr.), PTH Vallendar; Dederer, Hans-Georg (Prof. Dr.), Universität Passau

### **Graft-specific tolerance after transplantation**

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

### **Identification, isolation and molecular characterization of immunomodulatory cells**

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Kooperationspartner: SFB738; Förderung: DFG, SFB 738, Z1

### **Protocol biopsy program after kidney, liver and lung transplantation for the CRC738**

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

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

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

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

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

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

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

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

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Kubicka, Stefan (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen KU1213/6-1

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

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

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

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

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

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

**Etablierung eines Testsystems zur Entwicklung bispezifischer Kopplungsproteine zur Bindung antiviraler Antikörper gegen das Pankreaskarzinom**

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

**Untersuchungen zum Einfluss des Tumormikromilieus im Rahmen neoadjuvanter Therapien mit Gemcitabine und onkolytischen Viren bei resezierbaren transgenen hepatobiliären Tumoren**

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Gürlevik, Engin (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ‚Eigene Stelle‘, Förderkennzeichen GÜ 1508/1-1

**Viral infections as postoperative therapy approach for metastatic pancreatic adenocarcinoma**

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.), Gürlevik, Engin; Förderung: Nachwuchsförderprogramm der Jungen Akademie der MHH

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

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

**Genherapie angeborener metabolischer Lebererkrankungen durch gezielte Genmodifikation**

■ Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Kooperationspartner: Professor E. Charpentier, HZI, MHH; Professor A. Schambach, MHH; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Ot 131/6-1

**Analyse von MicroRNAs als therapeutische Zielstrukturen beim hepatozellulären Karzinom**

■ Projektleitung: Balakrishnan, Asha (Dr.), Ott, Michael (PD Dr.); Kooperationspartner: Dr. AD Sharma; Förderung: Deutsche Krebshilfe Förderkennzeichen 111147

### **Klinische Entwicklung eines Leberzelltransplantats**

■ Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Kooperationspartner: Multiple nationale und internationale Kooperationspartner; Förderung: Industrie

### **Hepatic cell transplantation and genetic manipulation, REBIRTH Unit 3.3**

■ Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Kooperationspartner: Multiple nationale und internationale Kooperationspartner, REBIRTH - Arbeitsgruppen; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

### **Large animal models, REBIRTH Unit 9.1**

■ Projektleitung: Ott, Michael (PD Dr.); Kooperationspartner: Multiple nationale und internationale Kooperationspartner, REBIRTH - Arbeitsgruppen; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

### **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 (PD Dr.); Kooperationspartner: Jehle, Gernot, Schallware, D-13125 Berlin; Förderung: Schallware

### **Quantitative Analyse der Phasen der Echokonstrastsonographie**

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

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

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

### **Histogrammbasierte statistische Bildanalyse (ASQ) zur Diagnose von Lebererkrankungen.**

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (PD Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Karlas, Thomas (Dr.), Keim, Volker (Prof. Dr.) Universitätsklinik Leipzig; Förderung: Toshiba Medical Systems

### **Einfluss der Leberelastographie als Prognoseparameter bei Patienten mit LVAD/BVAD**

■ Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.); Kooperationspartner: Potthoff, Andrej (PD Dr.), Schmitto, Jan (PD Dr. [HTG-Chirurgie, Medizinische Hochschule Hannover])

### **Effektivität der perkutanen ultraschall-gesteuerten Sklerosierungstherapie bei Patienten mit symptomatischen Leberzysten**

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (PD Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wijnands, Titus (Dr.), Drenth, Jost (Prof. Dr.) Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Centre, P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands

### **Untersuchung der Leberfestigkeit mittels quantitativer eindimensionaler dynamischer transienter Elastographie (ARFI) bei Patienten vor und nach transjugulärer portosystemischer Shunt-Anlage (TIPS)**

■ Projektleitung: Potthoff, Andrej (PD Dr.), Gebel, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rodt, Thomas (PD Dr.), Institut für Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover

**Physiologische Funktion und pathophysiologische Relevanz des Anionentransportproteins Slc26a9 im Bronchialepithel und im Darm**

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Kennzeichen SE460/19-1

**ECM Komponenten als Regulatoren der pH-abhängigen Invasion von Melanomzellen**

■ Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Stock, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, Kennzeichen 111262

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

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

**Bedeutung der Immunsystems für die Leberregeneration**

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

**Molekulare Mechanismen der Gallenwegsregeneration**

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

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

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

**Teilprojekt B2: Die Rolle von regulatorischen T-Zellen und alloreaktiven virus-spezifischen DC8+ T-Zellen in lebertransplantierten Patienten**

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

**Teilprojekt A05: Blockade Ko-regulatorischer Signalwege bei chronisch-viraler Hepatitis und die Effekte auf das T-Zellrezeptorrepertoire: Bedeutung für therapeutische Strategien und Heterologe Immunität**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft(DFG), Förderkennzeichen SFB 900/2

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

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

**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)

**CORE\_2: Prevention and treatment of hepatitis virus infections in liver transplant recipients**

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

**Multicenter HCV LLV Evaluation II**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Abbott GmbH & Co. KG

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

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

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

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

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

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

**Studie zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Enzygnost Anti-HCV 4.0**

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

**ExPECT Studie: GT2-HCV-254**

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

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

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

**GWAS - Analyse Hepatitis Delta**

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

**Häufigkeit von Hepatitis E Virus-Infektionen bei schwangeren Frauen in Brasilien**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: DZIF über die Deutsche Leberstiftung

**Evaluation of HCV Ag Testing im Kontext neue Interferon-freier Therapien der Hepatitis C**

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

**Evaluation of low HCV viremia during IFN-free antiviral therapy of chronic hepatitis**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Maasoumy, Benjamin (Dr.); Förderung: Abbott Molecular

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

■ Projektleitung: Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Yevsa, Tetyana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, und Zell- und Gentherapie, TWINCORE, Hannover, Deutschland; Zender, Lars (Prof. Dr. med.), Leiter der Sektion für Translationale

Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland; Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für medizinische Mikrobiologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg und Leiterin der AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland; Gereke, Marcus (Dr. rer. nat.), AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland; Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), Leiter der AG „Genomanalytik“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland; Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung, Antragsnummer 2013.107.1

### **Development of *Listeria monocytogenes*-based vaccines for the prevention and treatment of oncogene- and HBV/HCV-driven hepatocellular carcinoma**

■ Projektleitung: Yevsa, Tetyana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für medizinische Mikrobiologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg und Leiterin der AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland; Gereke, Marcus (Dr. rer. nat.), AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland; Portnoy, Daniel A. (Prof. Dr. rer. nat.) Head of Department of Molecular and Cell Biology / School of Public Health, University of California, Berkeley, California, USA; Zender, Lars (Prof. Dr.), Leiter der Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland; Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.), TWINCORE, Hannover, Deutschland; Longerich, Thomas (Prof. Dr.), Allgemeine Pathologie, Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland; Ott, Michael (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, und Zell- und Gentherapie, TWINCORE, Hannover, Deutschland; Balakrishnan, Asha (Dr. rer. nat.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, und Zell- und Gentherapie, TWINCORE, Hannover, Deutschland; Gürlevik, Engin (Dr. rer. nat.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; Förderung: Nachwuchsprogramm „Junge Akademie MHH“

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

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

### Beobachtungsstudie zur Insulintherapie unter parenteraler Ernährung

■ Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.), Lenzen, Henrike (Dr.); Kooperationspartner: Klinik für Unfallchirurgie, Wilhelmi Michaela, Dr. med.; Förderung: Firma Braun Melsungen AG

### An open prospective non randomized non interventional comparative pilot study investigating the effect of supportive parenteral nutrition in liver transplantation candidates with liver cirrhosis

■ Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.); Förderung: Firma Baxter

### Transition von Patienten mit Ösophagusatresie oder anorektaler Fehlbildung

■ Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.); Kooperationspartner: Klinik Kinderchirurgie, Dingemann, Jens (PD Dr.); Förderung: Firma Braun Travacare

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

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD Dr. med.); Kooperationspartner: von Hahn, Thomas (PD. Dr. med.) Molekularbiologie, Protzer, Ulrike (Prof. Dr.), TU München; Kaiser, R. (Prof. Dr.), Universität Köln; Förderung: DZIF

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

■ Projektleitung: Ciesek Sandra (PD Dr.); Förderung: DZIF, Maternity Leave Stipendium

### Einfluss von wirtsseitigen Varianten im SCARB1 Gen und in SR-BI Liganden auf die Entwicklung und Aufrechterhaltung der chronischen Hepatitis C

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD Dr.); Kooperationspartner: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie; Förderung: DFG, SFB900, TP C07

### Originalpublikationen

Alten TA, Negr AA, Voigtländer T, Jaekel E, Lehner F, Brauner C, Wedemeyer H, Manns MP, Lankisch TO. Safety and performance of liver biopsies in liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2014;28(5):585-589

Arends P, Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Carey I, Brown A, Fasano M, Mutimer D, Deterding K, Reijnders JG, Oo Y, Petersen J, van Bommel F, de Knegt RJ, Santantonio T, Berg T, Welzel TM, Wedemeyer H, Buti M, Pradat P, Zoulim F, Hansen B, Janssen HL, for the VIRGIL Surveillance Study Group. Entecavir treatment does not eliminate the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: limited role for risk scores in Caucasians. *Gut* 2014;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307023

Attia D, Pischke S, Negr AA, Rifai K, Manns MP, Gebel MJ, Lankisch TO, Potthoff A. Changes in liver stiffness using acoustic radiation force impulse imaging in patients with obstructive cholestasis and cholangitis. *Dig Liver Dis* 2014;46(7):625-631

Bantel H, John K, Schulze-Osthoff K. Robust detection of liver steatosis and staging of NAFLD by an improved ELISA for serum cytokeratin-18 fragments. *Am J Gastroenterol* 2014;109(1):140-141

Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014;DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.047

Bektas H, Yeyrek C, Kleine M, Vondran FW, Timrott K, Schweitzer N,

Vogel A, Jager MD, Schrem H, Klempnauer J, Kousoulas L. Surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe: a single center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22(2):131-137

Berglin L, Bergquist A, Johansson H, Glaumann H, Jorns C, Lunemann S, Wedemeyer H, Ellis EC, Björkström NK. In situ characterization of intrahepatic non-parenchymal cells in PSC reveals phenotypic patterns associated with disease severity. *PLoS One* 2014;9(8):e105375

Berneman-Zeitouni D, Molakandov K, Elgart M, Mor E, Feroni A, Dominguez MR, Kerr-Conte J, Ott M, Meivar-Levy I, Ferber S. The temporal and hierarchical control of transcription factors-induced liver to pancreas transdifferentiation. *PLoS One* 2014;9(2):e87812

Bernhardt M, Pflugrad H, Goldbecker A, Barg-Hock H, Knitsch W, Klempnauer J, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K, Tryc AB. Central Nervous System Complications After Liver Transplantation: Common but Mostly Transient Phenomena. *Liver Transpl* 2015;21(2):224-232

Bohne F, Londono MC, Benitez C, Miquel R, Martinez-Llordella M, Russo C, Ortiz C, Bonaccorsi-Riani E, Brander C, Bauer T, Protzer U, Jaekel E, Taubert R, Forns X, Navasa M, Berenguer M, Rimola A, Lozano JJ, Sanchez-Fueyo A. HCV-induced immune responses influence the development of operational tolerance after liver transplantation in humans. *Sci Transl Med* 2014;6(242):242ra81



- Brauner C, Lankisch TO, Fytill P, Jaroszewicz J, Lehner F, Barg-Hock H, Klempnauer J, Jaeckel E, Manns MP, Wedemeyer H, Negm AA. Clinical value and safety of liver biopsies in patients transplanted for hepatitis C virus-related end-stage liver disease. *Transpl Infect Dis* 2014;16(6):958-967
- Breunig C, Mueller BJ, Umansky L, Wahl K, Hoffmann K, Lehner F, Manns MP, Bantel H, Falk CS. BRaf and MEK inhibitors differentially regulate cell fate and microenvironment in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(9):2410-2423
- Brinkhoff B, Wirth TC. Of microspheres and microbes: A double-hit strategy for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology* 2014;3:e27873
- Bruggmann P, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, Roudot-Thoraval F, Marinho RT, Sherman M, Ryder SD, Sperl J, Akarca U, Balik I, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Buti M, Calinas F, Calleja JL, Cheinquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HS, Cornberg M, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, Duberg AS, El-Sayed MH, Ergor G, Esmat G, Estes C, Falconer K, Felix J, Ferraz ML, Ferreira PR, Frankova S, Garcia-Samaniego J, Gerstoft J, Giria JA, Goncalves FL Jr, Gower E, Gschwantler M, Guimaraes Pessoa M, Mezode C, Hofer H, Husa P, Idilman R, Kaberg M, Kaita KD, Kautz A, Kaymakoglu S, Krajden M, Krarup H, Laleman W, Lavanchy D, Lazaro P, Marotta P, Mauss S, Mendes Correa MC, Mullhaupt B, Myers RP, Negro F, Nemecek V, Ormeci N, Parkes J, Peltekian KM, Ramji A, Razavi H, Reis N, Roberts SK, Rosenberg WM, Sarmento-Castro R, Sarrazin C, Semela D, Shiha GE, Sievert W, Starkel P, Stauber RE, Thompson AJ, Urbanek P, van Thiel I, Van Vlierberghe H, Vandijck D, Vogel W, Waked I, Wedemeyer H, Weis N, Wiegand J, Yosry A, Zekry A, Van Damme P, Aleman S, Hindman SJ. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat* 2014;21(Suppl. 1):5-33
- Bruns F, Bremer M, Dettmer A, Janssen S. Low-dose splenic irradiation in symptomatic congestive splenomegaly: report of five cases with literature data. *Radiat Oncol* 2014;9:86-717X-9-86
- Calle Serrano B, Grosshennig A, Homs M, Heidrich B, Erhardt A, Deterding K, Jaroszewicz J, Bremer B, Koch A, Cornberg M, Manns MP, Buti M, Wedemeyer H. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat* 2014;21(11):e154-63
- Canbay A, Feldstein A, Kronenberger B, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Zytokeratin-18 als Marker zur nichtinvasiven Diagnostik und Prognose akuter und chronischer Lebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2014;52(3):290-295
- Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown RS Jr, Curry MP, Kwo PY, Fontana RJ, Gilroy R, Teperman L, Muir AJ, McHutchison JG, Symonds WT, Brainard D, Kirby B, Dvory-Sobol H, Denning J, Arterburn S, Samuel D, Forns X, Terrault NA. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148(1):108-117
- Cloherty G, Cohen D, Sarrazin C, Wedemeyer H, Chevaliez S, Herman C, Bernstein B, Pawlotsky JM. HCV RNA assay sensitivity impacts the management of patients treated with direct-acting antivirals. *Antivir Ther* 2014;DOI: 10.3851/IMP2810
- Colombo M, Strasser S, Moreno C, Abrao Ferreira P, Urbanek P, Fernandez I, Abdurakmonov D, Streinu-Cercel A, Verheyen A, Iraqi W, DeMasi R, Hill A, Lonjon-Domanec I, Wedemeyer H. Sustained virological response with telaprevir in 1078 patients with advanced hepatitis C: The international telaprevir access program. *J Hepatol* 2014;61(5):976-983
- Cornberg M, Höner Zu Siederdisen C. HBsAg seroclearance with NUCs: rare but important. *Gut* 2014;63(8):1208-1209
- Cornberg M, Höner zu Siederdisen C, Maasoumy B, Manns MP. Neue direkt antivirale Medikamente zur Behandlung der chronischen Hepatitis C 2014. *Internist (Berl)* 2014;55(4):390-400
- Damm K, Vogel A, Prenzler A. Preferences of colorectal cancer patients for treatment and decision-making: a systematic literature review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2014;23(6):762-772
- De Ponti A, Wiechert L, Stojanovic A, Longerich T, Marhenke S, Hogg N, Vogel A, Cerwenka A, Schirmacher P, Hess J, Angel P. Chronic liver inflammation and hepatocellular carcinogenesis are independent of S100A9. *Int J Cancer* 2014;DOI: 10.1002/ijc.29282
- Debing Y, Gisa A, Dallmeier K, Pischke S, Bremer B, Manns M, Wedemeyer H, Suneetha PV, Neyts J. A mutation in the hepatitis e virus RNA polymerase promotes its replication and associates with ribavirin treatment failure in organ transplant recipients. *Gastroenterology* 2014;147(5):1008-1011.e7
- Di Bisceglie AM, Janczewska-Kazek E, Habersetzer F, Mazur W, Stanciu C, Carreno V, Tanasescu C, Flisiak R, Romero-Gomez M, Fich A, Bataille V, Toh ML, Hennequi M, Zerr P, Honnet G, Inchauspe G, Agathon D, Limacher JM, Wedemeyer H. Efficacy of immunotherapy with TG4040, peg-interferon, and ribavirin in a Phase 2 study of patients with chronic HCV infection. *Gastroenterology* 2014;147(1):119-131.e3
- Doerrbecker J, Friesland M, Riebesehl N, Ginkel C, Behrendt P, Brown RJ, Ciesek S, Wedemeyer H, Sarrazin C, Kaderali L, Pietschmann T, Steinmann E. Incorporation of primary patient-derived glycoproteins into authentic infectious hepatitis C virus particles. *Hepatology* 2014;60(2):508-520
- Duppach J, Francois S, Joedicke JJ, Dittmer U, Kraft AR. Expanded regulatory T cells in chronically friend retrovirus-infected mice suppress immunity to a murine cytomegalovirus superinfection. *J Virol* 2014;88(23):13892-13896
- Eggert T, Medina-Echeverez J, Kapanadze T, Kruhlik MJ, Korangy F, Greten TF. Tumor induced hepatic myeloid derived suppressor cells can cause moderate liver damage. *PLoS One* 2014;9(11):e112717
- Ernst D, Greer M, Akmatova R, Pischke S, Wedemeyer H, Heiken H, Tillmann HL, Schmidt RE, Stoll M. Impact of GB virus C viraemia on clinical outcome in HIV-1-infected patients: a 20-year follow-up study. *HIV Med* 2014;15(4):245-250
- Fickert P, Pollheimer MJ, Beuers U, Lackner C, Hirschfield G,

- Housset C, Keitel V, Schramm C, Marschall HU, Karlsen TH, Melum E, Kaser A, Eksteen B, Strazzabosco M, Manns M, Trauner M, International PSC Study Group (IPSCSG). Characterization of animal models for primary sclerosing cholangitis (PSC). *J Hepatol* 2014;60(6):1290-1303
- Frontzek F, Nitzlaff S, Horstmann M, Schwab A, Stock C. Functional interdependence of NHE1 and merlin in human melanoma cells. *Biochem Cell Biol* 2014;92(6):530-540
- Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahlmann F, Pohlmann S, Vondran FW, David S, Manns MP, Ciesek S, von Hahn T. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(8):2123-2131
- Gronert Alvarez A, Fytilli P, Suneetha P, Kraft AR, Brauner C, Schlue J, Krech T, Lehner F, Meyer-Heithuis C, Jackel E, Klempnauer J, Manns MM, Cornberg M, Wedemeyer H. Comprehensive phenotyping of regulatory T cells after liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21(3):381-395
- Guseva D, Holst K, Kaune B, Meier M, Keubler L, Glage S, Buettner M, Bleich A, Pabst O, Bachmann O, Ponimaskin EG. Serotonin 5-HT7 receptor is critically involved in acute and chronic inflammation of the gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(9):1516-1529
- Hadem J, Hafer C, Schneider AS, Wiesner O, Beutel G, Fuehner T, Welte T, Hoepfer MM, Kielstein JT. Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single-centre study of 23 patients. *BMC Anesthesiol* 2014;14:24-2253-14-24
- Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Noyan F, Sievers M, Dywicki J, Schlue J, Falk CS, Lundgren BA, Scott HS, Pich A, Anderson MS, Manns MP, Jaeckel E. Autoimmune hepatitis in a murine APS-1 model is directed against multiple autoantigens. *Hepatology* 2014;
- Heidrich B, Cetindere A, Beyaz M, Stahmeyer JT, Basaran MM, Brayns B, Raupach R, Bremer B, Manns MP, Wedemeyer H, Bastürk M. High prevalence of hepatitis markers in immigrant populations: a prospective screening approach in a real-world setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(10):1090-1097
- Heidrich B, Pischke S, Helfritz FA, Mederacke I, Kirschner J, Schneider J, Raupach R, Jäckel E, Barg-Hock H, Lehner F, Klempnauer J, von Hahn T, Cornberg M, Manns MP, Ciesek S, Wedemeyer H. Hepatitis C virus core antigen testing in liver and kidney transplant recipients. *J Viral Hepat* 2014;21(11):769-779
- Heidrich B, Wiegand SB, Buggisch P, Hinrichsen H, Link R, Möller B, Böker KH, Teuber G, Klinker H, Zehnter E, Naumann U, Busch HW, Maasoumy B, Baum U, Hardtke S, Manns MP, Wedemeyer H, Petersen J, Cornberg M, HepNet Study Group. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C genotypes 2 and 3 with pegylated interferon alpha and ribavirin in a real world setting: relevance for the new era of DAA. *PLoS One* 2014;9(10):e108751
- Heidrich B, Yurdaydin C, Kabacam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, Dalekos GN, Erhardt A, Tabak F, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Cornberg M, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H, HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology* 2014;60(1):87-97
- Höner Zu Siederdissen C, Cornberg M. Neue Interferon-freie Therapien für Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(47):2411-2414
- Horwitz E, Stein I, Andreozzi M, Nemeth J, Shoham A, Pappo O, Schweitzer N, Tornillo L, Kanarek N, Quagliata L, Zreik F, Porat RM, Finkelstein R, Reuter H, Koschny R, Ganten T, Mogler C, Shibolet O, Hess J, Breuhahn K, Grunewald M, Schirmacher P, Vogel A, Terracciano L, Angel P, Ben-Neriah Y, Pikarsky E. Human and mouse VEGFA-amplified hepatocellular carcinomas are highly sensitive to sorafenib treatment. *Cancer Discov* 2014;4(6):730-743
- Jedicke N, Struever N, Aggrawal N, Welte T, Manns MP, Malek NP, Zender L, Janciauskiene S, Wuestefeld T. Alpha-1-Antitrypsin Inhibits Acute Liver Failure in Mice. *Hepatology* 2014;59(6):2299-2308
- John K, Hadem J, Krech T, Wahl K, Manns MP, Dooley S, Batkai S, Thum T, Schulze-Osthoff K, Bantel H. MicroRNAs play a role in spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology* 2014;60(4):1346-1355
- Kamiya K, Michel V, Giraudet F, Riederer B, Foucher I, Papal S, Perfettini I, Le Gal S, Verpy E, Xia W, Seidler U, Georgescu MM, Avan P, El-Amraoui A, Petit C. An unusually powerful mode of low-frequency sound interference due to defective hair bundles of the auditory outer hair cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(25):9307-9312
- Katsirntaki K, Mauritz C, Olmer R, Schmeckeber S, Sgodda M, Puppe V, Eggenschwiler R, Duerr J, Schubert SC, Schmiel A, Ochs M, Cantz T, Salwig I, Szibor M, Braun T, Rathert C, Martens A, Mall MA, Martin U. Bronchoalveolar Sublineage Specification of Pluripotent Stem Cells: Effect of Dexamethasone Plus cAMP-Elevating Agents and Keratinocyte Growth Factor. *Tissue Eng Part A* 2015;21(3-4):669-682
- Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, Manns MP, Kubicka S, Vogel A. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. *Oncologist* 2014;19(11):1156-1168
- Kirstein MM, Vogel A. The pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis* 2014;32(5):545-553
- Kleine M, Riemer M, Krech T, DeTemple D, Jäger MD, Lehner F, Manns MP, Klempnauer J, Borlak J, Bektas H, Vondran FW. Explanted diseased livers - a possible source of metabolic competent primary human hepatocytes. *PLoS One* 2014;9(7):e101386
- Klose J, Klose MA, Metz C, Lehner F, Manns MP, Klempnauer J, Hoppe N, Schrem H, Kaltenborn A. Outcome stagnation of liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Model for End-Stage Liver Disease era. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399(8):1021-1029
- Kuehle J, Turan S, Cantz T, Hoffmann D, Suerth JD, Maetzig T,

- Zychlinski D, Klein C, Steinemann D, Baum C, Bode J, Schambach A. Modified lentiviral LTRs allow Flp recombinase-mediated cassette exchange and in vivo tracing of „factor-free“ induced pluripotent stem cells. *Mol Ther* 2014;22(5):919-928
- Lankisch TO. Endoskopische oder chirurgische Zystogastrotomie bei Pankreaspseudozysten: Jetzt endlich eine klare Antwort auf eine alte Frage? *Z Gastroenterol* 2014;52(8):841-842
- Lankisch TO, Voigtländer T, Manns MP, Holzmann A, Dangwal S, Thum T. MicroRNAs in the bile of patients with biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20(6):673-678
- Lenz P, Eckelskemper F, Erichsen T, Lankisch T, Dechene A, Lubritz G, Lenze F, Beyna T, Ullerich H, Schmedt A, Domagk D. Prospective observational multicenter study to define a diagnostic algorithm for biliary candidiasis. *World J Gastroenterol* 2014;20(34):12260-12268
- Lettmann KA, Hardtke-Wolenski M. The importance of liver microcirculation in promoting autoimmune hepatitis via maintaining an inflammatory cytokine milieu—a mathematical model study. *J Theor Biol* 2014;348:33-46
- Liu X, Li T, Riederer B, Lenzen H, Ludolph L, Yeruva S, Tuo B, Soleimani M, Seidler U. Loss of Slc26a9 anion transporter alters intestinal electrolyte and HCO transport and reduces survival in CFTR-deficient mice. *Pflugers Arch* 2014;DOI: 10.1007/s00424-014-1543-x
- Lobaina Y, Hardtke S, Wedemeyer H, Aguilar JC, Schlaphoff V. In vitro stimulation with HBV therapeutic vaccine candidate Nasvac activates B and T cells from chronic hepatitis B patients and healthy donors. *Mol Immunol* 2015;63(2):320-327
- Lüdemann J, Milek K, Wilhelm B, Segner A, Jaeckel E. Tageszeitlich flexible Gabe von Insulin degludec bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder Typ-2-Diabetes. *MMW Fortschr Med* 2014;156(Suppl. 3):89-97
- Lukasz A, Hoffmeister B, Graf B, Wölk B, Noecker K, Bode-Böger SM, Hadem J, Pischke S, Kielstein JT. Association of angiopoietin-2 and dimethylarginines with complicated course in patients with leptospirosis. *PLoS One* 2014;9(1):e87490
- Lunemann S, Malone DF, Grabowski J, Port K, Beziat V, Bremer B, Malmberg KJ, Manns MP, Sandberg JK, Cornberg M, Ljunggren HG, Wedemeyer H, Bjorkstrom NK. Effects of HDV infection and pegylated interferon alpha treatment on the natural killer cell compartment in chronically infected individuals. *Gut* 2015;64(3):469-482
- Maan R, van der Meer AJ, Hansen BE, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Zangneh HF, Lammert F, Manns MP, Zeuzem S, Janssen HL, de Knegt RJ, Veldt BJ. Effect of thrombocytopenia on treatment tolerability and outcome in patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2014;61(3):482-491
- Maasoumy B, Bremer B, Raupach R, Lehmann P, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. How to interpret borderline HCV antibody test results: a comparative study investigating four different anti-HCV assays. *Viral Immunol* 2014;27(1):7-13
- Maasoumy B, Hunyady B, Calvaruso V, Makara M, Vermehren J, Haragh A, Susser S, Bremer B, Cloherty G, Manns MP, Craxi A, Wedemeyer H, Sarrazin C. Performance of Two HCV RNA Assays during Protease Inhibitor-Based Triple Therapy in Patients with Advanced Liver Fibrosis and Cirrhosis. *PLoS One* 2014;9(11):e110857
- Maasoumy B, Port K, Deterding K, Honer Zu Siederdisen C, Markova AA, Rogalska-Taranta M, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Limited effectiveness and safety profile of protease inhibitor-based triple therapy against chronic hepatitis C in a real-world cohort with a high proportion of advanced liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(8):836-845
- Maasoumy B, Wedemeyer H. Commentary: detection of low level viraemia in telaprevir-based triple therapy for hepatitis C virus - authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(5):544-545
- Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, Janczewska E, Villamil F, Scott J, Peeters M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, De La Rosa G, Kalmeijer R, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9941):414-426
- Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, Chang TT, Everson GT, Heo J, Gerken G, Yoffe B, Towner WJ, Bourliere M, Metivier S, Chu CJ, Sievert W, Bronowicki JP, Thabut D, Lee YJ, Kao JH, McPhee F, Kopit J, Mendez P, Linaberry M, Hughes E, Noviello S, HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384(9954):1597-1605
- Manns MP, Fried MW, Zeuzem S, Jacobson IM, Forns X, Poordad F, Peeters M, Fu M, Lenz O, Ouwerkerk-Mahadevan S, Jessner W, Scott JA, Kalmeijer R, De La Rosa G, Sinha R, Beumont-Mauviel M. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: pooled safety analysis from Phase IIb and III studies. *J Viral Hepat* 2015;22(4):366-375
- Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, Bruno S, Shibolet O, Baruch Y, Marcellin P, Caro L, Howe AY, Fandozzi C, Gress J, Gilbert CL, Shaw PM, Cooreman MP, Robertson MN, Hwang P, Dutko FJ, Wahl J, Mobashery N. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;147(2):366
- Marcellin P, Grotzinger K, Theodore D, Demuth D, Manns M, Banares Canizares R, Pike J, Forssen UM. Severity of liver disease among chronic hepatitis C patients: an observational study of 4594 patients in 5 EU countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(2):364-371
- Marcellin P, Wursthorn K, Wedemeyer H, Chuang WL, Lau G, Avila C, Peng CY, Gane E, Lim SG, Fainboim H, Foster GR, Safadi R, Rizzetto M, Manns M, Bao W, Trylesinski A, Naoumov N. Telbivudine plus pegylated interferon alfa-2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy. *J Hepatol* 2015;62(1):41-47

- Markova AA, Mihm U, Schlaphoff V, Lunemann S, Filmann N, Bremer B, Berg T, Sarrazin C, Zeuzem S, Manns MP, Cornberg M, Herrmann E, Wedemeyer H. PEG-IFN alpha but not ribavirin alters NK cell phenotype and function in patients with chronic Hepatitis C. *PLoS One* 2014;9(4):e94512
- Maroz A, Stachorski L, Emmrich S, Reinhardt K, Xu J, Shao Z, Käbler S, Dertmann T, Hitzler J, Roberts I, Vyas P, Juban G, Hennig C, Hansen G, Li Z, Orkin S, Reinhardt D, Klusmann JH. GATA1s induces hyperproliferation of eosinophil precursors in Down syndrome transient leukemia. *Leukemia* 2014;28(6):1259-1270
- May O, Yu H, Riederer B, Manns MP, Seidler U, Bachmann O. Short-term regulation of murine colonic NBCE1-B (electrogenic Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cotransporter) membrane expression and activity by protein kinase C. *PLoS One* 2014;9(3):e92275
- Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra N, de Baulny H, van Spronsen F, Zeman J, de Laet C, Spiekerkoetter U, Thimm E, Maiorana A, Dionisi-Vici C, Moeslinger D, Brunner-Krainz M, Lotz-Havla A, Cocho de Juan J, Couce Pico M, Santer R, Scholl-Bürgi S, Mandel H, Bliksrud Y, Freisinger P, Aldamiz-Echevarria L, Hochuli M, Gautschi M, Endig J, Jordan J, McKiernan P, Ernst S, Morlot S, Vogel A, Sander J, Das A. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):107
- Medina-Echeverez J, Haile LA, Zhao F, Gamrekelashvili J, Ma C, Me-tais JY, Dunbar CE, Kapoor V, Manns MP, Korangy F, Greten TF. IFN-gamma regulates survival and function of tumor-induced CD11b+ Gr-1high myeloid derived suppressor cells by modulating the anti-apoptotic molecule Bcl2a1. *Eur J Immunol* 2014;44(8):2457-2467
- Möbus S, Yang D, Yuan Q, Lüdtke TH, Balakrishnan A, Sgodda M, Rani B, Kispert A, Arauzo-Bravo MJ, Vogel A, Manns MP, Ott M, Cantz T, Sharma AD. MicroRNA-199a-5p inhibition enhances the liver repopulation ability of human embryonic stem cell-derived hepatic cells. *J Hepatol* 2015;62(1):101-110
- Noyan F, Lee YS, Zimmermann K, Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Warnecke G, Knoefel AK, Schulde E, Olek S, Manns MP, Jaeckel E. Isolation of human antigen-specific regulatory T cells with high suppressive function. *Eur J Immunol* 2014;44(9):2592-2602
- Noyan F, Lieke T, Taubert R, Sievers M, Dywicky J, Hapke M, Falk CS, Manns MP, Jaeckel E, Hardtke-Wolenski M. Naive tumour-specific CD4<sup>+</sup> T cells were efficiently primed in acute lymphoblastic leukaemia. *Scand J Immunol* 2014;80(3):161-168
- Palagani V, Bozko P, El Khatib M, Belahmer H, Giese N, Sipos B, Malek NP, Plentz RR. Combined inhibition of Notch and JAK/STAT is superior to monotherapies and impairs pancreatic cancer progression. *Carcinogenesis* 2014;35(4):859-866
- Papathodoridis GV, Tsochatzis E, Hardtke S, Wedemeyer H. Barriers to care and treatment for patients with chronic viral hepatitis in Europe: a systematic review. *Liver Int* 2014;34(10):1452-1463
- Park J, Kwak JO, Riederer B, Seidler U, Cole SP, Lee HJ, Lee MG. Na(+)/H(+) exchanger regulatory factor 3 is critical for multidrug resistance protein 4-mediated drug efflux in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(4):726-736
- Pflugrad H, Bronzlik P, Raab P, Tryc AB, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg CP, Ding X, Lanfermann H, Weissenborn K. Cerebral white matter lesions in patients with liver cirrhosis - causative for hepatic encephalopathy or bystanders? *Liver Int* 2014;DOI: 10.1111/liv.12771
- Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, Wiegand SB, Taubert R, Schlue J, Wursthorn K, Bantel H, Raupach R, Bremer B, Zacher BJ, Schmidt RE, Manns MP, Rifai K, Witte T, Wedemeyer H. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One* 2014;9(1):e85330
- Pischke S, Greer M, Hardtke S, Bremer B, Gisa A, Lehmann P, Haverich A, Welte T, Manns MP, Wedemeyer H, Gottlieb J, Hepatitis E study group. Course and treatment of chronic hepatitis E virus infection in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2014;16(2):333-339
- Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, Shiffman ML, Wedemeyer H, Berg T, Yoshida EM, Forns X, Lovell SS, Da Silva-Tillmann B, Collins CA, Campbell AL, Podsadecki T, Bernstein B. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370(21):1973-1982
- Razavi H, Bruggmann P, Wedemeyer H, Dore G. Response to letter to the editor: Strategies to reduce HCV disease burden and HCV transmission need different models, as what works for end-stage liver disease may not work for HCV prevalence: a comment on the results presented in J VH Special Issue. *J Viral Hepat* 2014;21(12):e169-170
- Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, Vogel W, Mendes Correa MC, Hezode C, Lazaro P, Akarca U, Aleman S, Balik I, Berg T, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Brandao Mello CE, Bruggmann P, Buti M, Calleja JL, Cheinquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HS, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, Duberg AS, El-Sayed MH, Ergor G, Esmat G, Falconer K, Felix J, Ferraz ML, Ferreira PR, Frankova S, Garcia-Samaniego J, Gerstoft J, Giria JA, Goncalves FL Jr, Gower E, Gschwiantler M, Guimaraes Pessoa M, Hindman SJ, Hofer H, Husa P, Kaberg M, Kaita KD, Kautz A, Kaymakoglu S, Krajden M, Krarup H, Laleman W, Lavanchy D, Marinho RT, Marotta P, Mauss S, Moreno C, Murphy K, Negro F, Nemecek V, Ormeci N, Ovrehus AL, Parkes J, Pasini K, Peltekian KM, Ramji A, Reis N, Roberts SK, Rosenberg WM, Roudot-Thoraval F, Ryder SD, Sarmento-Castro R, Semela D, Sherman M, Shiha GE, Sievert W, Sperl J, Starkel P, Stauber RE, Thompson AJ, Urbanek P, Van Damme P, van Thiel I, Van Vlierberghe H, Vandijck D, Wedemeyer H, Weis N, Wiegand J, Yosry A, Zekry A, Cornberg M, Mullhaupt B, Estes C. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014;21 Suppl 1:34-59
- Reichart B, Niemann H, Chavakis T, Denner J, Jaeckel E, Ludwig B, Marckmann G, Schnieke A, Schwitzer R, Seissler J, Tonjes RR, Klymiuk N, Wolf E, Bornstein SR. Xenotransplantation of Porcine Islet Cells as a Potential Option for the Treatment of Type 1 Diabetes

- in the Future. *Horm Metab Res* 2015;47(1):31-35
- Riedel G, Rüdlich U, Fekete-Drimusz N, Manns MP, Vondran FW, Bock M. An extended DeltaCT-method facilitating normalisation with multiple reference genes suited for quantitative RT-PCR analyses of human hepatocyte-like cells. *PLoS One* 2014;9(3):e93031
- Rizzetto M, Grotzinger K, Theodore D, Demuth D, Irving WL, Manns M, Roughley A, Forssen UM. Reasons for nonuse of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C infection and thrombocytopenia: a retrospective chart review from five European countries. *J Viral Hepat* 2014;21(10):e129-34
- Rubino R, Bezzeri V, Favia M, Facchini M, Tebon M, Singh AK, Riederer B, Seidler U, Iannucci A, Bragonzi A, Cabrini G, Reshkin SJ, Tamanini A. *Pseudomonas aeruginosa* reduces the expression of CFTR via post-translational modification of NHERF1. *Pflugers Arch* 2014;466(12):2269-2278
- Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger M, Hinrichsen H, Huppe D, Manns M, Mauss S, Petersen J, Simon KG, van Thiel I, Wedemeyer H, Zeuzem S. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2014;52(10):1185-1197
- Schneider AS, Schettler A, Markowski A, Luettig B, Kaufmann B, Klamt S, Lenzen H, Momma M, Seipt C, Lankisch T, Negr AA, \*Conference presentation: 36th ESPEN Congress in Leipzig Germany on August 31st - September 3rd 2013. Complication and mortality rate after percutaneous endoscopic gastrostomy are low and indication-dependent. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(7):891-898
- Schott JW, Hoffmann D, Maetzig T, Müller FJ, Steinemann D, Zychlinski D, Cantz T, Baum C, Schambach A. Improved retroviral episome transfer of transcription factors enables sustained cell fate modification. *Gene Ther* 2014;21(11):938-949
- Schrem H, Kleine M, Lankisch TO, Kaltenborn A, Kousoulas L, Zachau L, Lehner F, Klempnauer J. Long-term results after adult ex situ split liver transplantation since its introduction in 1987. *World J Surg* 2014;38(7):1795-1806
- Sekyere SO, Suneetha PV, Kraft A, Zhang S, Dietz J, Sarrazin C, Manns MP, Schlaphoff V, Cornberg M, Wedemeyer H. A heterogeneous hierarchy of co-regulatory receptors regulates exhaustion of HCV-specific CD8 T cells in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2015;62(1):31-40
- Siederdisen CH, Maasoumy B, Deterding K, Port K, Sollik L, Mix C, Kirschner J, Cornberg J, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Eligibility and safety of the first interferon-free therapy against hepatitis C in a real-world setting. *Liver Int* 2014;DOI: 10.1111/liv.12774
- Sörensen-Zender I, Rong S, Susnik N, Zender S, Pennekamp P, Melk A, Haller H, Schmitt R. Renal tubular Notch signaling triggers a prosenescent state after acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306(8):F907-15
- Soudah B, Schirakowski A, Gebel M, Potthoff A, Braubach P, Schlue J, Krech T, Dämmrich ME, Kreipe HH, Abbas M. Overview and evaluation of the value of fine needle aspiration cytology in determining the histogenesis of liver nodules: 14 years of experience at Hannover Medical School. *Oncol Rep* 2015;33(1):81-87
- Spugnini EP, Sonveaux P, Stock C, Perez-Sayans M, De Milito A, Avnet S, Garcia AG, Harguindey S, Fais S. Proton channels and exchangers in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2014;DOI: 10.1016/j.bbame.2014.10.015
- Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, Antoni C, Demir M, Hinrichsen H, Hüppe D, Teuber G, Wiebner B, Wedemeyer H, Krauth C. Cost of treating hepatitis C in Germany: a retrospective multicenter analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(11):1278-1285
- Stankov MV, El Khatib M, Kumar Thakur B, Heitmann K, Panayotova-Dimitrova D, Schoening J, Bourquin JP, Schweitzer N, Leverkus M, Welte K, Reinhardt D, Li Z, Orkin SH, Behrens GM, Klusmann JH. Histone deacetylase inhibitors induce apoptosis in myeloid leukemia by suppressing autophagy. *Leukemia* 2014;28(3):577-588
- Stock C, Schwab A. Ion channels and transporters in metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2014;DOI: 10.1016/j.bbame.2014.11.012
- Stötzer M, Ohlendorf K, von See C, Terkamp C, Kokemüller H. A case of growth and non-surgical remission of a tumor in the mandible. *Int J Dent Case Reports* 2014;4(1):79-83
- Taranta A, Rogalska-Taranta M, Gutierrez R, Manns MP, Bock M, Wursthorn K. Rapid hepatitis B and hepatitis Delta virus RNA quantification from small-sized liver tissue samples. *J Clin Virol* 2014;61(2):286-288
- Taranta A, Tien Sy B, Zacher BJ, Rogalska-Taranta M, Manns MP, Bock CT, Wursthorn K. Hepatitis B virus DNA quantification with the three-in-one (3io) method allows accurate single-step differentiation of total HBV DNA and cccDNA in biopsy-size liver samples. *J Clin Virol* 2014;60(4):354-360
- Taubert R, Hardtke-Wolenski M, Noyan F, Wilms A, Baumann AK, Schlue J, Olek S, Falk CS, Manns MP, Jaeckel E. Intrahepatic regulatory T cells in autoimmune hepatitis are associated with treatment response and depleted with current therapies. *J Hepatol* 2014;61(5):1106-1114
- Tilg H, Wedemeyer H. UEG Week Vienna 2014 cutting edge symposium: Today's Science, Tomorrow's Medicine session features the immune system - a driving force in digestive health and disease. *United European Gastroenterol J* 2014;2(2):149-150
- Tryc AB, Pflugrad H, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K. New-onset cognitive dysfunction impairs the quality of life in patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20(7):807-814
- Tudorache I, Sommer W, Kühn C, Wiesner O, Hadem J, Fühner T, lus F, Avsar M, Schwerk N, Böthig D, Gottlieb J, Welte T, Bara C, Haverich A, Hoeper MM, Warnecke G. Lung Transplantation for Severe Pulmonary Hypertension-Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postoperative Left Ventricular Remodelling. *Transplantation* 2015;99(2):451-458
- van der Meer AJ, Hansen BE, Fattovich G, Feld JJ, Wedemeyer

- H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Manns MP, Ieluzzi D, Zeuzem S, Hofmann WP, de Knecht RJ, Veldt BJ, Janssen HL. Reliable prediction of clinical outcome in patients with chronic HCV infection and compensated advanced hepatic fibrosis: a validated model using objective and readily available clinical parameters. *Gut* 2015;64(2):322-331
- van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Dufour JF, Zeuzem S, Hansen BE, Janssen HL. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA* 2014;312(18):1927-1928
- Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, Esteban R, Flamm SL, Kwo PY, Pedicone LD, Deng W, Dutko FJ, DiNubile MJ, Koury KJ, Helmond FA, Wahl J, Bruno S. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. *J Hepatol* 2014;61(2):200-209
- Vogel A, Pelzer U, Salah-Eddin AB, Köster W. First-line nab-paclitaxel and gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer from routine clinical practice. *In Vivo* 2014;28(6):1135-1140
- Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(44):748-754
- Voigtländer T, David S, Thamm K, Schlue J, Metzger J, Manns MP, Lankisch TO. Angiopoietin-2 and biliary diseases: elevated serum, but not bile levels are associated with cholangiocarcinoma. *PLoS One* 2014;9(5):e97046
- Voigtländer T, Wlecke J, Negm AA, Lenzen H, Manns MP, Lankisch TO. Calprotectin in bile: a disease severity marker in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(10):866-869
- Wedemeyer H. EASL Recognition Awardee for 2014: Prof. Geoff Dusheiko. *J Hepatol* 2014;61(3):466-468
- Wedemeyer H. Therapie der Hepatitis C: Was ist gesichert? *Internist (Berl)* 2014;55(12):1419-1426
- Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, Ormeci N, Van Vlierberghe H, Gschwantler M, Akarca U, Aleman S, Balik I, Berg T, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Brandao Mello CE, Bruggmann P, Calinas F, Calleja JL, Chainquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HS, Cornberg M, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, El-Sayed MH, Ergor G, Estes C, Falconer K, Felix J, Ferraz ML, Ferreira PR, Garcia-Samaniego J, Gerstoft J, Giria JA, Goncales FL Jr, Guimaraes Pessoa M, Hezode C, Hindman SJ, Hofer H, Husa P, Idilman R, Kaberg M, Kaita KD, Kautz A, Kaymakoglu S, Krajden M, Krarup H, Laleman W, Lavanchy D, Lazaro P, Marinho RT, Marotta P, Mauss S, Mendes Correa MC, Moreno C, Muhlhaupt B, Myers RP, Nemecek V, Ovrehus AL, Parkes J, Peltekian KM, Ramji A, Razavi H, Reis N, Roberts SK, Roudot-Thoraval F, Ryder SD, Sarmento-Castro R, Sarrazin C, Semela D, Sherman M, Shiha GE, Sperl J, Starkel P, Stauber RE, Thompson AJ, Urbanek P, Van Damme P, van Thiel I, Vandijck D, Vogel W, Waked I, Weis N, Wiegand J, Yosry A, Zekry A, Negro F, Sievert W, Gower E. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepatol* 2014;21(Suppl. 1):60-89
- Wranke A, Heidrich B, Ernst S, Calle Serrano B, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Erhardt A, Lüth S, Papa-theodoridis GV, Bremer B, Stift J, Grabowski J, Kirschner J, Port K, Cornberg M, Falk CS, Dienes HP, Hardtke S, Manns MP, Yurdaydin C, Wedemeyer H, HIDIT-2 Study Group. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One* 2014;9(7):e101002
- Wutka A, Palagani V, Barat S, Chen X, El Khatib M, Gotze J, Belahmer H, Zender S, Bozko P, Malek NP, Plentz RR. Capsaicin treatment attenuates cholangiocarcinoma carcinogenesis. *PLoS One* 2014;9(4):e95605
- Xu L, Xiao F, He J, Lan X, Ding Q, Li J, Seidler U, Zheng Y, Tian D. Lysophosphatidic acid increases SLC26A3 expression in inflamed intestine and reduces diarrheal severity in C57BL/6 mice with dextran-sodium-sulfate-induced colitis. *Chin Med J (Engl)* 2014;127(9):1737-1743
- Yeruva S, Chodiseti G, Luo M, Chen M, Cinar A, Ludolph L, Lünne-mann M, Goldstein J, Singh AK, Riederer B, Bachmann O, Bleich A, Gereke M, Bruder D, Hagen S, He P, Yun C, Seidler U. Evidence for a causal link between adaptor protein PDZK1 downregulation and Na/H exchanger NHE3 dysfunction in human and murine colitis. *Pflugers Arch* 2014;DOI: 10.1007/s00424-014-1608-x
- Zenouzi R, Weismüller TJ, Hübener P, Schulze K, Bubenheim M, Pannicke N, Weiler-Normann C, Lenzen H, Manns MP, Lohse AW, Schramm C. Low risk of hepatocellular carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(10):1733-1738
- Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, Illeperuma A, Svarovskaia E, Brainard DM, Symonds WT, Subramanian GM, McHutchison JG, Weiland O, Reesink HW, Ferenci P, Hezode C, Esteban R, VALENCE Investigators. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370(21):1993-2001
- Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, Sulkowski MS, Wedemeyer H, Tam E, Desmond P, Jensen DM, Di Bisceglie AM, Varunok P, Hassanein T, Xiong J, Pilot-Matias T, DaSilva-Tillmann B, Larsen L, Podsadecki T, Bernstein B. Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370(17):1604-1614
- Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Gane EJ, Bronowicki JP, Angus P, Lohse AW, Stickel F, Müllhaupt B, Roberts S, Schuchmann M, Manns M, Bourliere M, Buti M, Stern JO, Gallivan JP, Voss F, Sabo JP, Böcher W, Mensa FJ, on behalf of the SOUND-C2 study group. Efficacy and Safety of Faldaprevir, Deleobuvir, and Ribavirin in Treatment-naive Patients with Chronic Hepatitis C and Advanced Liver Fibrosis/Cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(2):1282-1291
- Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced

hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312(1):57-67

### Übersichtsarbeiten

Cantz T, Sharma AD, Ott M. Concise Review: Cell therapies for hereditary metabolic liver diseases - concepts, clinical results and future developments. *Stem Cells* 2014;DOI: 10.1002/stem.1920

Hardtke-Wolenski M, Jäckel E. Animal Models of Autoimmune Hepatitis. 2014;39-44

Jaeckel E, Taubert R, Manns MP. Leber und Diabetes: Leber als Opfer und Täter des metabolischen Syndroms. *Diabetologe* 2014;10(5):405-417

Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(7):101-106

Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF. In reply. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(26):464

Manns M. Hepatitis A, B, C, D, E-Welche Therapieoptionen für wen? *Drug Res (Stuttg)* 2014;64 Suppl 1:S18-S9

Ott M, Cantz T, Schneider A, Manns MP. Diagnostik und Behandlung des akuten Leberversagens: Wissenschaftliche Entwicklungen. *Internist (Berl)* 2014;55(11):1288-1295

Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany-an under-reported infectious disease. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(35-36):577-583

Rahmig S, Bornstein SR, Chavakis T, Jaeckel E, Waskow C. Humanized mouse models for type 1 diabetes including pancreatic islet transplantation. *Horm Metab Res* 2015;47(1):43-47

Schreiber S, Bachmann O. Neue Biologika für die Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. *Internist (Berl)* 2014;55(4):367-376

Taubert R, Jäckel E, Manns MP. Autoimmune Hepatitis: Pathogenesis, Association with Other Syndromes. 2014;115-123

Wirth TC. Spontaneous and therapeutic immune responses in hepatocellular carcinoma: implications for current and future immunotherapies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8(1):101-110

Woller N, Gürlevik E, Ureche CI, Schumacher A, Kühnel F. Oncolytic viruses as anticancer vaccines. *Front Oncol* 2014;4:188

### Buchbeiträge, Monografien

Lunemann S, Grabowski J, Wedemeyer H. Immunopathogenesis of Hepatitis D. In: Gershwin ME, Vierling JM, Manns MP[Hrsg.]: *Liver Immunology*. 2nd ed. Berlin u.a.: Springer, 2014. S. 231-242

### Herausgeberschaften

Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H[Hrsg.]: *Short Guide to Hepatitis C*. Düsseldorf: Flying Publisher & Kamps, 2014. 206

### Abstracts

2014 wurden 165 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Potthoff, Andrej (PD Dr. med.): Konzepte zur Diagnostik und Therapie viraler Hepatitiden.

### Promotionen

Arendt, Eduard (Dr. med. dent.): Quantitatives Serum HBsAg im Langzeitverlauf bei HIV/HBV koinfizierten Patienten.

Ho Ngoc, Anh Huy (Dr. med.): Hepatitis B surface antigen (HBsAg)-Abfall und Serum interferon-inducible protein-10-Spiegel als Prädiktoren für HBsAg-Verlust während einer Therapie mit NucleosidNucleotid-Analoga.

Kalnytska, Anna (Dr. med.): Die in vitro Beeinflussung der Karzinogenese des Cholangiokarzinoms Inhibition des Sonic Hedgehog Signalwegs durch Cyclopamine.

Liu, Xuemei (Dr. med.): Expression and function of SLC26A9- a member of SLC26 family in the airways and gastrointestinal tract.

Lunemann, Sebastian (Dr. rer. nat.): Effects of type I interferons on human NK cells: implications for hepatitis virus infections.

Möbus, Selina (Dr. rer. nat. Dipl.Biol.): The role of microRNAs in hepatic differentiation of murine and human embryonic stem cells.

Negm, Ahmed Abdalla Mohammed (Dr. med.): Diagnosis and management of biliary tract complications post liver transplantation.

Orlik, Johanna Klara (Dr. rer. nat.): Functional characterization of the BH3 interacting domain death agonist (BID) in chronic liver injury and hepatocarcinogenesis.

Schlabe, Stefan (Dr. med.): Expressionsanalyse des Natrium-Protomen-Austauschers NHE3 im dysregulierten neutralen NaCl-Transport und Nachweis einer PDZK1-Reduktion unter Entzündungsbedingungen in der intestinalen Mukosa eines CF-Mausmodells.

Van Nguyen Dinh (PhD M.Sc.): Impact of inflammatory non-interferon mediators on the HCV replication cycle.

Vogt, Alexander (Dr. med.): Recapitulation of the hepatitis C virus life cycle in engineered murine cell lines.

Westhaus, Sandra (Dr. rer. nat.): Variation in den Wirtsfaktoren Scavenger Receptor Class B Type I (SR-BI), Occludin (OCLN) und oxidiertem Low Density Lipoprotein (oxLDL) und deren Bedeutung für die Hepatitis C Virus (HCV) Infektiosität.

Zender, Steffen (Dr. med.): A critical role for Notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas.

### Wissenschaftspreise

Woller, Norman (Dr. rer. nat.): Posterpreis, Hilf-Symposium.

Gürlevik, Engin (Dr. rer. nat.): Hans-Chiari-Preis.

Ureche, Cristina (MSc): Travelaward der EASL.

Kühnel, Florian (PD Dr.): Posterpreis der GASL.

Hengst, Julia: EASL Travel Grant.

Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.): EASL Registry Grant Award.

Negm, Ahmed (Dr.), Schneider, Andrea (Dr.): BARD Award for Best Clinical Study.

### Auszeichnungen

Gürlevik, Engin (Dr. rer. nat.): EASL Young Investigator (HCC-Summit).

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Cornberg, Markus (PD Dr.): Geschäftsführer des Kompetenznetz Hepatitis Medizinischer Geschäftsführer Deutsche Leberstiftung Programmkomitee 11. und 12. Hep-Net Symposium Kongressteam 120. Internistenkongress 2014. Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Lancet, Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Antiviral Therapy, Liver International, PLoS One, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Journal of Clinical Virology, Zeitschrift für Gastroenterologie, BMJ Open.

Bantel, Heike (Prof. Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Gastroenterology, Liver International, Cell Death & Disease, Cell Death & Differentiation, PLoS One Gutachter für folgende Institutionen: DFG, Deutsche Krebshilfe, Swiss Cancer League, Schweizerischer Nationalfonds, Science Foundation Ireland.

Wirth, Thomas: Gutachter in 2014 für Journal of Hepatology.

Bock, Michael (Dr.): Gutachter für Stem Cell Research, PLoS One, Cell Transplantation.

Cantz, Tobias (Prof. Dr.): Leiter der Fachgruppe „Outreach Activities“ des Deutschen Stammzellnetzwerks (gscn.org) Mitglied des Lenkungskreis des Exzellenzclusters REBIRTH) Koorganisator des Symposiums „induzierte Totipotenz“ als Satellitenworkshop zum DFG-Schwerpunktprogramm „Pluripotenz und zelluläre Reprogrammierung“ (März, 2014), Berlin.

Jäckel, Elmar (Dr.): Fachgutachter der DFG. Reviewer für folgender Zeitschriften: J. Hepatology, Journal of Immunology, Diabetes, Hormones and metabolic research, J of Autoimmunity, Diabetes Research, European Journal Internal Medicine, Am J Transplant Scientific advisory board IFB-Tx, Vorstand und wissenschaftlicher Sekretär SFB 738, Scientific steering committee DZIF Transplantationskohorte e.V.

Kubicka, Stefan (Prof. Dr.): Deutscher Koordinator der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF) für den Bereich Gastroenterologie und Hepatologie. Mitglied des Auswahlkomitees der EASL (Member of the European Association for the Study of the Liver (EASL) abstract review committee) Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für Einzelanträge, Klinische Forschergruppen und Sonderforschungsbereiche. Fachgutachter für Einzelanträge der Deutschen Krebshilfe, der Wilhelm-Sander Stiftung, sowie der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF). Gutachter bei

folgenden Zeitschriften: Journal of Clinical Investigation, Cancer Research, Gastroenterology, Hepatology, Journal of Hepatology, Annals of Oncology, Zeitschrift für Gastroenterologie, World Journal of Gastroenterology.

Kühnel, Florian (PD Dr.): wissenschaftlicher Berater der Firma Sirion-Biotech GmbH, München/Martinsried. Gutachter bei folgenden Zeitschriften: Nucleic Acids Research, 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 Gutachter der DFG (Einzelanträge), der IRCSET, Wilhelm-Sander-Stiftung, Belg. Stichting tegen Kanker.

Ott, Michael (PD Dr.): Wissenschaftlicher Beirat „Stem Cell Niche Hub, Edinburgh. Wissenschaftlicher Beirat des BMBF Konsortiums „Totipotenz von Stammzellen“. Mitglied des Programmkomitees der Internationalen Gesellschaft für Transplantation, Sektion Zelltransplantation Editorial Board der internationalen Fachzeitschrift „Cell Transplantation“ Gutachter u.a. für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, Nature Medicine, Stem Cells, Stem Cell Research, Nature Communications, Journal of Hepatology, PLoS One.

Potthoff, Andrej (PD Dr.): Mitglied im Editorial Board 1. World J of Hepatology, Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Ltd., Room 903, Building D, Ocean International Center, No.62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China 2. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, Canadian Research & Development Center of Sciences and Cultures (CRDCSC) Address: 3-265 Melrose, Montreal, Quebec, Canada. Postal Code: H4H 1T2 2014/4/16; Gutachter für: World Journal of Hepatology; World Journal of Gastroenterology, European Journal of Gastroenterology and Hepatology, Advances in Medical Sciences, Journal of Hepatology, Clinical Gastroenterology and Hepatology, United European Gastroenterology Journal, Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology.

Seidler, Ursula (Prof. Dr.): Associate Editor von „ACTA PHYSIOLOGICA“, Regelmäßige Gutachtertätigkeit für eine Reihe von Zeitschriften (New Engl. J. Med., Gastroenterology, J. Clin. Invest., 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.

Stock, Christian (Prof. Dr.): Gründungsmitglied und jetzt Schatzmeister der „International Society of Cancer Metabolism“ (ISCaM, vormalis ISPDC), Organisation und Chair des Symposiums „Ion transport in Cancer“ bei der Jahrestagung der DPG in Mainz, Gastvorlesung und Seminar an der Universität Kopenhagen „pH regulation in tumor cell motility“, Review Editor für „Frontiers in Molecular and Cellular Oncology“, Review Editor für „Cellular Biochemistry“, Gutachtertätigkeit für Förderorganisationen: (a) DFG, (b) Research Foundation Flanders (FWO) Reviewer für: Journale: i) American Journal of Physiology, ii) Biochimica et Biophysica Acta



- Molecular Cell Research, iii) BioScience, iv) Biotechnic & Histochemistry, v) British Journal of Cancer, vi) Cancers, vii) Carbohydrate Polymers, viii) Cell Adhesion & Migration, ix) Cellular Physiology and Biochemistry, x) Current Pharmacological Design, xi) European Journal of Cell Biology, xii) European Journal of Physiology (Pflügers Archiv), xiii) Experimental Cell Research, xiv) Frontiers in Cellular Neuroscience, xv) Frontiers in Chemistry - Cellular Biochemistry, xvi) Frontiers in Molecular and Cellular Oncology, xvii) Frontiers in Membrane Physiology and Biophysics, xviii) International Journal of Biochemistry and Cell Biology, xix) Journal of Cellular Physiology, xx) Journal of Comparative Physiology - B, xi) Journal of Physiology - London, xxii) Journal of Translational Medicine, xxiii) Journal of Visualized Experiments, xxiv) Medicinal Chemistry, xxv) Molecular Cancer, xxvi) Nature Reviews Cancer, xxvii) Nephron, xxviii) Oncogene, xxix) Philosophical Transactions of the Royal Society B.

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.): Associate Editor für folgende Fachzeitschriften: Journal of Hepatology, Annals of Hepatology, Plos One >30 Reviews für verschiedene Fachzeitschriften: Science Translational Medicine, New England Journal of Medicine, The Lancet, Hepatology, Gastroenterology, Journal of Hepatology, GUT, Liver International, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, u.a. Mitglied Scientific Committee UEG (United European Gastroenterology); Vertreter der europäischen Lebergesellschaft Data Safety Monitoring Board PEACHI HCV vaccine trials (University of Oxford)

Yevsa, Tetyana (Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Fachzeitschrift: Vaccine.

Ciesek, Sandra (PD Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Gastroenterology, Journal of Hepatology, Antiviral Therapy, PLoS One, Journal of Clinical Virology, Scandinavian Journal of Gastroenterology.

### Patente

Wirth, Thomas: Therapie von Infektionen und Tumoren mit Hilfe einer Prime-Boost Vakzine aus dendritischen Zellen und einer costimulation-assistierten T-Zell Vakzinierung (COAT) European patent application number EP14166480.

Jäckel, Elmar (Dr.): Identification, purification and expansion of highly pure, human antigen-specific regulatory T cells for therapeutic use in allergy, autoimmunity and transplantation. EPA mit Nummer EP 11190071.8 MHH, Fatih Noyan, Elmar Jaeckel.

## Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie u. Stammzelltransplantation

### ■ Direktor: Prof. Dr. Arnold Ganser

Tel.: 0511/532-3021 • E-Mail: ganser.arnold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/250.html

■ Keywords: x

### Forschungsprofil

Die Klinik forscht seit vielen Jahren translational und klinisch in den Bereichen der Hämatologie (hier insbesondere Leukämie- und Transplantationsforschung), Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation. Frau Prof. Scherr (Molekulare Hämatologie) und Prof. Eder befassen sich mit der Regulation der Genexpression durch kleine nicht-kodierende RNAs (RNA-Interferenz, miRNAs) und untersuchen mittels lentiviralem Gentransfer und RNA-Interferenz Differenzierungsvorgänge in normalen und malignen hämatopoetischen Stammzellen (Arbeitsgruppenleiter: Prof. Scherr, Prof. Eder). Zusammen mit der Arbeitsgruppe Prof. Hilfiker-Kleiner der Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH werden von ihnen genregulatorische Vorgänge in der Kardiomyozytenentwicklung analysiert. Mehrere in der Leukämieforschung aktive Arbeitsgruppen befassen sich mit der Bedeutung von Genmutationen für Pathogenese und Prognose akuter Leukämien und myelodysplastischer Syndrome (PD Dr. Heuser, PD Dr. Thol, Dr. Panagiota, Dr. Wagner) sowie mit gestörten Signalwegen bei der malignen Entartung (Dr. rer. nat. Venturini) bzw. mit der Bedeutung von gestörten Protein/DNA-Interaktionen in der Differenzierung (Dr. Wagner). PD Dr. Heuser leitet seit 2010 eine Max-Eder-Forschungsgruppe der Deutschen Krebshilfe. Diese präklinischen Untersuchungen werden komplementiert durch die großen klinischen multizentrischen Studien der AMLSG zur akuten myeloischen Leukämie (zusammen mit Prof. Döhner, Ulm) und myelodysplastischen Syndromen, die von der Klinik geleitet werden (Prof. Ganser, PD Dr. Heuser, PD Dr. Thol). In der Transplantationsforschung ergänzen sich präklinische Projekte zur GvHD und GvL (Prof. Mischak-Weissing, PD Dr. Könecke, PD Dr. Hambach, Prof. Franzke) und klinische Studien zu neuen Konditionierungsverfahren bzw. Risikofaktoren der GvHD (Prof. Mischak-Weissing, Prof. Ganser, Dr. Beutel, Prof. Eder). Die prädiktiven Proteomanalysen bei stammzelltransplantierten Patienten (Prof. Mischak-Weissing) sind international wegweisend. Eine BMBF-geförderte große prospektive Phase III-Studie zur präemptiven GvHD-Therapie anhand des Proteommusters wird multizentrisch durchgeführt und wird von Frau Prof. Mischak-Weissing geleitet. Ein weiteres Projekt beinhaltet die Impfung von allogenen transplantierten Leukämiepatienten mit Minor-Antigenen (Dr. Hambach). PD Dr. Könecke, der auch Arbeitsgruppenleiter im Institut für Immunologie der MHH (Leiter Prof. Dr. Förster) ist, untersucht Pathophysiologie und neue Therapieansätze in tierexperimentellen GvHD-Modellen. Zum Teil innerhalb des IFB-Tx bearbeiten weitere Arbeitsgruppen die Pathophysiologie des Endothels und des Hämostasesystems (Dr. Trummer) sowie neue Ansätze zur zellgestützten antiviralen Therapie (Prof. Mischak-Weissing). Im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH untersucht die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Stripecke den Einsatz lentiviral programmierter dendritischer Zellen zur tumor- und infektionsspezifischen Therapie in präklinischen Modellen. Ein weiterer Therapieansatz ist die Induktion virusspezifischer T-Zellen mittels der SMART-DC's bei CMV- bzw. EBV-Infekt bei transplantierten Patienten. Schwerpunkte der hämostaseologischen Forschung sind innerhalb dieses größten Zentrums in Norddeutschland Untersuchungen zur Entstehung und Behandlung der Hemmkörperhämophilie (Prof. 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, PD Dr. Grünwald). In der Lymphomforschung werden sowohl translationale Projekte als auch innovative neue Therapien erfolgreich bearbeitet

(Prof. Peest, Prof. Franzke, Dr. Trummer, PD Dr. Könecke). Innerhalb der BMBF-geförderten ELSA-Gruppe befasst sich eine Arbeitsgruppe mit den medizinischen Problemen der personalisierten Medizin innerhalb eines ethischen, ökonomischen und juristischen Umfeldes. (Prof. Ganser, PD Dr. Port, PD Dr. Thol).

## Forschungsprojekte

### **Strategies for prevention and treatment of acute Graft-versus-Host Disease (GvHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)**

Despite progress in HLA-matching, immunosuppression and reduced intensity conditioning regimens, GvHD remains a major complication after HSCT. Animal models of allogeneic HSCT are instrumental to understand the pathophysiology of GvHD. However, GvHD prophylaxis and treatment is still based on unspecific immunosuppression also affecting immune-reconstitution and the beneficial Graft-versus-Leukemia reactions (GvL). Therefore, new therapeutic approaches towards a specific immunosuppression that can inhibit GvHD while preserving GvL reactions are required. Promising current approaches focus among others on donor-derived regulatory T cells (Treg) or manipulation of conventional donor T cells (Tconv) (Blazar et al. 2012).

#### **Experimental GvHD and GvL models**

In close cooperation with the Institute of Immunology (MHH), we established several experimental mouse models for acute GvHD including the C57BL/6 to BALB/c (Koenecke et al., 2009; Koenecke et al., 2012; Seth et al., 2011), or the C57BL/6 to BDF1 GvHD models. To follow GvL reactions, we use luminescent tumor cell lines (A20luc for C57BL/6 to BALB/c, and P815luc for C57BL/6 to BDF1), which can be tracked in vivo.

#### **Natural regulatory FoxP3+CD4+ Treg cells are the best mediators of protection from GVHD**

A protective effect of FoxP3+CD4+CD25+ T cell infusion has been reported in experimental models of GvHD in mice with no negative impact on GvL, T cell responses or antiviral T cell immunity. These seminal studies provided a proof of principle for the successful prevention of GvHD through in vivo application of Treg cells suggesting that Treg cells harbor some therapeutic potential for the treatment and prevention of human GvHD.

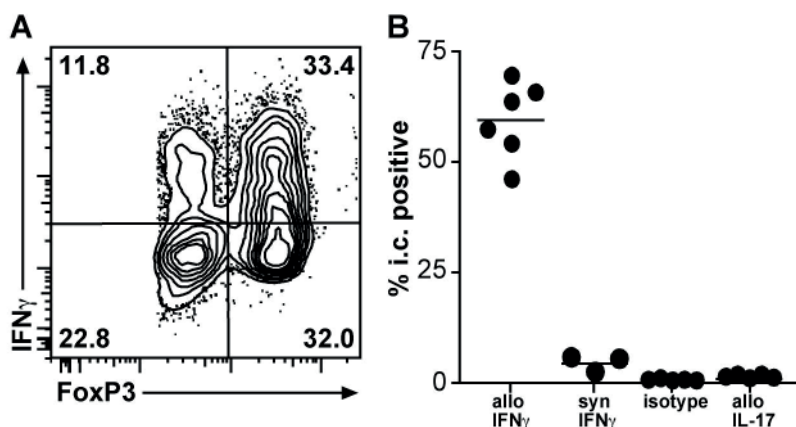
FoxP3+CD4+CD25+ Treg cells exist as two major types. They can either develop as "natural" FoxP3+ Treg cells (natural Tregs = nTregs) already in the thymus or they may be derived from naive CD4+ T cells that acquire FoxP3-expression and immunosuppressive capacity upon specific stimulation in the periphery (induced Tregs = iTregs) (reviewed in Prinz and Koenecke 2012).

We showed that generation of iTregs using allogeneic cluster-disrupted DCs also led to functional iTregs in vitro (Koenecke et al., 2009). This novel approach initially seemed promising for large scale production of alloantigen-specific Treg cells for clinical application since large amounts of FoxP3+ alloantigen-specific iTregs could be produced from FoxP3- naive CD4+ T cells (Koenecke et al., 2009). However, these iTregs failed to inhibit experimental GvHD due to instability of their FoxP3+ regulatory phenotype. Instead, these cells converted into pathogenic alloantigen specific pro-inflammatory T cells (Koenecke et al., 2009). In line with this finding, the CpG regions in the FoxP3 promoter regions of isolated iTregs were not demethylated as compared to those of nTregs. These data indicate that de novo induced alloantigen-specific iTregs in this study were not stably imprinted as FoxP3-expressing Treg cells.

#### **Natural Tregs produce IFN- $\gamma$ in the inflammatory environment of acute GVHD**

As shown above, nTregs retained a stable FoxP3+ phenotype in the lymphopenic and highly inflammatory environment of allograft recipient mice in an acute C57BL/6 to BALB/c GVHD model. Interestingly, co-transfer of donor Treg cells significantly reduced but did not prevent the induction of the pro-inflammatory cytokine IFN- $\gamma$  in conditioned mice. We found that the majority of re-isolated allogeneic FoxP3+ donor Treg cells (as identified by expression of the congenic marker Thy1.1) readily produced IFN- $\gamma$  upon re-stimulation with PMA/ionomycin (Figure 1). Approximately

one third of the non-stable fraction of Thy1.1+ donor Tregs which had lost FoxP3 expression were also capable of IFN- $\gamma$  production, albeit to a lesser extent than FoxP3+ donor T cells (Figure 1A). FoxP3+ donor T cells transferred to a lethally irradiated syngeneic recipient (C57BL/6) barely produced any IFN- $\gamma$  as measured by intracellular cytokine staining (Figure 1B). Together, these results suggest that stable FoxP3+ donor Tregs were a major source of IFN- $\gamma$  under the highly inflammatory conditions found in experimental acute GVHD.



**Fig. 1:** Donor Tregs produce IFN- $\gamma$  in the inflammatory environment of acute GVHD. (A) staining for IFN- $\gamma$  and FoxP3 on donor (Thy1.1+) CD4+ T cells from recipients' spleen at day +4 after transplantation (B) Percentage of positive donor (Thy1.1+) CD4+FoxP3+ T cells from recipients' spleen. Each dot represents data derived from one mouse (Koenecke et al. J. Immunol. 2012).

### Treg intrinsic IFN- $\gamma$ is critical for efficient prevention of lethal acute GVHD

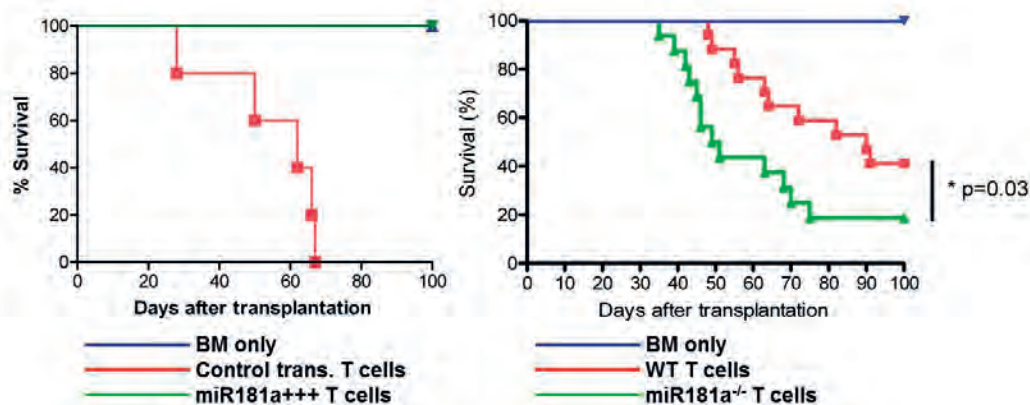
Based on the aforementioned findings, we further investigated whether IFN- $\gamma$  production by the nTregs themselves is required for their effective immuno-regulation. Therefore, we purified Tregs derived from WT and IFN- $\gamma$  deficient mice (Ifng-/-) and employed them in the above described GvHD-model. We then compared the capacity of WT and Ifng-/- Tregs to ameliorate acute GvHD by survival, weight and clinical GVHD-score analysis. Strikingly, Ifng-/- Tregs appeared to have lost their capacity to suppress pathogenic alloreactive donor T cells, because their presence did not influence disease progression (Koenecke et al. 2012).

### TCR-signatures of Treg cells in acute GVHD

In addition to stability and cytokine secretion, T cell receptor (TCR) specificity as well as TCR diversity of Treg cells are critical parameters for efficient immuno-suppression of allogeneic attack. A specific enrichment or expansion of the proportion of Treg cells that is alloantigen-specific would therefore likely decrease the amount of donor Treg cells required to prevent GvHD. In a current project we are analyzing TCR-signatures of GvHD-preventing nTregs in cooperation with I. Prinz (Institute of Immunology, MHH).

### Overexpression of miRNA181a prevents GvHD

miR-181a regulates several phosphatases downstream of the TCR and thereby enhances TCR-signaling. Upon lentiviral gene transfer to over-express miR-181a in donor T cells GvHD was prevented whereas miR-181a-/- donor T-cells (in collaboration with A. Krueger, Institute of Immunology, MHH) had a trend to aggravate GvHD in mice (Figure 2, Lee, CW unpublished). In an effort to understand this surprising result we could identify Bcl2, a prosurvival protein regulating mitochondrial (or intrinsic) apoptosis as a target regulated by miR-181a. These data suggest that the mitochondrion may provide a therapeutic target for GvHD-prevention. This work has been done in collaboration with M. Scherr.



**Fig. 2:** miR-181a in donor T cells alters GvHD. Survival of recipient mice is shown. Animals received  $0.5 \times 10^6$  allogeneic T cells, lentivirally transduced with either control vector (control trans.) or miR-181a (miR-181a<sup>+++</sup>) for the induction of experimental GvHD (left side) or miR-181a-deficient (miR-181a<sup>-/-</sup>) donor T cells (right side).

## References

- Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol.* 2012 May 11;12(6):443-58.
- Koenecke C, Czeloth N, Bubke A, Schmitz S, Kissenpfennig A, Malissen B, Huehn J, Ganser A, Förster R, Prinz I. Alloantigen-specific de novo-induced Foxp3<sup>+</sup> Treg revert in vivo and do not protect from experimental GVHD. *Eur J Immunol.* 2009 Nov;39(11):3091-6.
- Koenecke C, Prinz I, Bubke A, Schreder A, Lee CW, Pabst O, Förster R. Shift of graft-versus-host-disease target organ tropism by dietary vitamin A. *PLoS One.* 2012;7(5):e38252. doi: 10.1371/journal.pone.0038252. Epub 2012 May 30.
- Seth S, Ravens I, Lee CW, Glage S, Bleich A, Förster R, Bernhardt G, Koenecke C. Absence of CD155 aggravates acute graft-versus-host disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Mar 8;108(10):E32-3; author reply E34. doi: 10.1073/pnas.1017969108. Epub 2011 Feb 14.
- 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 Jun;60(3):183-90.
- Koenecke C, Lee CW, Thamm K, Föhse L, Schafferer M, Mittrücker HW, Floess S, Huehn J, Ganser A, Förster R, Prinz I. IFN- $\gamma$  production by allogeneic Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells is essential for preventing experimental graft-versus-host-disease. *J Immunol.* 2012 Sep 15;189(6):2890-6.

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Krueger, Andreas (Prof. Dr.), Prinz, Immo (Prof. Dr.), Institut für Immunologie, MHH; Förderung: DFG, Deutsche Krebshilfe, Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

## Weitere Forschungsprojekte

**A phase III randomized, double-blind study of induction (Daunorubicin/Cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy + Midostaurin (PKC412) (IND 'TBD) or placebo in newly diagnosed patients <60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML) - RATIFY**

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Novartis

**Open-label, multicenter phase I b/II a study for the evaluation of tolerability, safety and efficacy of dasatinib (Sprycel™) following induction and consolidation therapy as well as in maintenance therapy in patients with newly diagnosed core binding factor (CBF) Acute Myeloid Leukemia (AML) - AMLSG 11-08**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Bristol Myer Squibb

**Phase III study of chemotherapy in combination with ATRA with or without gemtuzumab ozogamicin in patients with acute myeloid leukemia and NPM1 gene mutation - AMLSG 09-09**

■ Projektleitung: Ganser Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Pfizer

**Randomisierte Phase II-Studie zur Induktionstherapie mit sequentieller oder paralleler Gabe von Azacitidin in Kombination mit der Induktionstherapie mit Idarubicin und Etoposid sowie Erhaltungstherapie mit Azacitidin - AMLSG 12-09**

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Celgene

**Randomized phase III study of ATRA as adjunct to low-dose cytarabine and etoposide in patients ineligible for intensive treatment with AML and NPM1 gene mutation - AMLSG 15-10**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

**Registry study on biological disease profile and clinical outcome in acute myeloid leukemia and related neoplasms, and acute leukemias of ambiguous lineage. The AMLSG Biology and Outcome (BiO)-Project**

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.)

**Prospective randomized multicenter phase II trial of low-dose decitabine (DAC) administered alone or in combination with the histone deacetylase inhibitor valproic acid (VPA) and all-trans retinoic acid (ATRA) in patients > 60 years with acute myeloid leukemia who are ineligible for induction chemotherapy. Short Title: DECIDER Trial - AMLSG 14-09**

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: BMBF

**Phase I/II study on cytarabine and idarubicin combined with escalating doses of clofarabine as induction therapy in patients with acute myeloid leukemia and high risk for induction failure (CIARA) - AMLSG 17-10**

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD 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: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Sunesis

**Phase-II study evaluating midostaurin in induction, consolidation and maintenance therapy also after allogeneic blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia exhibiting a FLT3 internal tandem duplication - AMLSG 16-10**

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD 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 - CC-5013-MDS-005**

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Celgene

**A phase III randomised, double-blind, controlled, parallel group study of intravenous volasertib in combination with subcutaneous low-dose cytarabine vs. placebo+low dose cytarabine in patients >\_ 65 years with previously untreated acute myeloid leukaemia, who are ineligible for intensive**

**remission induction therapy (POLO-AML-2)**

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim

**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), ( CLBH589G2101)**

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Novartis

**Maintenance therapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in adult acute myeloid leukemia (AML) patients with measurable minimal residual disease (MRD) - a non-interventional study (NIS) - AMLSG 18-12**

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: MEDA Pharma

**A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to compare efficacy and safety of oral azacitidine plus best supportive care versus best supportive care as maintenance therapy in subjects with acute myeloid leukemia in complete remission - CC-486-AML-001**

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Celgene

**A phase 3 open-label randomized study of quizartinib (AC220) monotherapy versus salvage chemotherapy in subjects with FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia (AML) refractory to or relapsed after first-line treatment with or without hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) consolidation (AC220-007)**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Ambit Biosciences Corporation

**Randomized phase III study of intensive chemotherapy with or without dasatinib in adult patients with newly diagnosed core-binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML)**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Universität Ulm

**A phase 1B/2 study to evaluate the safety and efficacy of PF-04449913, an oral hedgehog inhibitor, in combination with intensive chemotherapy, low dose ARA-C or Decitabine in patients with acute myeloid leukemia or high-risk patients with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Pfizer

**A randomized, open label, phase 2 study of the selective inhibitor of nuclear export (SINE) Selinexor (KPT-330) versus specified physician's choice in patients ≥ 60 years old with relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy and/or transplantation (SOPRA)**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Karyopharm

**An investigator-initiated study to evaluate ara-C and idarubicin in combination with the selective inhibitor of nuclear export (SINE) selinexor (KPT-330) in patients with relapsed or refractory AML (SAIL)**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Universität Hamburg

**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.

**Modulation of the myeloid differentiation block in acute myeloid leukemia**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: DFG

**Biomarkers for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in patients with MDS or secondary AML following MDS**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Könecke, Christian (PD Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

**Biomarkers for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome in patients with primary myelofibrosis (PMF)**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

**Entwicklung eines funktionellen humanen MDS Modells**

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

**Zentrale Biobank und molekulare Charakterisierung von MDS Proben**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Kooperationspartner: Gattermann, Norbert (Prof. Dr.), Universität Düsseldorf; Förderung: Deutsche Krebshilfe

**Assessment of AML-associated antigens for targeted adoptive transfer of T cell precursors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.); Kooperationspartner: Sauer, Martin (Prof. Dr.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, MHH; Schambach, Axel (Prof. Dr.), Experimentelle Hämatologie, MHH; Förderung: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx)/BMBF

**Evaluation neuer Mutationen als Marker für minimale Resterkrankung in Patienten mit akuter myeloischer Leukämie**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD, Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

**Prospective study for minimal residual disease (MRD) analysis using next generation sequencing in patients with acute myeloid leukemia (AML) undergoing allogeneic stem cell transplantation**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Ambit

**Identifizierung von onkogen- und miRNA-regulierten Programmen in myeloischen Zellen**

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil.nat.); Förderung: DFG

**Exzellenzcluster REBIRTH Unit 6.4 "miRNA in myelopoiesis"**

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.); Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

**Identifizierung und funktionelle Analyse von miR-125b regulierten Zielgenen in myeloischen Zellen**

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

**Function of the Stem Cell Zinc Finger 1 (SZF1)/ZNF589 protein in hematopoietic stem cell survival and differentiation**

■ Projektleitung: Venturini, Letizia (Dr. rer. nat.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Steinemann Doris (PD Dr. rer. nat.), Institut für Zell- und Molekularpathologie, MHH; Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Institut für Zell- und Molekularpathologie, Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Toxikologie; Förderung: DFG

**Immune Regenerative Therapies Applied**



■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

**Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of antigen-reactive T cells**

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG/SFB 738

**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: Koehl, Ulrike (Prof. Dr.), IFB-TX/GMP-DU, MHH; Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.), Transfusionsmedizin, MHH; von der Leyen, Heiko (Prof. Dr.), Hannover Clinical Trial Center; Förderung: Else Kroener Fresenius Stiftung

**ADAPT against HCMV**

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: von der Leyen, Heiko (Prof. Dr.), Hannover Clinical Trial Center; Weigt, Hennig (Dr.) Vakzine Projekt Management GmbH; Koehl, Ulrike (Prof. Dr.) IFB-TX/GMP-DU, MHH; Grigoleit, Ulrich (Dr.), Universitätsklinikum Würzburg; Schmitt, Michael (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Heidelberg; Förderung: BMBF/Indimed

**Analyses of dendritic cell regeneration in AML patients with the FLT3-ITD mutation**

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.)

**Pre-clinical and GMP development of self-differentiated dendritic cells against melanoma**

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr.), Dermatologie, MHH

**Humanized mouse models with adaptive immune responses to evaluate viral vaccines**

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Guzman, Carlos (Prof. Dr.), HZI

**A single-arm, multicenter, nilotinib treatment-free remission study in patients with BCR-ABL1 positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase who have achieved durable minimal residual disease (MRD) status on first line nilotinib treatment**

■ Projektleitung: Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novartis

**A phase 3, randomized, double-blind, active-controlled study evaluating momelotinib vs. ruxolitinib in subjects with primary myelofibrosis (PMF) or post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (Post-PV/ET MF)**

■ Projektleitung: Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Gilead

**Epithelial and erythrocyte microvesicles from broncho-alveolar lavage fluid are elevated and associated with prognosis in chronic lung allograft dysfunction**

■ Projektleitung: Trummer, Arne (Dr.); Förderung: IFB-Tx

**Entwicklung neuer Strategien zur Behandlung einer Graft-versus-Host Erkrankung durch Beeinflussung der Spender T-Zell Wanderung**

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr.); Förderung: DFG

**Optimierung der Spezifität und Funktion regulatorischer T-Zellen zur Verhinderung der Graft-versus-Host Erkrankung.**

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.), Klinik für Immunologie

und Rheumatologie, MHH; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

**Therapeutische Immunisierung gegen kommensale Bakterien zur Verminderung einer Graft-versus-Host Erkrankung nach Knochenmarktransplantation**

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), RWTH Aachen; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Mukosale Immunologie und Mikrobiom

**Untersuchungen zur adoptiven T-Zell-Therapie mittels CMV-spezifischer gamma-delta T-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH; Förderung: DFG/SFB 900

**Proteomics applied to the investigation of tolerance and the pathophysiology of graft-versus-host disease post-allogeneic stem cell transplantation**

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: DFG/SFB 738

**Prä-emptive Therapie (plazebo-kontrolliert) der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung basierend auf einem Proteinmuster spezifisch für aGvHD nach allogener, hämatopoetischer Stammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

**Evaluation von Biomarkern der chronischen Graft-versus-Host (cGvHD) Erkrankung**

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wolff, Daniel (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Regensburg; Förderung: Deutsche José Carreras-Stiftung

**Adoptive T cell therapy (ACT) treating infectious diseases**

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Busch, Dirk H. (Prof. Dr.), Institute of Med. Microbiology, Immunology and Hygienics, Technische Universität München; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

**Randomized Phase III trial of haploidentical HCT with or without an add back of HSV-Tk donor leucocytes in patients with high risk leukemia (TK008)**

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Förderung: Molmed TK008

**Celleurope: Improving HSCT by validation of biomarkers & development of novel cellular therapies**

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Robertson Douglas, University Of Newcastle Upon Tyne; Förderung: EU (FP7)

**Humoral, cellular and miRNA determinants of the clinical outcome after HLA-matched allogeneic stem cell transplantation**

■ Projektleitung: Hambach, Lothar (PD Dr.), Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

**Intensive care in hemato-oncologic patients (ICHOP) - outcome and risk stratification and outcome after allogeneic stem cell transplantation**

■ Projektleitung: Beutel, Gernot (Dr.), Lück, Catherina (Dr.)

**MDS-Register als Verbundprojekt der Deutschen MDS-Studiengruppe / GMIHO**

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Stadler, Michael (Dr. Dr.); Förderung: Gesellschaft für Medizinische Innovation in der Hämatologie und Onkologie (GMIHO, Dresden)

**Prospektive multizentrische Phase II-Studie zur allogenen Blutstammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem oder Mantelzell-Lymphom (MCL)**

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Deutsche Studiengruppe für niedrig maligne Lymphome (GLSG) / EBMT

**Double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre phase III clinical study followed by open-label phase on the efficacy and tolerability of budesonide 3 mg effervescent tablet in patients with resistant oral chronic GvHD**

■ Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Wolff, Daniel (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Regensburg; Förderung: Falk Foundation

**A one-year, open-label, single arm, multi-center trial evaluating the efficacy and safety of oral ICL670 (20 mg/kg/day) in patients three to twelve months after allogeneic hematopoietic cell transplantation in whom iron overload is present**

■ Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Al-Ali, H.-K. (Dr.), Universität Leipzig; Niederwieser, Dietger (Prof. Dr.), Universität 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.), Universität Hamburg

**Functional Lung MRI for early detection of pulmonary graft-versus-host-disease**

■ Projektleitung: Stadler, Michael (Dr. Dr.); Kooperationspartner: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr.), Institut für Radiologie, MHH; Förderung: IFB-Tx

**Treatment optimization of newly diagnosed Ph/BCR-ABL positive patients with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase with nilotinib vs. nilotinib plus interferon alpha induction and nilotinib or interferon alpha maintenance therapy (Tiger-Studie)**

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hochhaus, Andreas (Prof. Dr.), Universität Jena

**Anwendungsbeobachtung von ATG Fresenius in der Vorbeugung gegen die Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung bei allogenen (körperfremd) stammzelltransplantierten Patienten (ATOS-Studie)**

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Fresenius

**Development of novel cellular immune intervention strategies in allogeneic stem cell transplantation based on the isolation and manipulation of donor regulatory T cells**

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

**Granzyme molecules inTregs as immune regulatory target following stem cell transplantation**

■ Projektleitung: Velaga, Sarvari (Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung

**Characterization of granzyme A as effector molecule of regulatory T cells**

■ Projektleitung: Velaga, Sarvari (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

**Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des frühen Hodgkin Lymphoms: Therapiestratifizierung mittels FDG-PET (HD16-Studie)**

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Engert, Andreas (Prof. Dr.), Universität Köln; Förderung: Deutsche Krebshilfe

**Therapieoptimierungsstudie in der Primärtherapie des intermediären Hodgkin-Lymphoms: Therapiestratifizierung mittels FDG-PET (HD17-Studie)**

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Engert, Andreas (Prof. Dr.), Universität Köln; Förderung: Deutsche Krebshilfe

**Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (PETAL-Studie)**

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dührsen, Ulrich (Prof. Dr.), Universität Essen; Förderung: Deutsche Krebshilfe

**Lenalidomid in Verbindung mit Methotrexat, Leucovorin, Cytarabin and Rituximab zur Behandlung rezidivierender oder refraktärer CD20-positiver aggressiver Lymphome (LeMLAR-Studie)**

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dührsen, Ulrich (Prof. Dr.), Universität Essen; Förderung: Celgene International

**Studie zu Effektivität und Sicherheit von Ibrutinib vs. Placebo bei unbehandelten CLL Patienten im Stadium Binet A mit Risiko für einen frühen Krankheitsprogress (CLL12-Studie)**

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Langerbeins, Petra (Dr.), Universität Köln; Förderung: Universität Köln

**Beurteilung der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Rituximab SC im Vergleich zu Rituximab IV bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom (SABRINA-Studie)**

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: Hoffmann-La-Roche

**Patient preference: subcutaneous administration of Rituximab versus intravenous Rituximab in previously untreated patients with CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or CD20+ follicular Non-Hodgkin's lymphoma (PrefMab-Studie)**

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: Hoffmann-La-Roche

**Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Therapie der B-ALL und hochmaligner B-Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen (ab 15 Jahre) (GMALL B-NHL 2002)**

■ Projektleitung: Diedrich, Helmut; Kooperationspartner: German multicenter study group on acute adult lymphoblastic leukemia / GMALL

**Randomisierte, offene Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit des BiTE-Antikörpers Blinatumomab versus Standard-Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) (Tower-Studie, ID-Studie)**

■ Projektleitung: Diedrich, Helmut; Förderung: Amgen

**Prospektive Datenerfassung zu Diagnostik, Behandlung und Krankheitsverlauf der ALL des Erwachsenen und verwandter Erkrankungen in Verbindung mit einer prospektiven Biomaterialsammlung (ID-Studie LN\_GMALL\_2009\_315)**

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.)

**An open label phase II study to evaluate the efficacy and safety of induction and consolidation therapy with Nilotinib in combination with chemotherapy in patients aged 55 years and over with Philadelphia chromosome positive (Ph+ or BCR-ABL+) acute lymphoblastic leukemia (ALL). Therapieoptimierungsstudie für ältere Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ID-Studie GMALL Elderly 1/2003)**

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Förderung: Universität Frankfurt

**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; Förderung: Uniklinik Hamburg-Eppendorf

**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 randomized, open-label, phase III study of carfilzomib plus dexamethasone vs. bortezomib plus dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma**

■ Projektleitung: Peest, Dietrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Goldschmidt, Hartmut (Prof. Dr.), Universität Heidelberg; Förderung: Onyx Therapeutics, San Francisco

**Hämostasestörungen in der Xenotransplantation**

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Kooperationspartner: Winkler, Michael (Prof. Dr.), Viszeralchirurgie, MHH; Ramackers, Wolf-Rüdiger (Dr.), Viszeralchirurgie, MHH; Johanning, Kai (Dr.), Anästhesiologie, MHH; Förderung: DFG/FOR 535

**Thrombogenität von anti-CD40Ligand-Antikörpern im Kontext der Xenotransplantation**

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.); Kooperationspartner: Skerra, Arne (Prof. Dr.), Lehrstuhl für Biologische Chemie, TU München,; Förderung: DFG /FOR 535

**Fc gamma-Rezeptor II b und Hemmkörperbildung im Mausmodell Hämophilie A**

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Biotest AG

**Agonistische und antagonistische anti-CD32 Antikörper im Kontext der Inhibitorbildung im Mausmodell der Hämophilie A**

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Cragg, Mark (Prof. Dr.), Experimental Cancer Biology, Southampton

**Die Rolle von aktivatorischen Fc gamma Rezeptoren im Rahmen der murinen Inhibitorformation gegen FVIII**

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Prof. Dr.)

**B-Zellentwicklung und B-Zellpopulationen im Kontext der Inhibitorbildung im Mausmodell der Hämophilie A Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Prof. Dr.)**

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Hans-Egli-Stipendium der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) 2012; Bayer Health Care

**Inhibitoranalyse Lokal- versus Zentrallabor; Evaluierung der funktionellen Untersuchungen von Inhibitoren (GTH-AH 01/2010 Satellitenstudie)**

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.), Werwitzke, Sonja (Dr.); Förderung: Coachrom, (GTH, Novo Nordisk, Baxter)

**Satellitenstudie: Charakterisierung von Autoantikörpern neben dem Hemmkörper bei erworbener Hämophilie A (GTH-AH 01/2010)**

■ Projektleitung: Werwitzke, Sonja (Dr.), Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: GTH, Novo Nordisk, Baxter

**Rekombinanter glykopeglylierter FVIII-BDD mit verlängerter Halbwertszeit: eine Phase 1/3-Studie**

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.), Dobbstein, Christiane (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novo Nordisk

**Rekombinanter glykopeglylierter Faktor IX mit verlängerter Halbwertszeit: eine Phase 1/3-Studie**

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.), Dobbstein, Christiane (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novo Nordisk

**Koordination der internationalen Studie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung zur erworbenen Hämophilie (TH-AH 01/2010)**

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: GTH, Novo Nordisk, Baxter

**AHEAD; Advate Hemophilia A Outcome Database, Anwendungsbeobachtung**

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Baxter

**Prophylaxe und On-demand Therapie mit rekombinanter glykopeglylierter FVIII mit verlängerter Halbwertszeit: Phase II-Studie**

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.), Dobbstein, Christiane (Dr.), Trummer, Arne (Dr.); Förderung: Novo Nordisk

**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 (Prof. Dr.); Förderung: Universität Heidelberg

**Patients with first-line recurrent and/or metastatic SCCHN (stage III/IV) unsuitable for local therapies are eligible for this induction chemotherapy study (CeFCID)**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: Charité Berlin

**Phase II-Studie zur Evaluation der Krankheitsstabilisierung durch Imatinib (Glivec) bei Patienten mit aggressiver Fibromatose / Desmoid-Tumor bei nicht möglicher kompletter chirurgischer Resektion oder nicht akzeptablem Funktionsverlust**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: Universität Heidelberg

**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 (Prof. 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 (Prof. 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**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: Pfizer

**Randomized, double-blind phase 2 study of Axitinib with or without dose titration in patients with metastatic renal cell carcinoma**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: Pfizer

**A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study to evaluate the efficacy and safety of afatinib (BIBW 2992) as adjuvant therapy after chemo-radiotherapy in primary unresected HPV negative patients with stage III, IVa, or IVb loco-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. 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 (Prof. Dr.); Förderung: Threshold Pharmaceuticals

**A prospective, multicenter, randomized, open-label, active-controlled, 2-parallel group, phase III study to compare efficacy and safety of masitinib at 7.5 mg/kg/day to imatinib at 400 or 600 mg in treatment of patients with gastro-intestinal stromal tumor in first line medical treatment.**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: AB Science

**A prospective, open-label, multicenter, randomized phase II trial: Sequential therapy with BEvacizumab, RAd001(Everolimus) and AxiTinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (BERAT study)**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: CESAR

**A randomized phase II trial comparing pazopanib with doxorubicin as first line treatment in elderly patients with metastatic or advanced soft tissue sarcoma (EPAZ)**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: MHH

**EUROTARGET: Nicht interventionelle Biomarkerstudie beim metastasierten Nierenzellkarzinom**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: CESAR

**Phase II multicenter randomized, double blind, placebo controlled study assessing the efficacy of buparlisib (BKM120) plus paclitaxel vs. placebo plus paclitaxel in patients with platinum pre-treated recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma.**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: Novartis

**Cross-tumoral phase 2 clinical trial exploring crizotinib (PF-02341066) in patients with advanced tumors induced by causal alterations of ALK and/or MET ("CREATE")**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: EORTC

**Randomized, controlled, open label, multicenter, phase II study to evaluate the efficacy and safety of CetuGEXTM plus chemotherapy in comparison to cetuximab plus chemotherapy for the treatment of patients with stage III/IV recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: EORTC

**An open label, randomized phase 3 clinical trial of nivolumab vs. therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN)**

■ Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: BMS

**Phase II clinical trial of pazopanib to evaluate the activity and tolerability in patients with advanced and/or metastatic liposarcoma who have relapsed following standard therapies or for whom no**

### standard therapy exists

- Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: GEIS

### Einarmlige, multizentrische offene Phase-II-Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit der Kombination von Paclitaxel mit Pazopanib bei fortgeschrittenen und rezidierten Angiosarkomen (EVA)

- Projektleitung: Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Förderung: GISG

### Hypertension and cardiovascular events during sunitinib treatment

- Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.), Beutel, Gernot (Dr.), Grünwald, Viktor (Prof. Dr.)

### ILD during targeted treatment in mRCC

- Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.), Beutel, Gernot (Dr.), Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Führer, Thomas (Dr.), Klinik für Pneumologie, MHH

### Bone metastasis as risk parameter in renal cell cancer

- Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.); Trummer, Arne (Dr.); Grünwald Viktor (Prof. Dr.)

### Identification of risk factors in urogenital cancers

- Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.), Grünwald, Viktor (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Steffens, Sandra (PD Dr.), Klinik für Urologie, MHH

### Cardiovascular disease after adult stem cell transplantation (SCT) recipients transplantation - causes and prevention

- Projektleitung: Beutel, Gernot (Dr.); Kooperationspartner: Melk, Annette (Prof. Dr.), Klinik für Pädiatrische Nierenerkrankungen, MHH; Schmidt, Bernhardt (PD Dr.), Klinik für Nephrologie, MHH; Förderung: BMBF, IFB-Tx

### Randomisierte, multizentrische Phase-II-Studie zum Vergleich des ereignisfreien Überlebens nach Clofarabin / Ara-C (CIArA-C)- oder FLAMSA-Therapie bei Patienten mit Hochrisiko-AML oder fortgeschrittenem MDS mit Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation (CIArA-C-SCT)

- Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Beutel, Gernot (Dr.); Förderung: Genzyme

### Intensivmedizinische Versorgung hämatologischer und onkologischer Patienten.

- Projektleitung: Beutel, Gernot (Dr.); Förderung: Junge Akademie MHH

### Originalpublikationen

Abbas M., Salem J., Stucki-Koch A., Rickmann M., Grünwald V., Herrmann T., Jonigk D., Kreipe H., Hussein K. Expression of angiogenic factors is increased in metastasised renal cell carcinomas. *Virchows Arch.* 2014;464(2):197-202

Andree B., Bela K., Horvath T., Lux M., Ramm R., Venturini L., Ciubotaru A., Zweigerdt R., Haverich A., Hilfiker A. Successful re-endothelialization of a perfusable biological vascularized matrix (BioVaM) for the generation of 3D artificial cardiac tissue. *Basic Res.Cardiol.* 2014;109(6):441-014-0441-x. Epub 2014 Sep 18

Berger K., Schopohl D., Eheberg D., Oldenburg J., Tiede A., Schramm W. Prophylaktische Faktorsubstitution bei schwerer Hämophilie A. *Ökonomische Bewertung erwachsener Patienten. Hämostaseologie* 2014;34(4):291-300

Bergmann L., Beck J., Bothe K., Brinkmann O. A., Buse S., Goebell P. J., Grünwald V., Holzapfel K., Kübler H., Marschner N. W., Mickisch G., Schultze-Seemann W., Siebels M., Siemer S., Störkel

S., Gschwend J. E. Treatment algorithm for metastatic renal cell carcinoma-recommendations based on evidence and clinical practice. *Oncol.Res.Treat.* 2014;37(3):136-141

Calvo E., Grünwald V., Bellmunt J. Controversies in renal cell carcinoma: treatment choice after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Eur.J.Cancer* 2014;50(7):1321-1329

Damm F., Markus B., Thol F., Morgan M., Gohring G., Schlegelberger B., Krauter J., Heuser M., Bernard O. A., Ganser A. TET2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: clinical implications and evolutionary patterns. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(10):824-832

Dubrowskaja N., Gebauer K., Peters I., Hennenlotter J., Abbas M., Scherer R., Tezval H., Merseburger A. S., Stenzl A., Grünwald V., Kuczyk M. A., Serth J. Neurofilament Heavy polypeptide CpG island methylation associates with prognosis of renal cell carcinoma



and prediction of antivascular endothelial growth factor therapy response. *Cancer Med.* 2014;3(2):300-309

Escudier B., Grünwald V., Ravaud A., Ou Y. C., Castellano D., Lin C. C., Gschwend J. E., Harzstark A., Beall S., Pirota N., Squires M., Shi M., Angevin E. Phase II results of Dovitinib (TKI258) in patients with metastatic renal cell cancer. *Clin. Cancer Res.* 2014;20(11):3012-3022

Feurstein S., Rücker F. G., Bullinger L., Hofmann W., Manukjan G., Göhring G., Lehmann U., Heuser M., Ganser A., Döhner K., Schlegelberger B., Steinemann D. Haploinsufficiency of ETV6 and CDKN1B in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype. *BMC Genomics* 2014;15:784

Fink S. E., Gandhi M. K., Nourse J. P., Keane C., Jones K., Crooks P., Jöhrens K., Korfel A., Schmidt H., Neumann S., Tiede A., Jäger U., Dührsen U., Neuhaus R., Dreyling M., Borchert K., Südhoff T., Riess H., Anagnostopoulos I., Trappe R. U. A comprehensive analysis of the cellular and EBV-specific microRNAome in primary CNS PTLD identifies different patterns among EBV-associated tumors. *Am. J. Transplant.* 2014;14(11):2577-2587

Giagounidis A., Mufti G. J., Mittelman M., Sanz G., Platzbecker U., Muus P., Selleslag D., Beyne-Rauzy O., te Boekhorst P., del Canizo C., Guerci-Bresler A., Nilsson L., Lübbert M., Quesnel B., Ganser A., Bowen D., Schlegelberger B., Göhring G., Fu T., Benettaib B., Hellström-Lindberg E., Fenaux P. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *Eur. J. Haematol.* 2014;93(5):429-438

Grünwald V., Keilholz U., Boehm A., Guntinas-Lichius O., Henemann B., Schmoll H. J., Ivanyi P., Abbas M., Lehmann U., Koch A., Karch A., Zorner A., Gauler T. C. TEMHEAD: a single-arm multicentre phase II study of temsirolimus in platinum- and cetuximab refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) of the German SCCHN Group (AIO) dagger. *Ann. Oncol.* 2014;

Hadem J., Hafer C., Schneider A. S., Wiesner O., Beutel G., Fuehner T., Welte T., Hoepfer M. M., Kielstein J. T. Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single-centre study of 23 patients. *BMC Anesthesiol.* 2014;14:24-2253-14-24

Henkenberens C., Franzke A., Raab P., Oschlies I., Klapper W., Christiansen H. Primary EBV-positive Hodgkin's lymphoma of the CNS under azathioprine treatment: case report and review of the literature. *Strahlenther. Onkol.* 2014;190(9):847-852

Heuser M., Schlarmann C., Dobbernack V., Panagiota V., Wiehlmann L., Walter C., Beier F., Ziegler P., Yun H., Kade S., Kirchner A., Huang L., Koenecke C., Eder M., Brümmendorf T. H., Dugas M., Ganser A., Thol F. Genetic characterization of acquired aplastic anemia by targeted sequencing. *Haematologica* 2014;99(9):e165-7

Hofbauer C. J., Whelan S. F., Hirschler M., Allacher P., Horling F. M., Lawo J. P., Oldenburg J., Tiede A., Male C., Windyga J., Greinacher

A., Knöbl P. N., Schrenk G., Koehn J., Scheiflinger F., Reipert B. M. Affinity of FVIII-specific antibodies reveals major differences between neutralizing and non-neutralizing antibodies. *Blood* 2015;125(7):1180-1188

Hussein A. A., Halkes C. M., Socie G., Tichelli A., von dem Borne P. A., Schaap M. N., Foa R., Ganser A., Dufour C., Bacigalupo A., Locasciulli A., Aljurf M., Peters C., Robin M., van Biezen A. A., Volin L., De Witte T., Marsh J., Passweg J. R., Köoger N., Severe Aplastic Anemia and Chronic Malignancies Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for patients transformed to myelodysplastic syndrome or leukemia from severe aplastic anemia: a report from the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party and the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1448-1450

Imren S., Heuser M., Gasparetto M., Beer P. A., Norddahl G. L., Xiang P., Chen L., Berg T., Rhyasen G. W., Rosten P., Park G., Moon Y., Weng A. P., Eaves C. J., Humphries R. K. Modeling de novo leukemogenesis from human cord blood with MN1 and NUP98HOXD13. *Blood* 2014;124(24):3608-3612

Ivanyi P., Fuehner T., Adam M., Eichelberg C., Herrmann E., Merseburger A. S., Ganser A., Grünwald V. Interstitial lung disease during targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: a case series from three centres. *Med. Oncol.* 2014;31(9):147

Kalnins W., Schelle G., Jost K., Eberl W., Tiede A. Pain therapy in haemophilia in Germany. Patient survey (BESTH study). *Haemostaseologie* 2014;35(1):DOI: 10.5482/HAMO-14-03-0021

Kim D. K., Lee J., Kim S. R., Choi D. S., Yoon Y. J., Kim J. H., Go G., Nhung D., Hong K., Jang S. C., Kim S. H., Park K. S., Kim O. Y., Park H. T., Seo J. H., Aikawa E., Baj-Krzyworzeka M., van Balkom B. W., Belting M., Blanc L., Bond V., Bongiovanni A., Borrás F. E., Buee L., Buzas E. I., Cheng L., Clayton A., Cocucci E., Dela Cruz C. S., Desiderio D. M., Di Vizio D., Ekstöm K., Falcon-Perez J. M., Gardiner C., Giebel B., Greening D. W., Gross J. C., Gupta D., Hendrix A., Hill A. F., Hill M. M., Nolte-t Hoen E., Hwang D. W., Inal J., Jagannadham M. V., Jayachandran M., Jee Y. K., Jorgensen M., Kim K. P., Kim Y. K., Kislinger T., Lässer C., Lee D. S., Lee H., van Leeuwen J., Lener T., Liu M. L., Lötval J., Marcilla A., Mathivanan S., Möller A., Morhayim J., Mullier F., Nazarenko I., Nieuwland R., Nunes D. N., Pang K., Park J., Patel T., Pocsfalvi G., Del Portillo H., Putz U., Ramirez M. I., Rodrigues M. L., Roh T. Y., Royo F., Sahoo S., Schiffelers R., Sharma S., Siljander P., Simpson R. J., Soekmadji C., Stahl P., Stensballe A., Stepien E., Tahara H., Trummer A., Valadi H., Vella L. J., Wai S. N., Witwer K., Yanez-Mo M., Youn H., Zeidler R., Gho Y. S. EVpedia: a community web portal for extracellular vesicles research. *Bioinformatics* 2015;31(6):933-939

Koenecke C., Göhring G., de Wreede L. C., van Biezen A., Scheid C., Volin L., Maertens J., Finke J., Schaap N., Robin M., Passweg J., Cornelissen J., Beelen D., Heuser M., de Witte T., Kröger N. Impact of the revised International Prognostic Scoring System cytogenetics and monosomal karyotype on outcome after allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes and

secondary acute myeloid leukemia evolving from myelodysplastic syndromes: a retrospective multicenter study of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2015;100(3):400-408

Lai C. K., Moon Y., Kuchenbauer F., Starzycynowski D. T., Argiropoulos B., Yung E., Beer P., Schwarzer A., Sharma A., Park G., Leung M., Lin G., Vollett S., Fung S., Eaves C. J., Karsan A., Weng A. P., Humphries R. K., Heuser M. Cell fate decisions in malignant hematopoiesis: leukemia phenotype is determined by distinct functional domains of the MN1 oncogene. *PLoS One* 2014;9(11):e112671

Lucena-Araujo A. R., Kim H. T., Jacomo R. H., Melo R. A., Bittencourt R., Pasquini R., Pagnano K., Fagundes E. M., Chauffaille Mde L., Chiattonne C. S., Lima A. S., Ruiz-Arguelles G., Undurraga M. S., Martinez L., Kwaan H. C., Gallagher R., Niemeyer C. M., Schrier S. L., Tallman M. S., Grimwade D., Ganser A., Berliner N., Ribeiro R. C., Lo-Coco F., Lowenberg B., Sanz M. A., Rego E. M. Internal tandem duplication of the FLT3 gene confers poor overall survival in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy: an International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia study. *Ann.Hematol.* 2014;93(12):2001-2010

Lucena-Araujo A. R., Kim H. T., Jacomo R. H., Melo R. A., Bittencourt R., Pasquini R., Pagnano K., Fagundes E. M., de Lourdes Chauffaille M., Chiattonne C. S., Lima A. S., Kwaan H. C., Gallagher R., Niemeyer C. M., Schrier S. L., Tallman M. S., Grimwade D., Ganser A., Berliner N., Ribeiro R. C., Lo-Coco F., Lowenberg B., Sanz M. A., Rego E. M. Prognostic impact of KMT2E transcript levels on outcome of patients with acute promyelocytic leukaemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy: an International Consortium on Acute Promyelocytic Leukaemia study. *Br.J.Haematol.* 2014;166(4):540-549

Maetzig T., Kuehle J., Schwarzer A., Turan S., Rothe M., Chaturvedi A., Morgan M., Ha T. C., Heuser M., Hammerschmidt W., Baum C., Schambach A. All-in-One inducible lentiviral vector systems based on drug controlled FLP recombinase. *Biomaterials* 2014;35(14):4345-4356

Menon M. B., Sawada A., Chaturvedi A., Mishra P., Schuster-Gossler K., Galla M., Schambach A., Gossler A., Förster R., Heuser M., Kotlyarov A., Kinoshita M., Gaestel M. Genetic deletion of SEPT7 reveals a cell type-specific role of septins in microtubule destabilization for the completion of cytokinesis. *PLoS Genet.* 2014;10(8):e1004558

Middeke J. M., Fang M., Cornelissen J. J., Mohr B., Appelbaum F. R., Stadler M., Sanz J., Baurmann H., Bug G., Schäfer-Eckart K., Hegenbart U., Bochtler T., Röhlig C., Stölzel F., Walter R. B., Ehninger G., Bornhäuser M., Löwenberg B., Schetelig J. Outcome of patients with abn(17p) acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014;123(19):2960-2967

Motzer R. J., Porta C., Vogelzang N. J., Sternberg C. N., Szczylik C., Zolnierak J., Kollmannsberger C., Rha S. Y., Bjarnason G. A., Melichar B., De Giorgi U., Grünwald V., Davis I. D., Lee J. L., Esteban E., Urbanowitz G., Cai C., Squires M., Marker M., Shi M. M., Escu-

dier B. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):286-296

Peters I., Dubrowskaja N., Abbas M., Seidel C., Kogosov M., Scherer R., Gebauer K., Merseburger A. S., Kuczyk M. A., Grünwald V., Serth J. DNA methylation biomarkers predict progression-free and overall survival of metastatic renal cell cancer (mRCC) treated with antiangiogenic therapies. *PLoS One* 2014;9(3):e91440

Pfirschmann M., Saussele S., Hochhaus A., Reiter A., Berger U., Hossfeld D. K., Nerl C., Scheid C., Spiekermann K., Mayer J., Hellmann A., Lechner K., Falge C., Sayer H. G., Bunjes D., Ganser A., Beelen D. W., Baldomero H., Schanz U., Heimpel H., Kolb H. J., Hasford J., Gratwohl A., Hehlmann R., Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Forschung (SAKK), German CML Study Group. Explaining survival differences between two consecutive studies with allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia. *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* 2014;140(8):1367-1381

Port M., Böttcher M., Thol F., Ganser A., Schlenk R., Wasem J., Neumann A., Pouryamout L. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann.Hematol.* 2014;93(8):1279-1286

Porta C., Paglino C., Grünwald V. Sunitinib re-challenge in advanced renal-cell carcinoma. *Br.J.Cancer* 2014;111(6):1047-1053

Ramackers W., Friedrich L., Klose J., Vondran F., Bergmann S., Schüttler W., Johanning K., Werwitzke S., Trummer A., Bröcker V., Klempnauer J., Winkler M., Tiede A. Recombinant human anti-thrombin prevents xenogenic activation of hemostasis in a model of pig-to-human kidney transplantation. *Xenotransplantation* 2014;21(4):367-375

Reuter C. W., Krauter J., Onono F. O., Bunke T., Damm F., Thol F., Wagner K., Göhring G., Schlegelberger B., Heuser M., Ganser A., Morgan M. A. Lack of noncanonical RAS mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Ann.Hematol.* 2014;93(6):977-982

Ricke-Hoch M., Bultmann I., Stapel B., Condorelli G., Rinas U., Sliwa K., Scherr M., Hilfiker-Kleiner D. Opposing roles of Akt and STAT3 in the protection of the maternal heart from peripartum stress. *Cardiovasc.Res.* 2014;101(4):587-596

Ringden O., Labopin M., Solders M., Beelen D., Arnold R., Ehninger G., Milpied N., Niederwieser D., Hamladji R. M., Kyrzc-Krzemien S., Ganser A., Socie G., Stelljes M., Volin L., Craddock C., Mohty M., Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Who is the best hematopoietic stem-cell donor for a male patient with acute leukemia? *Transplantation* 2014;98(5):569-577

Robin M., Ruggeri A., Labopin M., Niederwieser D., Tabrizi R., Sanz G., Bourhis J. H., van Biezen A., Koenecke C., Blaise D., Tischer J., Craddock C., Maillard N., Mohty M., Russel N., Schetelig J., Finke J., Gluckman E., de Witte T. M., Rocha V., Kroger N. Com-

parison of Unrelated Cord Blood and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Adults with Myelodysplastic Syndrome after Reduced-Intensity Conditioning Regimen: A Collaborative Study from Eurocord (Cord blood Committee of Cellular Therapy & Immunobiology Working Party of EBMT) and Chronic Malignancies Working Party. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):489-495

Salguero G., Daenthanasamk A., Münz C., Raykova A., Guzman C. A., Riese P., Figueiredo C., Länger F., Schneider A., Macke L., Sundarasetty B. S., Witte T., Ganser A., Striepecke R. Dendritic cell-mediated immune humanization of mice: implications for allogeneic and xenogeneic stem cell transplantation. *J. Immunol.* 2014;192(10):4636-4647

Schaller-Schönitz M., Barzan D., Williamson A. J., Griffiths J. R., Dallmann I., Battmer K., Ganser A., Whetton A. D., Scherr M., Eder M. BCR-ABL affects STAT5A and STAT5B differentially. *PLoS One* 2014;9(5):e97243

Schlaha L., Zhang H., Battermann A., Verboom M., Immenschuh S., Eiz-Vesper B., Striepecke R., Engelmann K., Blasczyk R., Figueiredo C. Semaphorin 3A alters endothelial cell immunogenicity by regulating Class II transactivator activity circuits. *Transfusion* 2014;54(8):1961-1970

Schlenk R. F., Kayser S., Bullinger L., Kobbe G., Casper J., Ringhoffer M., Held G., Brossart P., Lübbert M., Salih H. R., Kindler T., Horst H. A., Wulf G., Nachbaur D., Götze K., Lamparter A., Paschka P., Gaidzik V. I., Teleanu V., Späth D., Benner A., Krauter J., Ganser A., Döhner H., Döhner K., German-Austrian AML Study Group. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood* 2014;124(23):3441-3449

Schroeder T., Rachlis E., Bug G., Stelljes M., Klein S., Steckel N. K., Wolf D., Ringhoffer M., Czibere A., Nachtkamp K., Dienst A., Kondacki M., Stadler M., Platzbecker U., Uharek L., Luft T., Fenk R., Germing U., Bornhauser M., Kröger N., Beelen D. W., Haas R., Kobbe G. Treatment of Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation with Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusions-A Retrospective Multicenter Analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015;21(4):653-660

Sharma A., Yun H., Jyotsana N., Chaturvedi A., Schwarzer A., Yung E., Lai C. K., Kuchenbauer F., Argiropoulos B., Görlich K., Ganser A., Humphries R. K., Heuser M. Constitutive IRF8 expression inhibits AML by activation of repressed immune response signaling. *Leukemia* 2015;29(1):157-168

Steffens S., Schrader A. J., Lehmann R., Eggers H., Ising S., Pfister D., Riechert-Muhe N., Leitenberger A., Heidenreich A., Thon W., Merseburger A. S., Kuczyk M. A. Blickdiagnose bei der transurethralen Resektion von Harnblasentumoren : Macht oder Mythos? *Urologe A.* 2014;53(11):1639-1643

Thol F., Scherr M., Kirchner A., Shahswar R., Battmer K., Kade S., Chaturvedi A., Koenecke C., Stadler M., Platzbecker U., Thiede C., Schroeder T., Kobbe G., Bug G., Ottmann O., Hofmann W. K.,

Kröger N., Fiedler W., Schlenk R., Döhner K., Döhner H., Krauter J., Eder M., Ganser A., Heuser M. Clinical and functional implications of microRNA mutations in a cohort of 935 patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;DOI: 10.3324/haematol.2014.120345

Thol F., Schlenk R. F. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia revisited. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014;14(8):1185-1195

Tiede A., Klamroth R., Scharf R. E., Trappe R. U., Holstein K., Huth-Kühne A., Gottstein S., Geisen U., Schenk J., Scholz U., Schilling K., Neumeister P., Miesbach W., Manner D., Greil R., von Auer C., Krause M., Leimkühler K., Kalus U., Blumtritt J., Werwitzke S., Budde E., Koch A., Knobl P. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015;125(7):1091-1097

Tischer S., Dieks D., Sukdolac C., Bunse C., Figueiredo C., Immenschuh S., Borchers S., Striepecke R., Maecker-Kolhoff B., Blasczyk R., Eiz-Vesper B. Evaluation of suitable target antigens and immunoassays for high-accuracy immune monitoring of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus-specific T cells as targets of interest in immunotherapeutic approaches. *J. Immunol. Methods* 2014;408:101-113

Weber T., Wickenhauser C., Monecke A., Gläser C., Stadler M., Desole M., Ligeti K., Behrmann C., Müller-Tidow C., Müller L. P. Treatment of rare co-occurrence of Epstein-Barr virus-driven post-transplant lymphoproliferative disorder and hemophagocytic lymphohistiocytosis after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2014;16(6):988-992

Yang M., Huang K., Büsche G., Ganser A., Li Z. Activation of TRKB receptor in murine hematopoietic stem/progenitor cells induced mastocytosis. *Blood* 2014;124(7):1196-1197

Yun H., Damm F., Yap D., Schwarzer A., Chaturvedi A., Jyotsana N., Lübbert M., Bullinger L., Döhner K., Geffers R., Aparicio S., Humphries R. K., Ganser A., Heuser M. Impact of MLL5 expression on decitabine efficacy and DNA methylation in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99(9):1456-1464

## Übersichtsarbeiten

Berntorp E., Dolan G., Hermans C., Laffan M., Santagostino E., Tiede A. Pharmacokinetics, phenotype and product choice in haemophilia B: how to strike a balance? *Haemophilia* 2014;20 Suppl 7:1-11

Grünwald V., Ravaut A. Systemic therapy of renal cell carcinoma. *World J. Urol.* 2014;32(1):1

Grünwald V., Rickmann M. Arzneitherapie solider Tumoren. Hoffnung und Frustration. *Internist (Berl)* 2014;55(10):1220-1227

Kreher S., Ochsenreither S., Trappe R. U., Pabinger I., Bergmann F., Petrides P. E., Koschmieder S., Matzdorff A., Tiede A., Grieshammer M., Riess H., Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology, Austrian Society of Hematology and Oncology, Society of Thrombosis and Haemostasis Research. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the

Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (OGHO) and Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.). *Ann.Hematol.* 2014;93(12):1953-1963

Pearce K. F., Hildebrandt M., Greinix H., Scheduling S., Koehl U., Worel N., Apperley J., Etinger M., Hauser A., Mischak-Weissinger E., Dickinson A. M., Lowdell M. W. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy* 2014;16(3):289-297

Tiede A., Werwitzke S., Scharf R. E. Laboratory diagnosis of acquired hemophilia A: limitations, consequences, and challenges. *Semin.Thromb.Hemost.* 2014;40(7):803-811

Valentino L. A., Negrier C., Kohla G., Tiede A., Liesner R., Hart D., Knaub S. The first recombinant FVIII produced in human cells-an update on its clinical development programme. *Haemophilia* 2014;20(Suppl. 1):1-9

### Abstracts

2014 wurden 85 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Ukena, Sya N. (PD Dr. rer. nat.): Immunregulation in der Stammzelltransplantation: „from bench to bedside“; (Überarb. Fassung).

### Promotionen

Banihosseini, Setareh Sadat (PhD): STAT3 and MN1 as diagnostic and predictive markers in leukemia.

Daenthanasanmak, Anusara (PhD, M.Sc. Molecular Life Sciences): Lentivirus-induced dendritic cells as cellular vaccine against cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation.

Friesen, Inna (Dr. med.): Die prognostische Bedeutung von ASXL1-Mutationen bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen.

Höpting, Matthias (Dr. med.): Isolationsstrategien regulatorischer T-Zellen für klinische Studien. Phänotyp, Funktion, Stabilität und Expansionskapazität.

Rickmann, Mareike Carolin (Dr. med.): Dendritic Cell dysfunctions in AML patients with FLT3 ITD mutations.

Schulze Lammers, Stefanie (Dr. med.): Untersuchungen zum Potential von G-CSF für die in vitro Induktion regulatorischer T-Zellen.

### Stipendien

Camacho, Julio Rios (AG Prof. Strieppecke): DAAD Ph.D.

Heuser, Michael (PD Dr.): Heisenberg-Professur durch DFG.

Lück, Catherina (Dr.): Reiestipendium der DGIM zum Jahreskongress.

Pinho, Mariana (AG Prof. Strieppecke): FAPESP Master Degree visiting fellowship from Brazil.

Volk, Valery (AG Prof. Strieppecke): DAAD/ ZIB Ph.D Stipendium.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Beutel, Gernot (Dr.): Founding member and chair of the section "Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients" (iCHOP) of the Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIIN) - Gründungsmitglied und Sektionsvorsitz Sektion Hämato-Onkologische Intensivmedizin der DGIIIN, Founding member of the working party "Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients" (iCHOP) of the Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) - Gründungsmitglied Arbeitskreis Hämato-Onkologische Intensivmedizin der DGHO. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Annals of Hematology, Critical Care, European Respiratory Journal, Nephrology Dialysis Transplantation.*

Eder, Matthias (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG, José-Carreras-Stiftung. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Blood, Cancer Letters, Cancerogenesis, European Respiratory Journal, FEBS Letters, Molecular Biology of the Cell.*

Franzke, Anke (Prof. Dr.): Gewähltes Mitglied im Scientific Advisory Board des Integrativen Forschungs- und Behandlungszentrums für Transplantation der MHH, Mitglied des Promotionsausschuss der Radiologie, Gewähltes Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg), Mitglied des Leitungsgremiums der Essener PETAL Studiengruppe, Mitglied des Leitungsgremiums der Studiengruppe für indolente Lymphome (StiL). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: *Blood.*

Ganser, Arnold (Prof. Dr.): Mitglied des Vorstands des Zentrums Innere Medizin der MHH. Sprecher des Tumorzentrums der MHH. Mitglied der Sektion II der MHH. Mitglied des Management Boards des IFB-Tx der MHH. Stellvertretender Sprecher des Sonderforschungsbereichs 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“. Vorstandsmitglied des Deutsche Transplantationskohorte e.V. im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) des BMBF. Mitglied des Nomination Committee der American Society of Hematology. Chairman des Consortium Acute Leukemia der American Society of Hematology. Mitglied des Vorstandes des BMBF-Kompetenznetzes Akute und chronische Leukämien. Sprecher der German MDS Study Group. Chairman der AMLSG (German-Austrian AML Study Group). Mitglied des Früherkennungsausschusses der Deutschen Krebshilfe. Mitglied der Transfusionskommission der Bundesärztekammer. Internationaler Berater bei der Schweizer Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK). Vertrauensdozent der Studienstiftung des Deutschen Volkes. Vertrauensdozent des Katholischen Akademischen Ausländer-Dienstes (KAAD). Editor-in-Chief der *Annals of Hematology*, Mitglied des Editorial Board weiterer Zeitschriften. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fördergesellschaften: DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe, Sander-Stiftung, Fresenius-Stiftung, Carreras-Stiftung, Leukemia & Lymphoma Research UK, und GFI. Auszeichnung als „Thomson Reuters Highly Cited Researcher“ (Top 1% of researchers) und Auflistung in „The World's Most Influential Scientific Minds“ im Bereich Clinical Medicine.

Grünwald, Viktor (Prof. Dr.): Erweitertes Präsidium bei der Central European Society for Anticancer Drug Research (CESAR) (Stellv. Sprecher Phase III), Vorstand bei der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, Wissenschaftlicher Beirat RCC: Das Lebenshaus, Patientenorganisation, S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom - AG Leiter Systemtherapie S3 Leitlinie Blasenkarzinom - Mitglied. Mitgliedschaften in folgenden internationalen Gesellschaften: Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): Interdisziplinäre Arbeitsgruppen: Kopf-Hals-Tumor (Mitglied), Blasenkarzinom (Vertreter der AIO), Nierenzellkarzinom (Sprecher), Weichteilsarkome (Mitglied). Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO): Arbeitsgruppen: Kopf-Hals-Tumore (Mitglied), Nierenzellkarzinom (Mitglied), Weichteilsarkome (Sprecher European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC): Arbeitsgruppen: Head & Neck-Carcinomas (Mitglied), Genitourinary Cancers (Mitglied), Soft tissue and bone sarcoma (Mitglied). Gutachter in folgenden Fachzeitschriften: Int. Brazil J Urol, Molecular Cancer Therapeutics, Expert Review, Anticancer Ther, Hämostaseologie, Lancet Oncology, EORTC, Cancer research, Clinical Cancer Research, BMC Cancer, British Journal Cancer, Annals Oncology.

Hambach, Lothar (PD Dr.): Gutachterliche Tätigkeit für folgende Förderinstitution: EBMT.

Heuser, Michael (PD Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Leukaemia and Lymphoma Research, UK, Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank, Swiss Cancer League, European Hematology Association, American Society of Hematology. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Cancer Cell, Blood, Leukemia, Annals of Hematology and others.

Könecke, Christian (PD Dr.): Mitgliedschaft in der European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Chronic Malignancies Working Party). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, PLOSone.

Li, Zhixiong (Prof. Dr.): Editorial Board von Annals of Hematology, World Journal of Hematology, Stem Cell Biology and Research, Molecular Biology and Genetic Engineering, und International Journal of Hematology Research. Gutachterliche Tätigkeiten bei folgenden Fachzeitschriften: Expert Review of Hematology, Annals of Hematology, und International Journal of Biomedical Science.

Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Mukoviszidose e.V., Medical Research Council (London, Großbritannien) und Eu-weit (eg France, Netherlands). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Proteomics,

Annals of Hematology, Kidney International, Biology of Blood and Bone Marrow Transplantation.

Peest, Dietrich (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology.

Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Leukemia.

Schwarzer, Adrian (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Mitglied des internationalen Beirats von EGENIX. Inc. N.Y. USA. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Leukemia, Journal of Biotechnology.

Stadler, Michael (Dr. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology.

Stripecke (Prof. Dr. rer. nat.): Scientific Committee Member for "Immune responses to Gene and Cell Therapy" and "International Committee" des ASGCT (American Society of Gene and Cell Therapy). Gutachterliche Tätigkeiten für Förderinstitutionen: Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO), Belgium; Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD), Germany; Fund for Scientific Research, Belgium. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, Gene Therapy, Human Gene Therapy, Leukemia, Molecular Therapy Methods and Clinical Development, Human Gene Therapy Methods, Human Gene Therapy Clinical Development.

Thol, Felicitas (PD Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Alpha Omega Alpha (American Medical Honor Society). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Leukemia, Haematologica, Annals of Hematology.

Tiede, Andreas (Prof. Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Sekretär und Mitglied des Vorstands der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Stellvertretender Vorsitzender des Ärztlichen Beirats der Deutschen Hämophiliegesellschaft. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Haemophilia, Annals of Hematology, Journal of Thrombosis and Haemostasis.

Trummer, Arne (Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Haematologica, PLOS One, British Journal of Haematology, Annals of Hematology, Hämostaseologie.

### Patente

Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Salguero Lopez, Gustavo, Daenthasanmak Anusara, Ganser Arnold: Induced dendritic cells and uses thereof (PCT/EP2013/052485).

## Institut Experimentelle Hämatologie

### ■ **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Axel Schambach** (ab 01.04.2013)

Tel.: 0511/532-5170 • E-Mail: schambach.axel@mh-hannover.de • mh-hannover.de/exphaema.html

■ Keywords: Genterapie, Blutbildung, Stammzellen, Leukämiebiologie, Signaltransduktion, Zelltherapie, Stammzellexpansion, Reprogrammierung

### Forschungsprofil

Das im April 2006 gegründete Institut für Experimentelle Hämatologie positioniert sich in Ergänzung der klinisch-hämatologischen und experimentellen Abteilungen der MHH. Unsere Forschung widmet sich der Entwicklung innovativer zell- und genterapeutischer Ansätze bei hämatologischen Erkrankungen, der Stammzellbiologie und der Analyse ausgewählter Mechanismen der Leukämogenese. Besonders ausgewiesen ist die Expertise des Instituts in der Entwicklung optimierter Strategien zur Genmodifikation von blutbildenden Stammzellen, myeloiden Zellen und Lymphozyten und der präklinischen Evaluierung der therapeutischen Effizienz und biologischen Sicherheit genetisch modifizierter Zellen. Die Stammzell-Reprogrammierung in sog. induzierte pluripotente Stammzellen und die Zellschicksalskontrolle sind in den letzten Jahren als weitere wichtige Forschungsfelder hinzugekommen. Weiterhin untersuchen wir die Grundlagen der Interaktion von Genvektoren, ihren Zielzellen und systemischen Faktoren. Zudem entwickeln wir neuartige Ansätze zum therapeutischen Gentergeting mittels Designer-Nukleasen und homologer Rekombination oder transienten Vektorsystemen. Die vom Institut erarbeiteten experimentellen Plattformen werden an der MHH sowie national und international von ausgewiesenen Partnern für die Grundlagenforschung und Entwicklung neuer Therapieansätze bei angeborenen und erworbenen Erkrankungen genutzt. In diesem Kontext haben wir auch zu einer internationalen, multizentrischen Genterapie-Studie zur Behandlung der schweren kombinierten Immundefizienz beigetragen. 2009 hat Prof. Dr. Jürgen Bode als Honorarprofessor (Schwerpunkte replizierende Episomen und Rekombinase-vermittelter Kassettenaustausch) das Institut verstärkt. Ab März 2015 wird Prof. Dr. Hildegard Büning (Infektionsbiologie des Gentransfers) als W2 Professorin das Institut verstärken. Weitere Arbeitsgruppenleiter sind Prof. Dr. Thomas Moritz (Genterapie von angeborenen Erkrankungen, Differenzierung von induzierten pluripotenten Stammzellen in Blutzellen), Prof. Dr. Jürgen Bode (Replizierende Episomen und Rekombinase-vermittelter Kassettenaustausch), Prof. Dr. Zhixiong Li (Mechanismen der Leukämogenese durch Tyrosinkinasen), Dr. Johann Meyer (Signalbiologie; Kontrolle des Zellschicksals über künstliche Rezeptoren), Dr. Bernhard Schiedlmeier (Blutstammzellexpansion unter Einfluss des Transkriptionsfaktors HOXB4 und verwandter Signalwege), Dr. Michael Morgan (Onkogenese durch Ras und verwandte Signalwege), Dr. Melanie Galla (Transiente Genvektortechnologien auf der Basis von Retroviren), Dr. Olga Kustikova (Regulierte Vektoren zur Erfassung von Transkriptionsfaktornetzwerken), Dr. Michael Rothe (Vektorsicherheit und Genotoxizität) und Prof. Dr. Dr. Axel Schambach (retrovirale Vektorbiologie; Genvektorentwicklung zur Korrektur monogenetischer und erworbener Erkrankungen; Stammzellreprogrammierung). Bis zum 31.03.2013 hatte Prof. Dr. Christopher Baum die Leitung des Instituts inne. Seit seiner Bestellung zum Präsidenten der MHH leitet Prof. Dr. Dr. Axel Schambach das Institut kommissarisch.

### Forschungsprojekte

#### **Gezieltes Eingreifen ins Zellschicksal durch optimierten retroviralen transienten Gentransfer**

Strategien zum Ersatz von Gewebe sind von zentraler Bedeutung für die Behandlung von degenerativen Erkrankungen oder bei eingeschränkter Funktionalität von vorhandenem Gewebe (beispielsweise aufgrund genetischer Mutation) und spielen somit eine zentrale Rolle in der biologischen Forschung und klinischen Applikation. Die Verfügbarkeit

von gesundem, kompatiblen Spendergewebe ist limitiert, und eine allogene Transplantation birgt zudem das Risiko einer immunologischen Abstoßungsreaktion. Die steigende Nachfrage nach Gewebeersatzmaterial und das Auftreten immunologischer Nebenwirkungen erfordert daher die Identifikation alternativer Zellquellen.

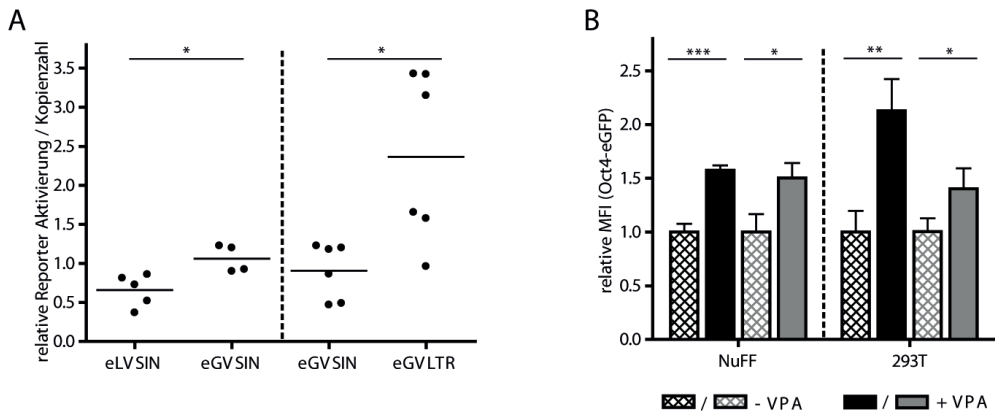
Eine wichtige Errungenschaft auf dem Gebiet der regenerativen Medizin ist deshalb die erfolgreiche gezielte Konversion bestimmter somatischer Zelltypen in andere definierte Zielzellidentitäten, die ausgehend von Zelltypen mit hoher Bioverfügbarkeit, hohem Proliferationspotential oder leichter Zugänglichkeit möglich ist. Diese Strategie erlaubt zudem die Erzeugung körpereigener und somit immunologisch kompatibler Zellressourcen. Prinzipiell können hierbei zwei verschiedene Ansätze verfolgt werden: (I) verschiedene somatische, differenzierte Zelltypen können durch die sogenannte Transdifferenzierung direkt ineinander überführt werden, oder (II) alternativ können differenzierte Zellen in ein pluripotentes Stadium zurückgeführt werden. Die letztere Methode generiert induzierte pluripotente Stamm- (iPS-) Zellen, die nicht nur unbegrenzt in Kultur expandiert werden können, sondern auch das Potential zur Differenzierung in jeden beliebigen Zelltyp des menschlichen Körpers aufweisen und somit als Universalquelle dienen könnten. Beide Ansätze haben gemeinsam, dass sie auf der Expression definierter Cocktails von Steuermolekülen, sog. Transkriptionsfaktoren, basieren. Eine klinische Anwendung gezielter Zellkonversion erfordert deshalb unter anderem die Entwicklung effizienter und sicherer Methoden für den Transfer und die Expression dieser Faktoren.

Von Retroviren abgeleitete Gentransfervektoren haben sich als äußerst potente Vehikel etabliert, mit denen eine Vielzahl verschiedener Zelltypen angesteuert werden kann. Allerdings vermitteln konventionelle retrovirale Vektoren die Integration ihres Genoms in das Wirtszellgenom. Dies kann negative Effekte auf das die Integrationsstelle umgebende Chromatin hervorrufen und hat in klinischen Studien zur Ausbildung von Tumoren geführt. Da die Zellkonversion keine permanente Expression der jeweiligen Transkriptionsfaktoren erfordert, erscheinen transiente Genexpressionsmethoden vorteilhaft. Durch gezielte Mutation des viralen Enzyms Integrase können retrovirale Vektorpartikel funktionell in der Fähigkeit zur Integration inaktiviert werden. Transfer und Expression von Transgenen erfolgt in diesem Fall durch extrachromosomale, zirkuläre DNA Moleküle, die Episomen genannt werden. Im direkten Vergleich sind episomale Expressionslevel gegenüber Integrations-kompetenten Vektoren reduziert, und die Expressionsdauer ist relativ kurzlebig aufgrund des Verlusts der Episomen durch Zellteilung.

Um die erhöhte Sicherheit episomaler retroviraler Vektoren bei gezielten Zellkonversionen zu nutzen, haben wir uns der Etablierung des Transfers von Transkriptionsfaktoren sowie dessen Optimierung gewidmet. Dabei ist es uns gelungen, sowohl die episomale Expressionsdauer als auch -höhe zu steigern.

Zur Steigerung der Expressionshöhe spielte die Auswahl eines geeigneten Vektordesigns eine elementare Rolle. Exemplarisch für den Transfer des Transkriptionsfaktors Oct4, der als Hauptakteur der Reprogrammierung zu iPS Zellen beschrieben ist, wurden verschiedene Vektordesigns direkt miteinander verglichen. Von unterschiedlichen Gattungen der Retroviren abgeleitete Vektoren zeigten dabei Unterschiede hinsichtlich der unterstützten Expressionslevel:  $\gamma$ -retrovirale Vektoren generierten höhere Aktivierungslevel eines Oct4-Reporters als lentivirale Vektoren. Zudem hatte die Position des Promotors, der die Genexpression reguliert, einen Effekt: Insertion des Promotors an einer internen Vektorposition (SIN Design) erwies sich als weniger potent als Lokalisation an der natürlichen, randständigen Position des Vektorgenoms (LTR-getriebenes Design) (Abb. 1A). Darüber hinaus konnte unabhängig vom Vektordesign ein genereller positiver Effekt auf episomale Expressionslevel durch die Gabe des Histon-Deacetylase Inhibitors Valproinsäure erzielt werden, der bekannterweise dem epigenetischen Abschalten von Genexpression („Silencing“) entgegenwirkt (Abb. 1B). Schließlich konnte spezifisch die Effizienz des episomalen Oct4-Transfersystems verbessert werden. Dies gelang durch Steigerung der Aktivität von Oct4 infolge von Fusion dieses Transkriptionsfaktors mit einem vom Herpes-Simplex-Virus abgeleiteten starken Transaktivierungsmotiv.

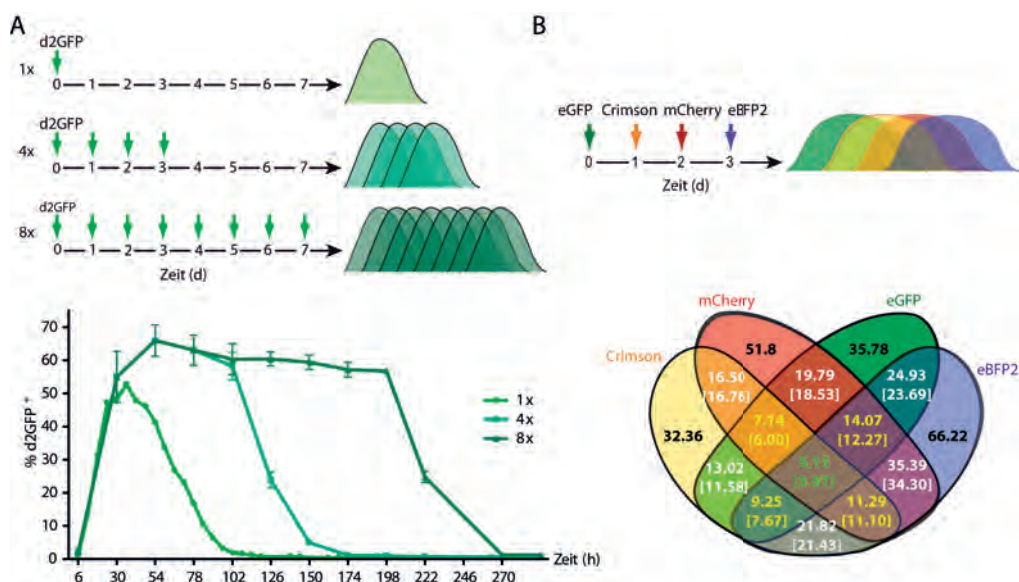
Die zeitlich begrenzte Expressionsdauer von 4-5 Tagen nach einmaliger Gabe episomaler Vektorpräparationen



**Abb. 1:** Steigerung der Genexpressionslevel von retroviralen Episomen. (A) Dualer Luciferase Assay. Aktivierung eines in HeLa P1 Zellen transfizierten Luciferase Reporters durch den Transkriptionsfaktor Oct4 30-36 h nach dessen Transduktion und episomaler (e) Expression durch lentivirale (LV) oder  $\gamma$ -retrovirale (GV) Vektoren mit selbst-inaktivierender (SIN) oder LTR- (long terminal repeat-) getriebener Architektur. Normalisierung erfolgte durch Division der Luciferase Werte durch die Anzahl der transduzierten Episomen, bestimmt mittels quantitativer PCR. \* $P < 0.05$  (Mann-Whitney Test). (B) Mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) als Indikator der Expressionshöhe eines Oct4-eGFP Fusionsproteins in humanen Fibroblasten (NuFF) und humanen embryonalen Nierenzellen (293T) in An- (+ VPA) und Abwesenheit (- VPA) des Histon-Deacetylase-Inhibitors Valproinsäure. Die Analyse erfolgte mittels Durchflusszytometrie 30-36 h nach Transduktion eines Oct4-eGFP-kodierenden, episomalen LTR-getriebenen  $\gamma$ -retroviralen Vektors. Zwei unabhängige Vektorpräparationen (schwarz und grau) wurden jeweils in Triplikaten analysiert. Fehlerbalken: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$  (unpaired t-test) (Schott et al., 2014).

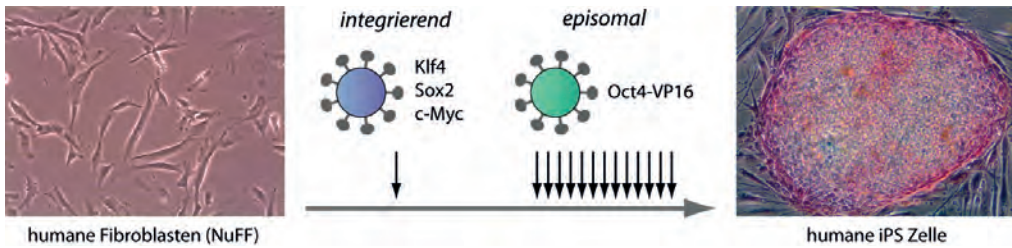
in sich schnell teilenden Zellen konnte von uns durch Entwicklung der Strategie einer mehrfachen Applikation der Vektoren behoben werden (Abb. 2A). Hierbei konnten wir zeigen, dass Zeitfenster nach Wahl durch die Anzahl und Zeitabstände einer wiederholten Gabe der Episomen relativ exakt eingestellt werden können (Abb. 2A). Die Parameter Zellteilungsrate, Intervalle zwischen den einzelnen Transduktionen sowie Halbwertszeit des übertragenen Genprodukts wurden als wichtigste Determinanten des Signalverlaufs nach episomalem Transfer identifiziert. Dies bietet eine Basis zur Vorabschätzung des episomalen Signalverlaufs für eine beliebige Kombination aus Zelltyp und Transgen. Eine visuelle Aufschlüsselung der einzelnen Transduktionen innerhalb der Kaskade von repetitivem Transfer ergab ein stochastisches Verhalten der Mehrfachtransduktionen (Abb. 2B). Dies bedeutet, dass die Effizienz der einzelnen Transduktionen bei repetitivem Transfer nicht von vorherigen Transduktionen eingeschränkt wird und es auch nach mehrmaliger Applikation nicht zur Absättigung oder Blockade von Rezeptoren kommt, die für den Eintritt der Vektorpartikel in die Zielzellen genutzt werden. Darüber hinaus konnten wir demonstrieren, dass das Konzept der Mehrfachtransduktion breit angewendet werden kann, da es mit diversen Zelltypen kompatibel war und auch mit verschiedenen Hüllproteinen, mit denen die Vektorpartikel zur Vermittlung des Eintritts in die Zielzellen ausgestattet wurden, zur erfolgreichen wiederholten Transduktion führte.





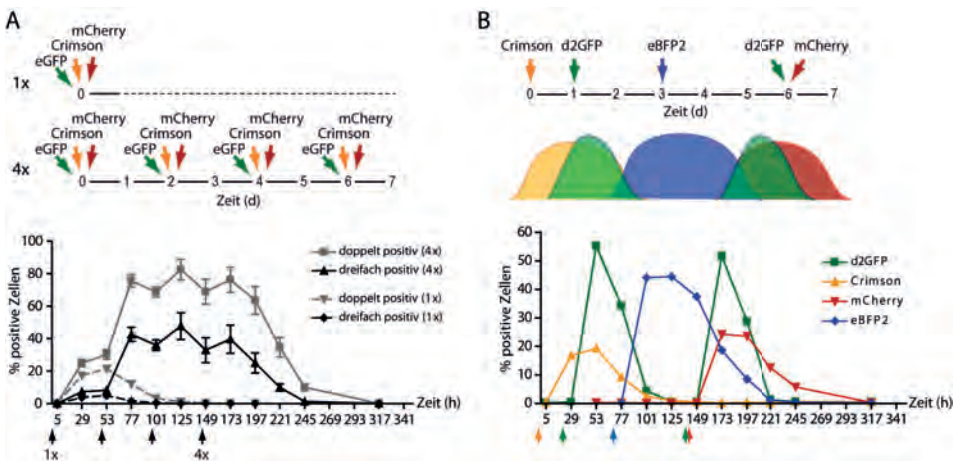
**Abb. 2:** Generierung vordefinierter Expressionszeitfenster durch wiederholte Transduktion retroviraler Episomen. (A) Repetitive Transduktion mit SIN  $\gamma$ -retroviralen episomalen Vektorpräparationen kodierend für destabilisiertes grün fluoreszierendes Protein (d2GFP). 293T Zellen wurden gemäß des dargestellten Schemas entweder ein Mal (1x), vier Mal (4x) oder acht Mal (8x) in 24 h Intervallen transduziert. Die Analyse erfolgte mittels Durchflusszytometrie an den dargestellten Zeitpunkten, angegeben in Stunden (h) nach der initialen Transduktion. Der Prozentsatz d2GFP-positiver Zellen innerhalb der Population lebender Zellen wurde an jedem Zeitpunkt durch Gating bestimmt. (B) Analyse der repetitiven Transduktion von Episomen auf Einzelzellniveau. Zur Auflösung jeder individuellen Transduktion wurde zu jedem Zeitpunkt ein anderes Fluoreszenzprotein (eGFP, Crimson, mCherry, eBFP2) in 293T Zellen übertragen, kodiert von SIN  $\gamma$ -retroviralen episomalen Vektoren. An Tag 4 wurde die transduzierte Zellpopulation mittels Durchflusszytometrie analysiert und der Prozentsatz der Fluoreszenzprotein-exprimierenden Zellen für alle möglichen Kombinationen der vier verschiedenen Fluorochrome durch Gating bestimmt. Der im Falle eines stochastischen Verhaltens der repetitiven Transduktionen erwartete Prozentsatz an mehrfach-positiven Zellen wurde für jede Farbkombination durch Multiplikation der insgesamt erzielten Transduktionseffizienzen der entsprechenden Fluorochrome errechnet [indiziert in Klammern] (Schott et al., 2015).

Basierend auf den erzielten Optimierungen gelang uns der initiale Beweis für die biologische Effektivität dieser transienten, episomalen Genexpressions-Methode für Zellkonversionen. Durch mehrfache Applikation von episomalen retroviralen Vektorpräparationen, die für das in seiner Aktivität gesteigerte Oct4-VP16 Fusionsprotein kodierten, konnten humane Fibroblasten in das Stadium der Pluripotenz zurückgeführt werden (Abb. 3). Die hierzu verwendeten Fibroblasten exprimierten die übrigen zur Reprogrammierung benötigten Transkriptionsfaktoren stabil von einem integrierenden lentiviralen Vektor (Abb. 3). In Abwesenheit des episomalen Oct4-Transfers kam es in diesen Zellen nicht zur Reprogrammierung. Die generierten humanen iPS Zellen erfüllten alle Standard-Tests zum Nachweis der Pluripotenz. Allerdings wies ein Teil der erzeugten iPS-Zell Klone eine spontane Integration der DNA-Episomen in das Zielzellgenom auf, sodass künftige Anwendungen eine weitere Optimierung des Systems zur Vermeidung dieser Restintegrationen erfordern.



**Abb. 3:** Episomaler Transfer von Oct4-VP16 erzielt die Generierung humaner induzierter pluripotenter Stammzellen. Humane Fibroblasten (NuFF) wurden repetitiv mit episomalen Präparationen eines LTR-getriebenen Vektors transduziert, der für eine Fusion (Oct4-VP16) des Hauptreprogrammierungs- und Transkriptionsfaktors Oct4 mit einem minimalen und sehr potenten Transaktivierungsmotiv des Herpes-Simplex-Virus entstammenden viralen Proteins 16 (VP16) kodiert. Die drei übrigen der kanonisch zur Reprogrammierung verwendeten Transkriptionsfaktoren (Klf4, Sox2, c-Myc) wurden von einem integrierenden LV Vektor bereitgestellt, der initial transduziert wurde. Der Reprogrammierungsprozess wurde unterstützt durch geeignete Zellkulturmedien und den Zusatz von Vitamin C und VPA (Schott et al., 2014). Foto der humanen iPS Zelle: Färbung zur Detektion der Expression von alkalischer Phosphatase.

Eine Vielzahl an Prozessen erfordert den Transfer und die Expression von mehr als einem Transgen. Simuliert durch den Transfer verschiedener Fluoreszenzproteine konnten wir zeigen, dass in der Tat mehrere Gene unabhängig voneinander durch retrovirale Episomen in dieselbe Zielzelle eingeführt werden können (Abb. 4A). Durch die Anwendung der Strategie der wiederholten Transduktion konnte wiederum eine verlängerte Expressionsdauer erreicht und zudem der Anteil der Zellen, die mehrere Transgene koexprimierten, maßgeblich gesteigert werden (Abb. 4A). Als Alternative zur simultanen Expression war es zudem möglich, komplexe und zeitlich definierte Abfolgen der Expression verschiedener Transgene nachzubilden (Abb. 4B). Hieraus resultiert ein vielfältiges Spektrum an potentiellen Anwendungen des repetitiven Transfers retroviraler Episomen.



**Abb. 4:** Anwendungspotenzial der wiederholten Zelltransduktion mit retroviralen Episomen. (A) Koexpression mehrerer Transgene über ein definiertes Zeitfenster. SIN  $\gamma$ -retrovirale episomale Vektorpräparationen kodierend für drei verschiedene Fluoreszenzproteine (eGFP, Crimson, mCherry) wurden gemischt und entweder ein Mal (1x) oder vier Mal (4x) in 48 h Intervallen in 293T Zellen kotransduziert. Transgen-exprimierende Zellen wurden an den indizierten Zeitpunkten, angegeben in Stunden (h) nach initialer Transduktion, mittels Durchflusszytometrie detektiert. Der Prozentsatz an Zellen, die mindestens zwei (doppelt positiv) oder alle drei (dreifach positiv) der transferierten Fluorochrome innerhalb der Population der lebenden Zellen koexprimierten, wurde durch Gating ermittelt. Pfeile markieren die Zeitpunkte der Transduktionen. (B) Rekapitulation einer komplexen und zeitlich definierten Abfolge der Expression verschiedener Transgene. Entsprechend des abgebildeten Schemas wurden vier verschiedene, für unterschiedliche Fluoreszenzproteine kodierende episomale Vektorpräparationen in 293T Zellen appliziert. Mittels Durchflusszytometrie wurde der Prozentsatz der für die verschiedenen Fluorochrome positiven Zellen an den indizierten Zeitpunkten, angegeben in Stunden (h) nach initialer Transduktion, ermittelt. Pfeile markieren die Zeitpunkte der Transduktionen (Schott et al., 2015).

Insbesondere von Bedeutung für klinische Anwendungen weist der retrovirale Transfer von Episomen aufgrund der Integrationsdefizienz ein erhöhtes Sicherheitsprofil auf. Durch die Optimierung der Expressionshöhe und -dauer nach retroviralem episomalen Transfer konnten wir eine Plattform etablieren, die ein gezieltes Eingreifen in das Zellschicksal erlaubt und dadurch die Generierung definierter Zelltypen durch transiente Expression von Transkriptionsfaktoren ermöglicht. Vor allem die Möglichkeit des Nachbildens der während der Entwicklung bestimmter Zelltypen natürlichen zeitlichen Abfolge von Genexpression könnte hierbei von Bedeutung sein. So ist bereits gezeigt worden, dass die zeitlich kontrollierte Expression von Transkriptionsfaktoren in physiologischer Reihenfolge Zellprodukte von verbesserter Qualität generiert, die hinsichtlich ihrer Eigenschaften und Genexpressionsprofile näher mit ihren nativen Gegenstücken korrelieren. Darüber hinaus ermöglicht die Option der definierten Abfolge von Genexpression und des genauen Einstellens der Expressionshöhe eine Anwendung im Rahmen der Systembiologie, sodass komplexe Prozesse des menschlichen Körpers detailgetreu in vitro nachgebildet und analysiert werden können.

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Schott, Juliane (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 738, REBIRTH)

## Weitere Forschungsprojekte

### **iPSCs for Disease Modelling, Drug Screening and Cell Therapy**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. med.), Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.), Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

### **Enhanced and Synthetic Cells for Regeneration**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

### **Regenerative Gene Therapy**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

### **iPSC based Hematopoietic Regeneration**

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG, Exzellenzcluster REBIRTH

### **Alpharetrovirales Verpackungssystem**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: Rentschler Biotech

### **Neue Methoden der Gentherapie für angeborene und erworbene Erkrankungen**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Duanqing Pei (Prof. Dr.); Kooperationspartner: deutsch-chinesische Juniorforschergruppen; Förderung: DAAD und BMBF

### **Reversible Zellmodifikation mittels pseudoretroviraler und epiretroviraler Transduktion**

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Bode Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738, C4; Förderung: DFG (SFB 738)

### **Herstellung von therapeutischen Stammzelltransplantaten durch gezielte Genmodifikation**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738, C9; Förderung: DFG (SFB 738)

**Cell-based Therapies for Treatment of Primary ImmunoDeficiency (CELL-PID)**

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Europäisches Konsortium; Förderung: EU 7. Rahmenprogramm

**Zellulare Reprogrammierungsplattform für vererbte Immundefekte**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium - Pädiatrisches Immundefizienz-Netzwerk; Förderung: BMBF (PidNet)

**Zellbasierte Verfahren für seltene Lungenerkrankungen 2. Subprojekt 1: "Alpha1-Antitrypsin-Defizienz"**

■ Projektleitung: Bals, Robert (Prof. Dr. med.), Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: BMBF (CARPuD 2)

**Bedeutung der Aktivierung multipler Rezeptor-Proteintyrosinkinasen für die Leukämogenese**

■ Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. Dr. med.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.), Krauter, Jürgen (PD Dr. med.); Förderung: DFG

**Erfassung AML-assoziiertes Leukämieantigene für den gerichteten adoptiven Transfer von T-Vorläuferzellen nach allogener Blutstammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.), Heuser, Michael (PD Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: BMBF IFB-Tx

**Intratracheale Transplantation genterapeutisch korrigierter Monozyten als innovativer Therapieansatz bei der pulmonalen Alveolarproteinose**

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

**Cytidin-Deaminase als Selektionsmarker im Rahmen hämatologischer Erkrankungen**

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**Verbesserte Transgenexpression in pluripotenten Stammzellen und aus ihnen abgeleiteten Geweben durch den Einsatz von Ubiquitous Chromatin Opening Elements (UCOE)**

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**ANRS HIV-GT: Entwicklung eines Protokolls für die Genterapie HIV-positiver Patienten mit hämatologischen Malignomen**

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: ANRS - French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis

**"RAG 1" Gene-corrected stem cells for curative treatment of SCID**

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: ZonMw - Netherlands Organisation for Health Research and Development

**Combining ex vivo gene therapy with stem cell transplantation for junctional epidermolysis**

■ Projektleitung: Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: Debra International, Austria

**e-Rare: Splicing Therapies for Dystrophic Epidermolysis Bullosa, kurz "SpliceEB"**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: EU

**RNA-programmierbare Cas9 Technologie für gezielte gentechnische Ansätze in den Bereichen regenerative Medizin und Infektionskrankheiten**

■ Projektleitung: Charpentier, Emmanuelle (Prof. PhD), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: HZI

Braunschweig, Humboldt Professur

### Preclinical genotoxicity assessment of lentiviral vectors

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Rothe, Michael (Dr. rer. nat.), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Förderung: Leidos Biomedical Research, Inc., USA

### Bedeutung des Integrin-RAC Signalwegs für die stromavermittelte Therapieresistenz bei akuten lymphoblastischen Leukämien

■ Projektleitung: Schwarzer, Adrian (Dr. med. PhD); Förderung: HiLF, MHH

### Induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived tissue-macrophages as an innovative therapy approach of hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis (herPAP)

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH, Young Academy

### Ausbau des Konzepts "Expanding Flp-RMCE options: The potential of Recombinase Mediated Twin-site Targeting (RMST)"

■ Projektleitung: Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.)

### Hämatopoetische Differenzierung pluripotenter humaner iPS- und ES-Zellen zu terminal differenzierten myeloischen Zellen

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Milson, Michael (PhD), DKFZ Heidelberg; Klump, Hannes (Dr. rer. nat.), Universitätsklinikum Essen

### Charakterisierung des durch retrovirale Partikel vermittelten Transfers von Membranproteinen (REMP)

■ Projektleitung: Galla, Melanie (Dr. rer. nat.), Meyer, Johann (Dr. rer. nat.)

### Decipher retrovirus host interactions early after cellular entry

■ Projektleitung: Galla, Melanie (Dr. rer. nat.), Hoffmann, Dirk (Dr. rer. nat.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD)

### Quantifizierung des dosisabhängigen transformierenden Potentials von Onkogenen

■ Projektleitung: Morgan, Michael (PD Dr. rer. nat.); Kustikova, Olga (PhD)

### Originalpublikationen

Bobis-Wozowicz S, Galla M, Alzubi J, Kuehle J, Baum C, Schambach A, Cathomen T. Non-integrating gamma-retroviral vectors as a versatile tool for transient zinc-finger nuclease delivery. *Sci Rep* 2014;4:4656

Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, Witzel M, Schwarzer A, Rothe M, Modlich U, Beier R, Göhring G, Steinemann D, Fronza R, Ball CR, Haemmerle R, Naundorf S, Kühnlcke K, Rose M, Fraser C, Mathias L, Ferrari R, Abboud MR, Al-Herz W, Kondratenko I, Marodi L, Glimm H, Schlegelberger B, Schambach A, Albert MH, Schmidt M, von Kalke C, Klein C. Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome-long-term efficacy and genotoxicity. *Sci Transl Med* 2014;6(227):227ra33

Carmo M, Risma KA, Arumugam P, Tiwari S, Hontz AE, Montiel-Equihua CA, Alonso-Ferrero ME, Blundell MP, Schambach A, Baum C, Malik P, Thrasher AJ, Jordan MB, Gaspar HB. Perforin gene transfer into hematopoietic stem cells improves immune dysregulation in murine models of perforin deficiency. *Mol Ther* 2014;DOI: 10.1038/mt.2014.242

Coci EG, Thau-Habermann N, Maetzig T, Li Z, Klein C, Petri S, Schambach A. Assessment of hematopoietic and neurologic

pathophysiology of HCLS1-associated protein X-1 deficiency in a Hax1-knockout mouse model. *Exp Hematol* 2014;DOI: 10.1016/j.exphem.2014.10.010

Dahl M, Doyle A, Olsson K, Månsson JE, Aerts H, Ehinger M, Rothe M, Modlich U, Schambach A, Karlsson S. Safe lentiviral vectors with cellular and myeloid promoters driving glucocereamidase expression corrects type 1 gaucher disease. *Exp Hematol* 2014;42(8, Suppl.):S14

Damm F, Markus B, Thol F, Morgan M, Göhring G, Schlegelberger B, Krauter J, Heuser M, Bernard OA, Ganser A. TET2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: clinical implications and evolutionary patterns. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(10):824-832

Emmrich S, Rasche M, Schöning J, Reimer C, Keihani S, Maroz A, Xie Y, Li Z, Schambach A, Reinhardt D, Klusmann JH. miR-99a/100~125b tricistrons regulate hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis by shifting the balance between TGFbeta and Wnt signaling. *Genes Dev* 2014;28(8):858-874

- Felgentreff K, Du L, Weinacht KG, Dobbs K, Bartish M, Giliani S, Schlaeger T, DeVine A, Schambach A, Woodbine LJ, Davies G, Baxi SN, van der Burg M, Blesing J, Gennery A, Manis J, Pan-Hammarstrom Q, Notarangelo LD. Differential role of nonhomologous end joining factors in the generation, DNA damage response, and myeloid differentiation of human induced pluripotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(24):8889-8894
- Gupta K, Kuznetsova I, Klimenkova O, Klimiankou M, Meyer J, Moore MA, Zeidler C, Welte K, Skokowa J. Bortezomib inhibits STAT5-dependent degradation of LEF-1, inducing granulocytic differentiation in congenital neutropenia CD34(+) cells. *Blood* 2014;123(16):2550-2561
- Hacein-Bey-Abina S, Pai SY, Gaspar HB, Armant M, Berry CC, Blanche S, Blesing J, Blondeau J, de Boer H, Buckland KF, Caccavelli L, Cros G, De Oliveira S, Fernandez KS, Guo D, Harris CE, Hopkins G, Lehmann LE, Lim A, London WB, van der Loo JC, Malani N, Male F, Malik P, Marinovic MA, McNicol AM, Moshous D, Neven B, Oleastro M, Picard C, Ritz J, Rivat C, Schambach A, Shaw KL, Sherman EA, Silberstein LE, Six E, Touzot F, Tsytsykova A, Xu-Bayford J, Baum C, Bushman FD, Fischer A, Kohn DB, Filipovich AH, Notarangelo LD, Cavazzana M, Williams DA, Thrasher AJ. A modified gamma-retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2014;371(15):1407-1417
- Haemmerle R, Phaltane R, Rothe M, Schröder S, Schambach A, Moritz T, Modlich U. Clonal Dominance With Retroviral Vector Insertions Near the ANGPT1 and ANGPT2 Genes in a Human Xenotransplant Mouse Model. *Mol Ther Nucleic Acids* 2014;3:e200
- Happle C, Lachmann N, Skuljec J, Wetzke M, Ackermann M, Brenning S, Mucci A, Jirno AC, Groos S, Mirenska A, Hennig C, Rodt T, Bankstahl JP, Schwerk N, Moritz T, Hansen G. Pulmonary transplantation of macrophage progenitors as effective and long-lasting therapy for hereditary pulmonary alveolar proteinosis. *Sci Transl Med* 2014;6(250):250ra113
- Hetzel M, Lachmann N, Happle C, Kuhn A, Ackermann M, Brenning S, Schambach A, Hansen G, Moritz T. Preclinical assessment of improved lentiviral vectors for gene and cell therapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Pneumologie* 2014;68(6):A76
- Huang J, Guo X, Fan N, Song J, Zhao B, Ouyang Z, Liu Z, Zhao Y, Yan Q, Yi X, Schambach A, Frampton J, Esteban MA, Yang D, Yang H, Lai L. RAG1/2 knockout pigs with severe combined immunodeficiency. *J Immunol* 2014;193(3):1496-1503
- Jaako P, Debnath S, Olsson K, Modlich U, Rothe M, Schambach A, Flygare J, Karlsson S. Gene therapy cures the anemia and lethal bone marrow failure in mouse model for RPS19-deficient Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 2014;99(12):1792-1798
- Kuehle J, Turan S, Cantz T, Hoffmann D, Suerth JD, Maetzig T, Zychlinski D, Klein C, Steinemann D, Baum C, Bode J, Schambach A. Modified lentiviral LTRs allow Flp recombinase-mediated cassette exchange and in vivo tracing of „factor-free“ induced pluripotent stem cells. *Mol Ther* 2014;22(5):919-928
- Kustikova OS, Stahlhut M, Ha TC, Scherer R, Schambach A, Baum C. Dose response and clonal variability of lentiviral tetracycline-regulated vectors in murine hematopoietic cells. *Exp Hematol* 2014;42(7):505-515.e7
- Kymäläinen H, Appelt JU, Giordano FA, Davies AF, Ogilvie CM, Ahmed SG, Laufs S, Schmidt M, Bode J, Yanez-Munoz RJ, Dickson G. Long-term episomal transgene expression from mitotically stable integration-deficient lentiviral vectors. *Hum Gene Ther* 2014;25(5):428-442
- Lai CK, Moon Y, Kuchenbauer F, Starczynowski DT, Argiropoulos B, Yung E, Beer P, Schwarzer A, Sharma A, Park G, Leung M, Lin G, Vollett S, Fung S, Eaves CJ, Karsan A, Weng AP, Humphries RK, Heuser M. Cell fate decisions in malignant hematopoiesis: leukemia phenotype is determined by distinct functional domains of the MN1 oncogene. *PLoS One* 2014;9(11):e112671
- Limbourg A, Schnabel S, Lozanovski VJ, Napp LC, Ha TC, Maetzig T, Bauersachs J, Naim HY, Schambach A, Limbourg FP. Genetic reporter analysis reveals an expandable reservoir of OCT4+ cells in adult skin. *Cell Regen (Lond)* 2014;3(1):9-9769-3-9. eCollection 2014
- Liu L, Xu Y, He M, Zhang M, Cui F, Lu L, Yao M, Tian W, Benda C, Zhuang Q, Huang Z, Li W, Li X, Zhao P, Fan W, Luo Z, Li Y, Wu Y, Hutchins AP, Wang D, Tse HF, Schambach A, Frampton J, Qin B, Bao X, Yao H, Zhang B, Sun H, Pei D, Wang H, Wang J, Esteban MA. Transcriptional Pause Release Is a Rate-Limiting Step for Somatic Cell Reprogramming. *Cell Stem Cell* 2014;15(5):574-588
- Lyszkiewicz M, Zietara N, Föhse L, Puchalka J, Diestelhorst J, Witzlau K, Prinz I, Schambach A, Krueger A. Limited niche availability suppresses murine intrathymic dendritic-cell development from noncommitted progenitors. *Blood* 2015;125(3):457-464
- Maetzig T, Kuehle J, Schwarzer A, Turan S, Rothe M, Chaturvedi A, Morgan M, Ha TC, Heuser M, Hammerschmidt W, Baum C, Schambach A. All-in-One inducible lentiviral vector systems based on drug controlled FLP recombinase. *Biomaterials* 2014;35(14):4345-4356
- Maroz A, Stachorski L, Emmrich S, Reinhardt K, Xu J, Shao Z, Käbler S, Dertmann T, Hitzler J, Roberts I, Vyas P, Juban G, Hennig C, Hansen G, Li Z, Orkin S, Reinhardt D, Klusmann JH. GATA1s induces hyperproliferation of eosinophil precursors in Down syndrome transient leukemia. *Leukemia* 2014;28(6):1259-1270
- Mayrhofer P, Kratzer B, Sommeregger W, Steinfellner W, Reinhardt D, Mader A, Turan S, Qiao J, Bode J, Kunert R. Accurate comparison of antibody expression levels by reproducible transgene targeting in engineered recombination-competent CHO cells. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014;98(23):9723-9733
- Menon MB, Sawada A, Chaturvedi A, Mishra P, Schuster-Gossler K, Galla M, Schambach A, Gossler A, Förster R, Heuser M, Kotlyarov A, Kinoshita M, Gaestel M. Genetic deletion of SEPT7 reveals a cell type-specific role of septins in microtubule destabilization for the completion of cytokinesis. *PLoS Genet* 2014;10(8):e1004558
- Merkert S, Wunderlich S, Bednarski C, Beier J, Haase A, Dreyer AK, Schwanke K, Meyer J, Gohring G, Cathomen T, Martin U. Efficient

designer nuclease-based homologous recombination enables direct PCR screening for footprintless targeted human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2014;2(1):107-118

Moiani A, Suerth JD, Gandolfi F, Rizzi E, Severgnini M, De Bellis G, Schambach A, Mavilio F. Genome-wide analysis of alpharetroviral integration in human hematopoietic stem/progenitor cells. *Genes (Basel)* 2014;5(2):415-429

Navarro S, Moleiro V, Molina-Estevez FJ, Lozano ML, Chinchon R, Almarza E, Quintana-Bustamante O, Mostoslavsky G, Maetzig T, Galla M, Heinz N, Schiedlmeier B, Torres Y, Modlich U, Samper E, Rio P, Segovia JC, Raya A, Guenechea G, Izpisua-Belmonte JC, Bueren JA. Generation of iPSCs from genetically corrected Brca2 hypomorphic cells: implications in cell reprogramming and stem cell therapy. *Stem Cells* 2014;32(2):436-446

Negre O, Bartholomae C, Beuzard Y, Cavazzana M, Christiansen L, Courne C, Deichmann A, Denaro M, Dreuzy Ed, Finer M, Fronza R, Gillet-Legrand B, Joubert C, Kutner R, Leboulch P, Maouche L, Paulard A, Pierciey FJ, Rothe M, Ryu B, Schmidt M, Kalle Cv, Payen E, Veres G. Preclinical Evaluation of Efficacy and Safety of an Improved Lentiviral Vector for the Treatment of beta-Thalassemia and Sick Cell Disease. *Curr Gene Ther* 2015;15(1):64-81

Phaltane R, Lachmann N, Brenning S, Ackermann M, Modlich U, Moritz T. Lentiviral MGMT(P140K)-mediated in vivo selection employing a ubiquitous chromatin opening element (AZUCOE) linked to a cellular promoter. *Biomaterials* 2014;35(25):7204-7213

Pike-Overzet K, Baum C, Bredius RG, Cavazzana M, Driessen GJ, Fibbe WE, Gaspar HB, Hoeben RC, Lagresle-Peyrou C, Lankester A, Meij P, Schambach A, Thrasher A, Van Dongen JJ, Zwaginga JJ, Staal FJ. Successful RAG1-SCID gene therapy depends on the level of RAG1 expression. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(1):242-243

Reuter CW, Krauter J, Onono FO, Bunke T, Damm F, Thol F, Wagner K, Göhring G, Schlegelberger B, Heuser M, Ganser A, Morgan MA. Lack of noncanonical RAS mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2014;93(6):977-982

Rothe M, Schambach A, Biasco L. Safety of Gene Therapy: New Insights to a Puzzling Case. *Curr Gene Ther* 2014;14(6):429-436

Schott JW, Hoffmann D, Maetzig T, Müller FJ, Steinemann D, Zychlinski D, Cantz T, Baum C, Schambach A. Improved retroviral episome transfer of transcription factors enables sustained cell fate modification. *Gene Ther* 2014;21(11):938-949

Schwarzer A, Holtmann H, Brugman M, Meyer J, Schauerte C, Zuber J, Steinemann D, Schlegelberger B, Li Z, Baum C. Hyperactivation of mTORC1 and mTORC2 by multiple oncogenic events causes addiction to eIF4E-dependent mRNA translation in T-cell leukemia. *Oncogene* 2014;DOI: 10.1038/onc.2014.290

Sharma A, Yun H, Jyotsana N, Chaturvedi A, Schwarzer A, Yung E, Lai CK, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, Görlisch K, Ganser A, Humphries RK, Heuser M. Constitutive IRF8 expression inhibits AML by activation of repressed immune response signaling. *Leukemia* 2015;29(1):157-168

Stein S, Scholz S, Schwäble J, Sadat MA, Modlich U, Schultze-Strasser S, Diaz M, Chen-Wichmann L, Müller-Kuller U, Brendel C, Fronza R, Kaufmann KB, Naundorf S, Pech NK, Travers JB, Matute JD, Presson RG Jr, Sandusky GE, Kunkel H, Rudolf E, Dillmann A, von Kalle C, Kühlcke K, Baum C, Schambach A, Dinuer MC, Schmidt M, Grez M. From Bench to Bedside: Preclinical Evaluation of a Self-Inactivating Gammaretroviral Vector for the Gene Therapy of X-linked Chronic Granulomatous Disease. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2013;24(2):86-98

Suerth JD, Labenski V, Schambach A. Alpharetroviral vectors: from a cancer-causing agent to a useful tool for human gene therapy. *Viruses* 2014;6(12):4811-4838

Suzuki T, Arumugam P, Sakagami T, Lachmann N, Chalk C, Sallase A, Abe S, Trapnell C, Carey B, Moritz T, Malik P, Lutzko C, Wood RE, Trapnell BC. Pulmonary macrophage transplantation therapy. *Nature* 2014;514(7523):450-454

Turan S, Qiao J, Madden S, Benham C, Kotz M, Schambach A, Bode J. Expanding Flp-RMCE options: the potential of Recombinase Mediated Twin-Site Targeting (RMST). *Gene* 2014;546(2):135-144

Warlich E, Schambach A, Lock D, Wedekind D, Glage S, Eckardt D, Bosio A, Knöbel S. FAS-based cell depletion facilitates the selective isolation of mouse induced pluripotent stem cells. *PLoS One* 2014;9(7):e102171

Wolstein O, Boyd M, Millington M, Impey H, Boyer J, Howe A, Delebecque F, Cornetta K, Rothe M, Baum C, Nicolson T, Koldej R, Zhang J, Keech N, Camba Colón J, Breton L, Bartlett J, An DS, Chen ISY, Burke B, Symonds GP. Preclinical safety and efficacy of an anti-HIV-1 lentiviral vector containing a short hairpin RNA to CCR5 and the C46 fusion inhibitor. *Molecular Therapy — Methods & Clinical Development* 2014;1:DOI: 10.1038/mtm.2013.11

Wunderlich S, Kircher M, Vieth B, Haase A, Merkert S, Beier J, Göhring G, Glage S, Schambach A, Curnow EC, Pääbo S, Martin U, Enard W. Primate iPSC cells as tools for evolutionary analyses. *Stem Cell Res* 2014;12(3):622-629

Yang M, Huang K, Büsche G, Ganser A, Li Z. Activation of TRKB receptor in murine hematopoietic stem/progenitor cells induced mastocytosis. *Blood* 2014;124(7):1196-1197

Yun H, Damm F, Yap D, Schwarzer A, Chaturvedi A, Jyotsana N, Lübbert M, Bullinger L, Döhner K, Geffers R, Aparicio S, Humphries RK, Ganser A, Heuser M. Impact of MLL5 expression on decitabine efficacy and DNA methylation in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99(9):1456-1464

## Übersichtsarbeiten

Kiem HP, Baum C, Bushman FD, Byrne BJ, Carter BJ, Cavagnaro J, Malech HL, Mendell JR, Naldini LM, Sorrentino BP, Williams DA, Flotte TR. Charting a clear path: the ASGCT Standardized Pathways Conference. *Mol Ther* 2014;22(7):1235-1238

## Abstracts

2014 wurden 71 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Modlich, Ute (PD Dr. med. vet. PhD): Konsequenzen der genetischen Modifikation hämatopoetischer Stammzellen.

### Promotionen

Bednarski, Christien (Dr. rer. nat.): Genetic and functional correction of the Human  $\Delta$ F508 CFTR mutation using designer nuclease technology.

Coci, Emanuele G (PhD): Preclinical models for development of hematopoietic stem cell gene therapy for monogenic diseases of the hematopoietic system.

Jäschke, Nico Martin (Dr. rer. nat.): Entwicklung von gentechnologischen Strategien zur Überwindung der Bluthirnschranke am Modell des Morbus Gaucher Typ 2.

Kühle, Johannes (Dr. rer. nat., Dipl. Humanbiol.): Generation of traceable and exchangeable induced pluripotent stem cells.

### Master

Brand, Daniel (M.Sc.Biomedizin): The effect of oncogene expression level of cell fate.

Heise, Melina (M.Sc.Biomedizin): Lentivirus-mediated gene transfer of cytidine deaminase (CDD) and multidrug resistance gene 1 (MDR1) for myeloprotective gene therapy.

Knopp, Yvonne (M.Sc.Biomedizin): Entwicklung neuer, auf retroviralen Vektorsystemen basierender Technologien zum Transfer von mRNA zur transienten Zellmodifikation.

Lange, Lucas (M.Sc.Biomedizin): Regulierte Expression von Transkriptionsfaktoren zur gerichteten endothelialen/hämatopoetischen Differenzierung von pluripotenten Stammzellen.

Meyer, Janine (M.Sc.Biomedizin): Durch retrovirale Hüllproteine vermittelte Übertragung von Membranproteinen (RemPT).

Selich, Anton (M.Sc.Biomedizin): Klonale Analyse von mesenchymalen Stammzellen aus Nabelschnurgewebe mittels lentiviraler RGB-Barcode-Technologie.

### Stipendien

Brand, Daniel: HBRS im PhD Programm Regenerative Sciences.

Fritsch, Jessica: HBRS im PhD Programm Regenerative Sciences.

Kuhn, Alexandra: HBRS im PhD Programm Regenerative Sciences.

Shahryar-Hesami, Soroosh: DAAD Stipendium.

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.): "Best Abstract Award" und Vortrag auf dem Präsidentsymposium "Therapeutic efficacy of intrasplenically transplanted macrophage progenitor cells introduces a novel gene-therapy approach to hereditary Pulmonary Proteinosis" auf dem 17. Kongress der "American Society of Gene and Cell Therapy - ASGCT in Washing.

### Wissenschaftspreise

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.): Bestes Abstract, die beste trans-

lationale Forschung: "Hämatopoetische Differenzierung von humanen induziert-pluripotenten Stammzellen zu Granulozyten oder Makrophagen in "large scale", als Basis für Zellersatz- und Genetischen Therapien" auf der DGHO Jahrestagung in Hamburg.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD): Beschreibung: Gutachter bei J Biotechnology, Biotechniques, Blood, BMC Biotechnology, Exp Hematol, Gene, Gene Ther, Hum Gene Ther, Hum Gene Ther Methods, J Gen Med, J Gene Virol; Virology, Current Gene Therapy, Cellular Therapy and Transplantation, Haematologica, Applied Microbiology and Biotechnology, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Molecular Therapy, Molecular Therapy - Nucleic Acids, Molecular Pharmaceutics, Expert Opinion for Biological Therapy, Molecular Pharmaceutics, Expert Opinion for Biological Therapy, Molecular Biology Reports, Annals of Hematology, Nature Protocols, Cell Regeneration, PNAS und als Gutachter in der Auswahlkommission der Studienstiftung des deutschen Volkes. Mitwirkung in Auswahlkommissionen der PhD Programme und Prüfungskommissionen der HBRS. Associate Editor bei Current Gene Therapy. Editor bei Current Gene Therapy und Editor bei Cell Regeneration.

Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied in den Advisory Boards von Reulon Inc. (seit 1997) und CellCA (seit 2008). Reviewer für Förderungen der DFG und des BARD (Israel Binational Agricultural Research and Development Fund). Gutachter für Gene Therapy, Journal of Biotechnology, Journal of Molecular Biology, Journal of Microbiology and Biotechnology, Molecular and Cellular Biology, Nucleic Acids Research, PLoS Biology, Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Vorlesung und Tutorial im Rahmen des PhD-Programms "Regenerative Sciences" (REBIRTH/HBRS). Masterarbeiten und Promotionen an der MHH und extern (TU Braunschweig, Universität Lausanne). Konzeptentwicklung: Predictable protein expression by cell(-line)s serving either Biotech- or therapeutic purposes has so far obeyed different rules. In the first case high levels have been the primary goal, whereas the second relied on unique integration targets excluding unknown transgene-host interactions. The recent re-definition of "genomic safe harbors" (GSHs) enables advanced approaches: tagging appropriate sites with just 96 bp "FRT twins" opens multiple options for (reversible) RMCE-based modifications.

Schiedmeier, Bernd (Dr. rer. nat.): Gutachter im Subkomitee "Stem Cell Modification" für Forschungsprojekte des IFB-Tx.

Meyer, Johann (Dr. rer. nat.): Co-Betreuer in den PhD-Programmen "Molecular Medicine" und "Regenerative Sciences".

Morgan, Michael (PD Dr. rer. nat.): Editorial Review Board von Journal of Hematological Malignancies; Gutachter bei Fachjournalen Molecular Cancer Therapeutics, Stem Cells Translational Medicine and Cancer Research; Betreuung von Masterstudenten, FWJ-ler und Schulpraktikanten.

Schwarzer, Adrian (Dr. med. PhD): Bioinformatische Analyse von High-Throughput Datensätzen (Microarrays, Bisulfite Sequencing, RNA-Seq) in Kooperation mit PD Dr. Michael Heuser (Hämatologie,



MHH) und Dr. Jan-Henning Klusmann (Päd. Hämatologie, MHH); Betreuung FWJ-ler.

Galla, Melanie (Dr. rer. nat.): Betreuung FWJ-ler; Studentenunterricht im Biomedizin und Biologie (Bachelor) Curriculum.

Hoffmann, Dirk (Dr. rer. nat.): Betreuung FWJ-ler; Studentenunterricht im Biomedizin, Humanmedizin und PhD Curriculum.

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.): Teach the teacher - Lehrerfortbildung im Rahmen der Förderung Zellux.net des Stammzellnetzwerkes Nordrhein- Westfalen in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin in Münster; Rebirth goes back to school - Aktuelle biomedizinische Forschung leicht verständlich für Schüler. Initiiert von Dr. Nico Lachman und durchgeführt gemeinsam mit Mania Ackermann an Gymnasien in Burgdorf, Clausthal-Zellerfeld und Wolfsburg; „ PhD Programm Regenerative Sciences“, „Biologie“ Leibniz Universität Hannover, „Humanmedizin“ (WP235) MHH, „Biomedizin“ Mentorprogramm MHH; Reakkreditierung

„Biomedizin“; Reviewer bei PLOS one.

Rothe, Michael (Dr. rer. nat.): Organisation des 1. Workshop zur Toxizität der retroviralen Gentherapie (21 Teilnehmer) in Hannover (05. + 06.07.2014); Mitwirkung im Biomedizin Studentenunterricht.

Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.): Reviewer bei Stem Cells and Development und Blood.

Li, Zhixiong (Prof. Dr. med.): Editorial Board von Annals Hematology und World Journal of Hematology; Gutachter bei Fachjournalen Eur J Hematol, Expert Review of Hematology, Hematological Oncology, International Journal of Biomedical Science.

### Patente

Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Sürth, Julia (Dr. rer. nat.): Patent Alpharetrovirale Vektoren (USA, EU, Russland, Kanada, Australien).

## Klinik für Kardiologie und Angiologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Johann Bauersachs

Tel.: 0511/532-3841 • E-Mail: ratic.angelina@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/kardiologie.html](http://www.mh-hannover.de/kardiologie.html)

■ Keywords: Herzmuskelschwäche, Herzrhythmusstörung, Herzinfarkt, kardiovaskuläres System, Remodelling

## Forschungsprofil

### Mechanismen der kardiovaskulären Reparatur und Regeneration

Wir untersuchen die Funktion und Interaktion gewebesresidenter und rekrutierter Zellpopulationen bei Entzündungs-, Heilungs- und Regenerationsprozessen im kardiovaskulären System. Wir beschäftigen uns u.a. mit den Mechanismen der Wundheilung und Angiogenese in ischämisch-geschädigten Geweben. Unser besonderes Interesse gilt parakrinen Mechanismen und der davon abgeleiteten Entwicklung therapeutisch aktiver Proteine. Aufbauend auf unseren experimentellen Befunden entwickeln wir nicht-invasive regenerative Therapien für Patienten mit Herzinfarkt. So untersuchen wir derzeit in der multizentrischen CATCH-AMI Studie die Effekte eines CXCR4 Antagonisten bei Patienten mit großem Infarkt (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01905475>).

### Mechanismen der akuten und chronischen Herzmuskelschwäche

In transgenen Mausmodellen analysieren wir Signalwege, die die Anpassungsprozesse des Herzens an physiologische (Schwangerschaft) und pathologische (z.B. Infarkt, Aortenstenose) Belastungen steuern. Wir entwickeln neue Therapieansätze u.a. für Patientinnen mit schwangerschaftsbedingter Herzmuskelschwäche. Die Wirksamkeit einer Prolactinblockade bei schwangerschaftsbedingter Herzmuskelschwäche untersuchen wir derzeit in einer BMBF-geförderten multizentrischen Studie (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00998556>). Ein weiteres Forschungsfeld ist die Kardio-Onkologie; hier untersuchen wir Effekte von Tumoren auf das kardiovaskuläre System und entwickeln neue Antitumorstrategien. In der vom BMBF geförderten DIGIT-HF multizentrischen Studie wird an Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz die Wirksamkeit von Digitoxin zur Verminderung von Mortalität und Krankenhausaufnahmen geprüft. Einen interdisziplinären Schwerpunkt stellen Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) dar.

### 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 katécholaminergen polymorphen Kammertachykardie. Gemeinsam mit der MHH Klinik für HTTG Chirurgie untersuchen wir Aspekte der Defibrillatortherapie bei Patienten mit linksventrikulären Unterstützungssystemen. In einem prospektiven Register evaluieren wir den Nutzen einer tragbaren Defibrillatorweste bei Patienten mit neu diagnostizierter Herzinsuffizienz.

### Biomarker bei Herzinfarkt und Herzmuskelschwäche

Wir arbeiten an der Identifizierung und klinischen Entwicklung innovativer kardiovaskulärer Biomarker. Ein Beispiel ist GDF-15, welches wir als stress-induziertes Zytokin identifizieren konnten. Derzeit entwickeln wir mit Roche Diagnostics ein GDF-15 Assay zur Marktreife. Darüber hinaus entwickeln wir diagnostisch und prognostisch relevante Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen während der Schwangerschaft.

### Umbau- und Entzündungsprozesse in der arteriosklerotischen Gefäßwand

Die Arteriosklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Blutgefäße und Ursache von Herzinfarkt, chronischer Herzmuskelschwäche und Schlaganfall. Wir untersuchen die Mechanismen die aufgrund der anhaltenden Entzündung

zum Umbau und zur Verengung von Blutgefäßen führen. Mittels neuer Therapiestrategien soll der Gefäßumbau und die fortschreitende Gefäßverengung verhindert werden. Hierbei kommen innovative pharmakologische und genteherapeutische Verfahren zum Einsatz, die die intrazelluläre Signaltransduktion (microRNAs) als auch die epigenetische (Fehl-)Programmierung der Gefäßwandzellen beeinflussen sollen.

## Forschungsprojekte

### **DIGIT-HF: Große klinische Studie zur Wirksamkeit von Digitoxin bei Herzinsuffizienz**

Trotz der zunehmend besseren Behandlungsmöglichkeiten entwickeln Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Krankheitsverlauf häufig eine Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz). Diese ist in der Regel Folge einer Durchblutungsstörung des Herzens (Koronare Herzkrankheit), eines Herzinfarktes, eines langjährigen Bluthochdrucks, eines Herzklappenfehlers oder angeborener Funktionsstörungen des Herzens. Durch die zunehmende Herzschwäche können die abhängigen Körperorgane nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt werden und es kommt zu einem Rückstau von Blut in die Lunge. Patienten mit Herzschwäche leiden daher an einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit, Abgeschlagenheit, Luftnot und zeigen im fortgeschrittenen Stadium zudem kritische Fehlfunktionen wichtiger Organe, z.B. der Nieren. In den fortgeschrittenen Stadien der Herzschwäche kommt es gehäuft zu Entgleisungen, die eine Behandlung im Krankenhaus notwendig machen. In Deutschland sind diese Entgleisungen die häufigste Ursache für eine Krankenhausaufnahme. Insgesamt ist die Krankheitshäufigkeit und Sterblichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz trotz der bestehenden Behandlungsmöglichkeiten hoch. Daher ist es wichtig, weitere Behandlungsmöglichkeiten zu identifizieren, um die Lebensqualität und schlechte Prognose dieser Patienten zu verbessern.

Bei Herzinsuffizienz mit verminderter Auswurfleistung (systolische Herzinsuffizienz) ist die Wirksamkeit verschiedener medikamentöser Therapien (z.B. Beta-Blocker, Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) sowie von speziellen Schrittmachersystemen gut belegt. Unklar ist aber weiterhin, ob die medikamentöse Behandlung mit Herzglykosiden (Digitalis) harte klinische Endpunkte (z. B. die Sterblichkeit oder die Häufigkeit von Krankenhausaufnahmen) bei systolischer Herzinsuffizienz verbessert. Herzwirksame Glykoside wurden ursprünglich aus dem Fingerhut zur Steigerung der Schlagkraft des Herzens extrahiert und werden seit ca. 200 Jahren in der Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt. Die wichtigsten Herzglykoside, die in der Medizin verwendet werden, sind Digoxin und Digitoxin. Die Verwendung von Herzglykosiden zur Therapie der systolischen Herzinsuffizienz hat in den letzten beiden Jahrzehnten stetig abgenommen. Ursache hierfür ist vor allem die nachgewiesene Wirksamkeit von Beta-Blockern und Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in großen klinischen Studien. Dahingegen wurde die einzige große klinische Studie mit dem Herzglykosid Digoxin (DIG-Trial) bei systolischer Herzinsuffizienz insgesamt neutral interpretiert, da durch Digoxin die Gesamtsterblichkeit nicht beeinflusst wurde, obwohl Krankenhausaufnahmen aufgrund einer Herzinsuffizienz signifikant gesenkt wurden. Zahlreiche Nachanalysen des DIG-Trials deuten jedoch auf einen Nutzen einer Therapie mit Digoxin bei systolischer Herzinsuffizienz hin. So konnte u. a. eine Nachanalyse des DIG-Trials zeigen, dass die Herz-Kreislauf-Sterblichkeit und Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz, die in einer anderen Studie durch eine Therapie mit dem Wirkstoff Ivabradin signifikant verbessert wurde (SHIFT-Trial), auch im DIG-Trial durch Digoxin signifikant reduziert gewesen wäre (Abb. 1). Zur definitiven Klärung des Nutzens von Herzglykosiden bei Herzinsuffizienz ist jedoch eine große, prospektive klinische Studie lange überfällig.

Um die prognostische Bedeutung einer Therapie mit Herzglykosiden bei systolischer Herzinsuffizienz zu klären, haben wir auf Grundlage eigener wissenschaftlicher Untersuchungen die große klinische Studie DIGIT-HF mit insgesamt 2190 Patienten beim Bundesministerium für Forschung und Technik (BMBF) beantragt und hierfür Fördermittel von ca. 3.2 Mill. Euro erhalten. DIGIT-HF (DIGitoxin to Improve Outcomes in patients with advanced systolic chronic Heart Failure) untersucht in einem einfachen Studiendesign (Abb. 2) an einem alltäglichen Patientenkollektiv mit systolischer Herzinsuffizienz, ob die Therapie mit dem Herzglykosid Digitoxin die Gesamtsterblichkeit und Kranken-

hausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo verbessert. An der Durchführung der DIGIT-HF-Studie sind bundesweit ca. 40 Studienzentren beteiligt. Die Studie wird Anfang 2015 die ersten Patienten einschließen und bei einer Nachverfolgung von max. 48 Monaten voraussichtlich 2019 abgeschlossen sein. Wenn DIGIT-HF die von uns erwartete Verbesserung des kombinierten Endpunktes Gesamtsterblichkeit und Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz nachweist, wird DIGIT-HF die Therapie der Herzinsuffizienz und die entsprechenden Empfehlungen der Fachgesellschaften signifikant beeinflussen.

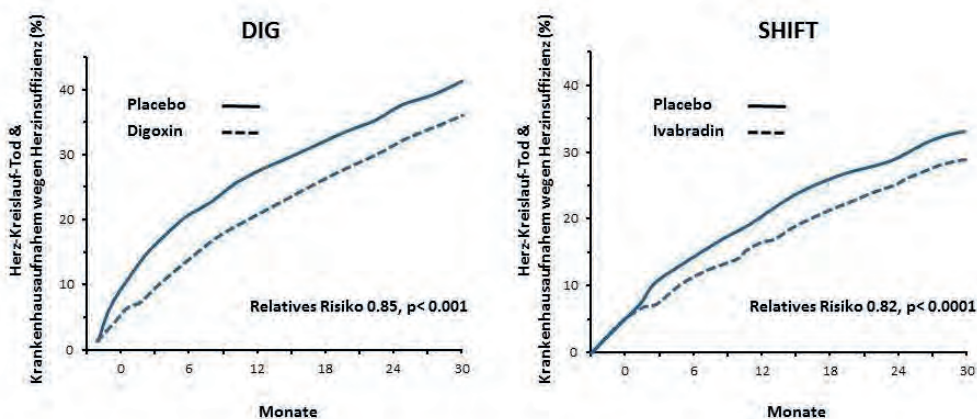


Abb. 1: Ereigniskurven für das kombinierte Auftreten von Herz-Kreislauf-Tod oder Krankenhausbehandlung wegen Herzinsuffizienz im DIG-Trial (A) und SHIFT-Trial (B). In Anlehnung an Castagno et al. 2012, Eur Heart J

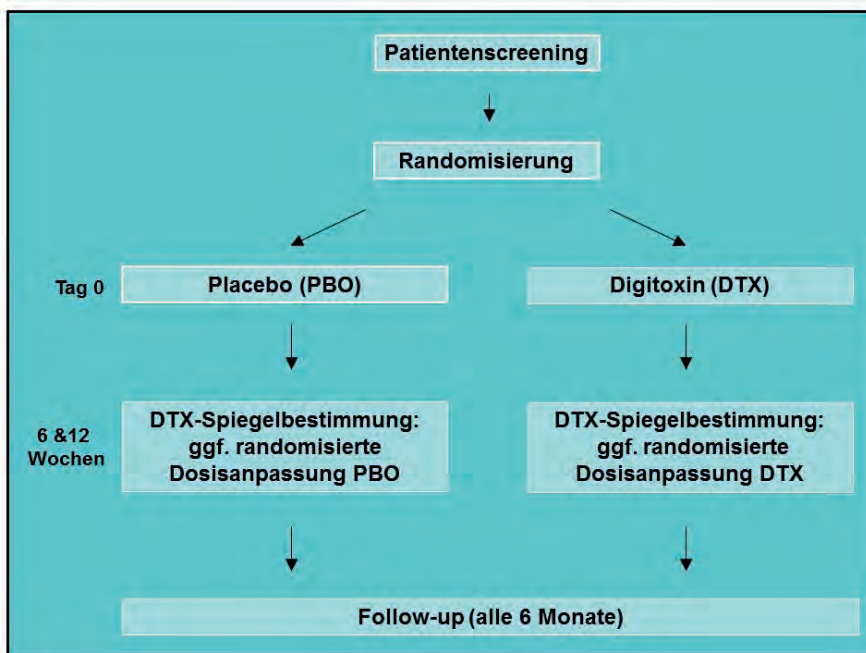


Abb. 2: Behandlungsschema DIGIT-HF

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

## Weitere Forschungsprojekte

### **Impact of adrenocortical steroid receptors for myocardial healing and remodelling**

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Fraccarollo, Daniela (Dr. rer. nat.)

### **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

### **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/KFO**

■ 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

### **Mineralocorticoid receptor antagonist study in Heart Failure (ARTS-HF)**

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

### **Phase IIb safety and efficacy study of four dose regimens of BAY 1021189 in patients with worsening HF and reduced RF (SOCRATES REDUCED)**

■ 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 (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

### **DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure (DIGIT-HF)**

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD); Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

### **Untersuchungen zur vasoprotektiven und vasoregenerativen Wirkung von Digitoxin in vivo**

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

### **Funktionelle Rolle der MK2 bei der alterungsbedingten endothelialen und kardialen Dysfunktion**

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

### **Cardiac beta1-adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETiCS) Study**

■ Projektleitung: Berliner, Dominik (Dr. med.); Studienleitung: R. Jahns (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Würzburg; Förderung: BMBF

### **Anzahl an A. radialis Thrombosen nach transradialer Koronardiagnostik / perkutaner transluminaler Koronarangioplastie und Langzeitresultate nach 4-wöchiger NMH Behandlung bei symptomatischen Patienten**

■ Projektleitung: Brehm, Michael (PD Dr. med.)

### **Rolle von Toll-like Rezeptoren bei der postnatalen Arteriogenese**

■ Projektleitung: Grote, Karsten (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und

Kultur (NMWK), ZN2644

**Myocardial cellular crosstalk and gene-therapy**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Rebirth 2, Research Group

**Kardiale Kachexie - Bedeutung von Myostatin als Biomarker und Identifizierung neuer krankheitsspezifischer Mediatoren aus dem Skelettmuskel**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung; Projekt: F/40/10

**Bedeutung des endothelialen Transkriptionsfaktor GATA2 für die parakrine Regulation der Herzfunktion und die Entstehung myokardialer Hypertrophie**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/5-1

**Venia Legendi Molekulare Kardiologie, Heisenbergprofessur**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/6-1

**Kardial sezerniertes CTRP9: Zelluläre Signalmechanismen, Bedeutung für myokardiales Remodeling, systemische Insulinresistenz und mögliche gentherapeutische Ansatzpunkte**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/8-1

**Unraveling the mechanisms of asymmetrical growth and localized translation in cardiac myocytes: molecular imaging and identification of signaling responsive RNA-binding proteins**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kehat, Izhak (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersachsen/Israel Foundation

**The role of calpain in regulating the cardiac microRNA profile**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Shared Expertise im Deutschen Zentrum für Herz-Kreislaufforschung, DZHK 13 B-004 EA

**The adverse effects of paracrine factors secreted by iPSC-derived human cardiomyocytes generated from patients with inherited cardiomyopathies**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (NMWK) Nieders. Vorab

**Role of Relaxin in the pathophysiology of pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Industriemittel

**REBIRTH active**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: CORTISS

**Analyse des Einflusses einer gestörten kardiomyozytären gp130 Signalkaskaden auf die Funktion myeloischer Zellen in Inflammationsprozessen bei ischämischen Kardiomyopathien**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG Hi 842/8-1

**Myocardial Remodelling and Regeneration**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence REBIRTH II

**Analyse von protektiven Mechanismen zum Schutz des Myokards by cardiotoxischer Chemotherapie in der Krebstherapie**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG HI 842/8-1

**STAT3 reguliert über microRNAs und das Ubiquitine Proteasomale System die Homeostase von sarkomerischen Myosin Heavy Chain Proteinen und spielt damit eine wichtige Rolle für kardiale Hypertrophie und Atrophie**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG HI 842/9-1

**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 adaptiven, inflammatorischen und regenerativen Prozessen des Myokards**

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG, KFO 136, Ge 801/9-1

**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: Rebirth

**Bedeutung der atypischen Proteinkinasen C für postnatales Wachstum und Hypertrophie des Herzens**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG

**Protektive und immunmodulatorische Funktion von GDF-15 bei viraler Myokarditis**

■ Projektleitung: Kempf, Tibor (PD Dr. med.); Förderung: DFG; KE 1748/1-1

**Rolle der MAP-Kinase aktivierten Proteinkinase-2 (MK2) für Angiogenese und arterielle Entwicklung**

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Bavendiek, Udo (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Unterschiedliche Effekte von Makrophagen-Subsets auf vaskuläre Regenerationsprozesse: Die Rolle von Autotaxin in postnataler Arteriogenese**

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

**Internationales Takotsubo-Register**

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.), Studienleitung: Templin, Christian (PD Dr. med.)/Lüscher, Thomas (Prof. Dr. med.), Universitätsspital Zürich; Förderung: Industriemittel

**miRNAs als Biomarker der Takotsubo-Kardiomyopathie**

■ Projektleitung: Napp, L. Christian (Dr. med.), Studienleitung: C. Templin (PD Dr. med.), Universitätsspital Zürich; Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.), IFB-Tx, MHH; Förderung: Industriemittel, EU-Forschungsförderung (FP7, Prof. Thum)

**OPTILINK-HF**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**RESPOND-CRT: Clinical Trial of the SonRtip Lead and Automatic AV-VV Optimization Algorithm in the PARADYM RF SonR CRT-D (RESPOND CRT)**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Management and Detection of Atrial Tachyarrhythmias in Patients Implanted With Biotronik DX Systems (MATRIX)**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Left Atrial Appendage Occlusion vs. Usual Care in Patients With Atrial Fibrillation and Severe Chronic Kidney Disease (WatchAFIBinCKD)**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Perikarderguss und Perikarditis nach interventioneller Kryoballon-Pulmonalvenenisolation**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Barostim Neo System in the Treatment of Heart Failure**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Evaluierung innovativer Biomarker zur Verbesserung der Risikostratifizierung und Patientenselektion in der ICD Therapie (BIOMARKER-ICD)**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Prospektive Untersuchung zur Bedeutung von Biomarkern und Lebensqualität und Depression bei ICD Patienten im hohen Lebensalter**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**INcrease of VAgal TonE in Heart Failure (InnovateHF)**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**BioDetect II Study**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**GREAT Register**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Effekt der therapeutischen Inhibition von miR-199a-5p auf Remodeling-Prozesse nach Myokardinfarkt**

■ Projektleitung: Ricke-Hoch, Melanie (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

**STAT3 reguliert über microRNAs und das Ubiquitine Proteasomale System die Homeostase von sarkomerischen Myosin Heavy Chain Proteinen und spielt damit eine wichtige Rolle für kardial Hypertrophie und Atrophie**

■ Projektleitung: Ricke-Hoch, Melanie (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG RI 2531/1-1

**Rebirth Active Women " Effekt körperlichen Trainings auf Marker der Sensenz und Leistungsfähigkeit von Frauen in der mittleren Lebensphase"**

■ Projektleitung: Röntgen, Philipp (Dr. med.), Berliner, Dominik (Dr. med.); Förderung: Deutsche Herzstiftung

**Langzeitvergleich der Effektivität der Kombination aus Ezetimib und Simvastatin vs. Simvastatin alleine bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. IMPROVE-IT-Studie**

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Langzeitbeobachtung von Behandlung mit Gerinnungshemmern nach akutem Koronarsyndrom (EPICOR)**

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel



**Randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie zum Einsatz von Darapladib bei akutem Koronarsyndrom (Solid-TIMI-52)**

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Vergleich zwischen der Anwendung von Prasugrel zum Zeitpunkt einer perkutanen Koronarintervention (PCI) und der Anwendung als Vorbehandlung zum Zeitpunkt der Diagnose bei Patienten mit Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung (ACCOAST)**

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Eine 30-tägige, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-IV Studie mit parallelen Gruppen zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer vor der Krankenhauseinweisung im Vergleich zu einer im Krankenhaus begonnenen Therapie mit Ticagrelor bei STEMI Patienten mit geplanter PCI (ATLANTIC)**

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Evaluierung realer klinischer Anwendungsergebnisse des Koronarstentsystems PROMUS® Element® in der routinemäßigen klinischen Anwendung an einem unselektierten Patientenkollektiv (PE-Prove)**

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Vascular Remodelling and Regeneration**

■ Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence REBIRTH II

**Einfluss des endogenen Kininogens auf die Rekrutierung inflammatorischer Zellen und das vaskuläre Remodeling**

■ Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence REBIRTH II

**Modulation der inflammatorischen Signaltransduktion durch den „Regulator of G-Protein Signaling 5“ (RGS5) in vaskulären Zellen**

■ Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence REBIRTH II

**Funktion und therapeutisches Potential der micro-RNA146a während des pathologischen Gefäßremodelings**

■ Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence REBIRTH II

**Einfluss von Finerenone auf die Funktion vaskulärer Zellen und vaskuläre Regenerationsprozesse**

■ Projektleitung: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Nicht-Muskel-Myosine bei der Aktivierung und Migration kardialer Fibroblasten: Einfluss auf kardiale Wundheilung und Remodeling**

■ Projektleitung: Tillmanns, Jochen (Dr. med.)

**Prospektive Untersuchung zur Versorgungspraxis, Eignung und Evaluation von Risikoprädiktoren bei Patienten mit Indikation für eine tragbare Defibrillatorweste (GoVest)**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

**BioMonitor Master Studie**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

**EFFORTLESS S-ICD Register**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

**RELIANCE 4-FRONT-Studie**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

**ReduceIT-Studie**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

**Ellipse Assura Parylene NTA Studie**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med); Förderung: Industriemittel

**BRAVO 2/3 Effect of BivaliRudin on Aortic Valve Intervention Outcomes 2/3 (BRAVO 2/3)**

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**BIOFLOW IV: Stent-Studie**

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**GABY Register: Anwendungsbeobachtung von bioresorbierbaren Koronarstents**

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**FALCON Register: europaweite Investigator initiierte Anwendungsbeobachtung von medikamentenbeschichteten Koronarballons**

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Bauersachs (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**Einfluss von des Multidrug-Resistance Protein 1 auf kardiovaskuläre Alterungsprozesse**

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.)

**Rolle von mitochondrialem Thioredoxin 2 für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Mausmodell der Galphaq Überexpression**

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.)

**Funktion und therapeutisches Potenzial von drei neu identifizierten sezernierten Proteinen (expressed sequence tags) bei der Wundheilung nach Herzinfarkt**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, WO 552/9-1

**Matrix-modifizierende Enzyme als multifunktionale Mediatoren der entzündlichen Wundheilung nach Herzinfarkt**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, WO 552/10-1

**Secreted factors and non-cell-based strategies for cardiac regeneration**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Exzellenzcluster REBIRTH-2

**Characterisation of the therapeutic potential of secretome peptides in the LAD mouse model**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**CXCR4 Antagonism for Cell Mobilisation and Healing in Acute Myocardial Infarction (CATCH-AMI) Studie**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

**BOOST II Klinische Studie**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, DR 148/13-1

**The effect of intracoronary reinfusion of bone marrow-derived mononuclear cells (BM-MNC) on all cause mortality in acute myocardial infarction (BAMI)**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: European Commission; EU FP7 Programme

## Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe (BiomarCaRE)

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: European Commission; EU FP7 Programme

## Iron homeostasis in ischemic heart disease

■ Projektleitung: Kempf, Tibor (PD Dr. med.) und Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Chevon, Mordechai (Prof. Dr.), The Hebrew University of Jerusalem; Förderung: German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development

## Evaluierung des GDF-15 Immunoassays

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Industriemittel

### Originalpublikationen

Assmus B, Leistner DM, Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Sedding D, Yu J, Corti R, Mathey DG, Barth C, Mayer-Wehrstein C, Burck I, Suesselbeck T, Dill T, Hamm CW, Tonn T, Dimmeler S, Zeiher AM, REPAIR-AMI Study Group. Long-term clinical outcome after intracoronary application of bone marrow-derived mononuclear cells for acute myocardial infarction: migratory capacity of administered cells determines event-free survival. *Eur Heart J* 2014;35(19):1275-1283

Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Authors/Task Force members. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541-2619

Berliner D, Bauersachs J Moderne medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz - Stellenwert neuer Substanzen. *Herzmedizin* 2014;31(2):14-20

Blecharz KG, Burek M, Bauersachs J, Thum T, Tsikas D, Widder J, Roewer N, Förster CY Inhibition of proteasome-mediated glucocorticoid receptor degradation restores nitric oxide bioavailability in myocardial endothelial cells in vitro. *Biol Cell* 2014;106(7):219-235

Chowdhury A, Herzog C, Hasselbach L, Khouzani HL, Zhang J, Hammerschmidt M, Rudat C, Kispert A, Gaestel M, Menon MB, Tudorache I, Hilfiker-Kleiner D, Mühlfeld C, Schmitto JD, Müller M, Theilmeier G Expression of fibulin-6 in failing hearts and its role for cardiac fibroblast migration. *Cardiovasc Res* 2014;103(4):509-520

Damman P, Kempf T, Windhausen F, van Straalen JP, Guba-Quint A, Fischer J, Tijssen JG, Wollert KC, de Winter RJ, Hirsch A, ICTUS investigators. Growth-differentiation factor 15 for long-term prognostication in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy. *Int J Cardiol* 2014;172(2):356-363

Daniel JM, Penzkofer D, Teske R, Dutzmann J, Koch A, Bielenberg W, Bonauer A, Boon RA, Fischer A, Bauersachs J, van Rooij E, Dimmeler S, Sedding DG Inhibition of miR-92a improves re-endothelialization and prevents neointima formation following vascular injury. *Cardiovasc Res* 2014;103(4):564-572

de Boer JF, Dijkers A, Jurdzinski A, von Felden J, Gaestel M, Bavendiek U, Tietge UJ Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 deficiency reduces insulin sensitivity in high-fat diet-fed mice. *PLoS One* 2014;9(9):e106300

Delewi R, Hirsch A, Tijssen JG, Schächinger V, Wojakowski W, Roncalli J, Aakhus S, Erbs S, Assmus B, Tendera M, Goekmen Turan R, Corti R, Henry T, Lemarchand P, Lunde K, Cao F, Huikuri HV, Surder D, Simari RD, Janssens S, Wollert KC, Plewka M, Grajek S, Traverse JH, Zijlstra F, Piek JJ Impact of intracoronary bone marrow cell therapy on left ventricular function in the setting of ST-segment elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35(15):989-998

Duncker D, Haghikia A, König T, Hohmann S, Gutleben KJ, Westendorf R, Oswald H, Klein H, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function-value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur J Heart Fail* 2014;16(12):1331-1336

Dutzmann J, Daniel JM, Bauersachs J, Sedding DG MiR-92a - a key player in cardiovascular remodeling. *RNA & disease* 2014;1:e371

Eberhard J, Haverich A, Bauersachs J, Stiesch M Gesunde Zähne - ein Beitrag für ein gesundes Herz. *Herz heute* 2014;(3)30-34

Eberhardt M, Dux M, Namer B, Miljkovic J, Cordasic N, Will C, Kichko TI, de la Roche J, Fischer M, Suarez SA, Bikiel D, Dorsch K, Leffler A, Babes A, Lampert A, Lennerz JK, Jacobi J, Marti MA, Doctorovich F, Högestatt ED, Zygmunt PM, Ivanovic-Burmazovic I, Messlinger K, Reeh P, Filipovic MR H2S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway. *Nat Commun* 2014;5:4381

Fraccarollo D, Galuppo P, Motschenbacher S, Ruetten H, Schäfer A, Bauersachs J Soluble guanylyl cyclase activation improves progressive cardiac remodeling and failure after myocardial infarction. Cardioprotection over ACE inhibition. *Basic Res Cardiol* 2014;109(4):421

- Gopal DM, Larson MG, Januzzi JL, Cheng S, Ghorbani A, Wollert KC, Kempf T, D'Agostino RB, Polak JF, Ramachandran VS, Wang TJ, Ho JE Biomarkers of cardiovascular stress and subclinical atherosclerosis in the community. *Clin Chem* 2014;60(11):1402-1408
- Herzog C, Lorenz A, Gillmann HJ, Chowdhury A, Larmann J, Harendza T, Echtermeyer F, Müller M, Schmitz M, Stypmann J, Seidler DG, Damm M, Stehr SN, Koch T, Wollert KC, Conway EM, Theilmeier G Thrombomodulin's lectin-like domain reduces myocardial damage by interfering with HMGB1-mediated TLR2 signaling. *Cardiovasc Res* 2014;101(3):400-410
- Hildemann SK, Schulz C, Fraccarollo D, Schöpp C, Flierl U, Wissel K, Pelisek J, Massberg S, Bauersachs J, Schäfer A Fractalkine promotes platelet activation and vascular dysfunction in congestive heart failure. *Thromb Haemost* 2014;111(4):725-735
- Hu D, Barajas-Martinez H, Pfeiffer R, Dezi F, Pfeiffer J, Buch T, Betzenhauser MJ, Belardinelli L, Kahlig KM, Rajamani S, DeAntonio HJ, Myerburg RJ, Ito H, Deshmukh P, Marieb M, Nam GB, Bhatia A, Hasdemir C, Haissaguerre M, Veltmann C, Schimpf R, Borggreffe M, Viskin S, Antzelevitch C Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(1):66-79
- Hu D, Barajas-Martinez H, Terzic A, Park S, Pfeiffer R, Burashnikov E, Wu Y, Borggreffe M, Veltmann C, Schimpf R, Cai JJ, Nam GB, Deshmukh P, Scheinman M, Preminger M, Steinberg J, Lopez-Izquierdo A, Ponce-Balbuena D, Wolpert C, Haissaguerre M, Sanchez-Chapula JA, Antzelevitch C ABC9 is a novel Brugada and early repolarization syndrome susceptibility gene. *Int J Cardiol* 2014;171(3):431-442
- Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Napp LC, Widera C, Franke J, Fijalkowski M, Nowak R, Fijalkowska M, Volkmann I, Katus HA, Wollert KC, Bauersachs J, Erne P, Lüscher TF, Thum T, Templin C A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35(15):999-1006
- Kampschulte M, Gunkel I, Stieger P, Sedding DG, Brinkmann A, Ritman EL, Krombach GA, Langheinrich AC Thalidomide influences atherogenesis in aortas of ApoE(-/-)/LDLR(-/-) double knockout mice: a nano-CT study. *Int J Cardiovasc Imaging* 2014;30(4):795-802
- Kapopara PR, von Felden J, Soehnlein O, Wang Y, Napp LC, Sonnenschein K, Wollert KC, Schieffer B, Gaestel M, Bauersachs J, Bavendiek U Deficiency of MAPK-activated protein kinase 2 (MK2) prevents adverse remodelling and promotes endothelial healing after arterial injury. *Thromb Haemost* 2014;112(6):1264-1276
- Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Jüni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, EACTS Clinical Guidelines Committee, Sousa Uva M, Achenbach S, Pepper J, Anyanwu A, Badimon L, Bauersachs J, Baumbach A, Beygui F, Bonaros N, De Carlo M, Deaton C, Dobrev D, Dunning J, Eeckhout E, Gielen S, Hasdai D, Kirchhof P, Luckraz H, Mahrholdt H, Montalescot G, Paparella D, Rastan AJ, Sanmartin M, Sergeant P, Silber S, Tamargo J, ten Berg J, Thiele H, van Geuns RJ, Wagner HO, Wassmann S, Wendler O, Zamorano JL 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46(4):517-592
- Kossmann S, Hu H, Steven S, Schonfelder T, Fraccarollo D, Mikhed Y, Brahler M, Knorr M, Brandt M, Karbach SH, Becker C, Oelze M, Bauersachs J, Widder J, Munzel T, Daiber A, Wenzel P Inflammatory monocytes determine endothelial nitric-oxide synthase uncoupling and nitro-oxidative stress induced by angiotensin II. *J Biol Chem* 2014;289(40):27540-27550
- Kumarswamy R, Volkmann I, Beermann J, Napp LC, Jabs O, Bhayadia R, Melk A, Ucar A, Chowdhury K, Lorenzen JM, Gupta SK, Batkai S, Thum T Vascular importance of the miR-212/132 cluster. *Eur Heart J* 2014;35(45):3224-3231
- Lambiase PD, Barr C, Theuns DA, Knops R, Neuzil P, Johansen JB, Hood M, Pedersen S, Käåb S, Murgatroyd F, Reeve HL, Carter N, Boersma L, EFFORTLESS Investigators. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J* 2014;35(25):1657-1665
- Limbourg A, Schnabel S, Lozanovski VJ, Napp LC, Ha TC, Maetzig T, Bauersachs J, Naim HY, Schambach A, Limbourg FP Genetic reporter analysis reveals an expandable reservoir of OCT4+ cells in adult skin. *Cell Regen (Lond)* 2014;3(1):9-9769-3-9. eCollection 2014
- Lorenzen JM, Kaucsar T, Schauerte C, Schmitt R, Rong S, Hübner A, Scherf K, Fiedler J, Martino F, Kumarswamy R, Kölling M, Sörensen I, Hinz H, Heineke J, van Rooij E, Haller H, Thum T MicroRNA-24 Antagonism Prevents Renal Ischemia Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(12):2717-2729
- Melk A, Tegtbur U, Hilfiker-Kleiner D, Eberhard J, Saretzki G, Eulert C, Kerling A, Nelius AK, Hömme M, Strunk D, Berliner D, Röntgen P, Kück M, Bauersachs J, Hilfiker A, Haverich A, Bara C, Stiesch M Improvement of biological age by physical activity. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1187-1189
- Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, Hamm CW, Flather M, Verheugt F, Shi H, Turgonyi E, Orri M, Vincent J, Zannad F, REMINDER Investigators, REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014;35(34):2295-2302

- Montalescot G, van 't Hof AW, Lapostolle F, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L, Cantor WJ, Cequier A, Chettibi M, Goodman SG, Hammett CJ, Huber K, Janzon M, Merkely B, Storey RF, Zeymer U, Stibbe O, Ecollan P, Heutz WM, Swahn E, Collet JP, Willems FF, Baradat C, Licour M, Tsatsaris A, Vicaut E, Hamm CW, ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371(11):1016-1027
- Persu A, Jin Y, Baelen M, Vink E, Verloop WL, Schmidt B, Blicher MK, Severino F, Wuerzner G, Taylor A, Pechere-Bertschi A, Jokhaji F, Fadl Elmula FE, Rosa J, Czarnačka D, Ehret G, Kahan T, Renkin J, Widimsky J Jr, Jacobs L, Spiering W, Burnier M, Mark PB, Menne J, Olsen MH, Blanketstijn PJ, Kjeldsen S, Bots ML, Staessen JA, European Network Coordinating research on REal Denervation Consortium. Eligibility for renal denervation: experience at 11 European expert centers. *Hypertension* 2014;63(6):1319-1325
- Radke MB, Taft MH, Stapel B, Hilfiker-Kleiner D, Preller M, Manstein DJ Small molecule-mediated refolding and activation of myosin motor function. *Elife* 2014;3:e01603
- Ricke-Hoch M, Bultmann I, Stapel B, Condorelli G, Rinas U, Sliwa K, Scherr M, Hilfiker-Kleiner D Opposing roles of Akt and STAT3 in the protection of the maternal heart from peripartum stress. *Cardiovasc Res* 2014;101(4):587-596
- Rienstra M, Yin X, Larson MG, Fontes JD, Magnani JW, McManus DD, McCabe EL, Coglianese EE, Amponsah M, Ho JE, Januzzi JL Jr, Wollert KC, Fradley MG, Vasan RS, Ellinor PT, Wang TJ, Benjamin EJ Relation between soluble ST2, growth differentiation factor-15, and high-sensitivity troponin I and incident atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014;167(1):109-115.e2
- Savai R, Al-Tamari HM, Sedding D, Kojonazarov B, Muecke C, Teske R, Capecchi MR, Weissmann N, Grimminger F, Seeger W, Schermuly RT, Pullamsetti SS Pro-proliferative and inflammatory signaling converge on FoxO1 transcription factor in pulmonary hypertension. *Nat Med* 2014;20(11):1289-1300
- Savvatis K, Müller I, Fröhlich M, Pappritz K, Zietsch C, Hamdani N, Grote K, Schieffer B, Klingel K, Van Linthout S, Linke WA, Schulte-heiss HP, Tschöpe C Interleukin-6 receptor inhibition modulates the immune reaction and restores titin phosphorylation in experimental myocarditis. *Basic Res Cardiol* 2014;109(6):449
- Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Mebazaa A, Petrie MC, Maggioni AP, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Roos-Hesslink JW, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, van Spaendonck-Zwarts K, Bachelier-Walenta K, Mouquet F, Kraigher-Krainer E, Hall R, Ponikowski P, McMurray JJ, Pieske B EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2014;16(5):583-591
- STABILITY Investigators, White HD, Held C, Stewart R, Tarka E, Brown R, Davies RY, Budaj A, Harrington RA, Steg PG, Ardissino D, Armstrong PW, Avezum A, Aylward PE, Bryce A, Chen H, Chen MF, Corbalan R, Dalby AJ, Danchin N, De Winter RJ, Denchev S, Diaz R, Elisaf M, Flather MD, Goudev AR, Granger CB, Grinfeld L, Hochman JS, Husted S, Kim HS, Koenig W, Linhart A, Lonn E, Lopez-Sendon J, Manolis AJ, Mohler ER 3rd, Nicolau JC, Pais P, Parkhomenko A, Pedersen TR, Pella D, Ramos-Corralles MA, Ruda M, Sereg M, Siddique S, Sinnaeve P, Smith P, Sritara P, Swart HP, Sy RG, Teramoto T, Tse HF, Watson D, Weaver WD, Weiss R, Viigimaa M, Vinereanu D, Zhu J, Cannon CP, Wallentin L Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2014;370(18):1702-1711
- Tillmanns J, Schneider M, Fraccarollo D, Schmitto JD, Länger F, Richter D, Bauersachs J, Samnick S PET Imaging of Cardiac Wound Healing Using a Novel [Ga]-Labeled NGR Probe in Rat Myocardial Infarction. *Mol Imaging Biol* 2015;17(1):76-86
- Tongers J, Webber MJ, Vaughan EE, Sleep E, Renault MA, Roncalli JG, Klyachko E, Thorne T, Yu Y, Marquardt KT, Kamide CE, Ito A, Misener S, Millay M, Liu T, Juo K, Qin G, Losordo DW, Stupp SI, Kishore R Enhanced potency of cell-based therapy for ischemic tissue repair using an injectable bioactive epitope presenting nanofiber support matrix. *J Mol Cell Cardiol* 2014;74:231-239
- Tülümen E, Giustetto C, Wolpert C, Maury P, Anttonen O, Probst V, Blanc JJ, Sbragia P, Scrocco C, Rudic B, Veltmann C, Sun Y, Gaita F, Antzelevitch C, Borggrefe M, Schimpf R PQ segment depression in patients with short QT syndrome: a novel marker for diagnosing short QT syndrome? *Heart Rhythm* 2014;11(6):1024-1030
- van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiker-Kleiner D, Bollen IA, Sliwa K, Alders M, Almomani R, van Langen IM, van der Meer P, Sinke RJ, van der Velden J, van Veldhuisen DJ, van Tintelen JP, Jongbloed JD Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35(32):2165-2173
- Waldow HC, Westhoff-Bleck M, Wiedera C, Templin C, von Depka M Acquired von Willebrand syndrome in adult patients with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2014;176(3):739-745
- Wollenweber T, Roentgen P, Schäfer A, Schatka I, Zwadlo C, Brunkhorst T, Berding G, Bauersachs J, Bengel FM Characterizing the inflammatory tissue response to acute myocardial infarction by clinical multimodality noninvasive imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7(5):811-818
- Xanthakis V, Enserro DM, Murabito JM, Polak JF, Wollert KC, Januzzi JL, Wang TJ, Tofler G, Vasan RS Ideal cardiovascular health: associations with biomarkers and subclinical disease and impact on incidence of cardiovascular disease in the framingham offspring study. *Circulation* 2014;130(19):1676-1683

### Übersichtsarbeiten

- Bauersachs J, Jaissner F, Toto R Mineralocorticoid Receptor Activation and Mineralocorticoid Receptor Antagonist Treatment in Cardiac and Renal Diseases. *Hypertension* 2015;65(2):257-263
- Haghikia A, Ricke-Hoch M, Stapel B, Gorst I, Hilfiker-Kleiner D STAT3, a key regulator of cell-to-cell communication in the heart. *Cardiovasc Res* 2014;102(2):281-289

Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2014;11(6):364-370

Koenig T, Duncker D, Hohmann S, Schroeder C, Oswald H, Veltmann C Clinical evaluation and risk stratification in patients with syncope. *Herz* 2014;39(4):429-436

Leite-Moreira AF, Lourenco AP, Balligand JL, Bauersachs J, Clerk A, De Windt LJ, Heymans S, Hilfiker-Kleiner D, Hirsch E, Iaccarino G, Kaminski KA, Knöll R, Mayr M, Tarone G, Thum T, Tocchetti CG ESC Working Group on Myocardial Function Position Paper: how to study the right ventricle in experimental models. *Eur J Heart Fail* 2014;16(5):509-518

Schäfer A, Arntz HR, Boudriot E, Garlichs C, Hoffmann S, Ince H, Klingenheben T, Weil J, Zugck C, Helms TM, Silber S Differenzierte antithrombozytäre Therapie bei akutem Koronarsyndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(4):152-158

Tarone G, Balligand JL, Bauersachs J, Clerk A, De Windt L, Heymans S, Hilfiker-Kleiner D, Hirsch E, Iaccarino G, Knöll R, Leite-Moreira AF, Lourenco AP, Mayr M, Thum T, Tocchetti CG Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2014;16(5):494-508

Tutarel O Acquired heart conditions in adults with congenital heart disease: a growing problem. *Heart* 2014;100(17):1317-1321

Widder JD, Bauersachs J Therapie der Aortenklappenstenose. *Internist (Berl)* 2014;55(12):1391-1399

### Abstracts

2014 wurden 45 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Westhoff-Bleck, Mechthild (PD Dr. med.): Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit einem morphologisch rechten Systemventrikel nach frühkindlicher Vorhofumkehroperation bei einer D-Transposition der großen Arterien.

### Promotionen

Benter, Johann Philipp (Dr. med.): Qualitative und quantitative Veränderungen des 12-Kanal-Ruhe-EKGs bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale und Vorhofseptum-Defekt vom ASD II-Typ vor und nach perkutanem katheterinterventionellem Verschluss.

Bultmann, Insa (Dr. rer. biol. hum.): Generierung, Charakterisierung und Therapie eines Mausmodells für die inflammatorische Form der Peripartum Kardiomyopathie.

Fasig, Teresa (Dr. rer. nat.): Role of the multidrug resistance associated protein-1 for age-associated cardiovascular remodelling.

Kapopara, Piyushkumar R (PhD M.Sc. Biotechnology): The functional role of MAP kinase-activated protein kinase 2 (MK2) in cardiovascular remodeling and dysfunction.

Pfrang, Julia Martina (Dr. med.): Enhanced activation of the MFG-E8-fractalkine-axis after myocardial infarction and in chronic heart failure.

Rager, Ulrike Sophie Jeannette (Dr. med.): Langzeitergebnis der intrakoronaren Knochenmarkzelltherapie bei akutem Myokardinfarkt: das 5-Jahres Follow-up der BOOST-Studie.

Reißmann, Lara-Marie (Dr. med.): Ventrikuläre Arrhythmien im Ischämie Reperfusion-Modell der Maus nach Therapie mit [beta]-catenin-transduzierten hämatopoetischen Vorläuferzellen.

Spranz, Daniela (Dr. med. dent.): Zum prädikativen Wert der Intima-Media-Dicke für das Vorliegen einer Hauptstammstenose.

Stapel, Britta (Dr. rer. nat.): Impact of myocardial STAT3 deficiency on the heart under chronic activation of neurohumoral systems.

### Stipendien

Stapel, Britta (Dr. rer. nat.): ISHR-ES/FCVB 2014 Travel Grant.

### Wissenschaftspreise

Stapel, Britta (Dr. rer. nat.): Young Investigator Award Poster Competition (1. Platz), Heart Failure Association der European Society of Cardiology sowie der Working Group on Myocardial Function, Winter Meeting on Translational Cardiology.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.): Mitgliedschaften: Fachkollegium Medizin der DFG, Programmkommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, Past-Chair der Working Group on Myocardial Function der European Society of Cardiology, Board Member der European Society of Cardiology - Heart Failure Association, Vorsitzender des ESAC Deutschland e. V., American Heart Association, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Area Manager and Steering Committee Exzellenz Cluster REBIRTH, FP7 funded COST Action ADMIRE "Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor: Pathophysiology, clinical implication and therapeutic innovations", Management Committee, Working Group Coordinator. Editorial Board Member bei Hypertension, Cardiovascular Research, Clinical Research in Cardiology, Basic Research in Cardiology und European Journal of Clinical Investigation. Fachgutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft, FWF-Wissenschaftsfonds, Grimmke-Stiftung, Deutsche Herzstiftung, Circulation, Circulation Research, Proceedings of the National Academy of Science USA, Hypertension, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Journal of the American College of Cardiology, Cardiovascular Research, European Journal of Heart Failure, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, British Journal of Pharmacology, European Journal of Clinical Investigation, Thrombosis Haemostasis, Endocrinology, American Journal of Physiology, Atherosclerosis, Diabetes, Drugs, Basic Research in Cardiology und andere.

Bavendiek, Udo (PD Dr. med.): Fachgutachter für European Heart Journal, Thrombosis and Hemostasis, Circulation Cardiovascular Imaging, PLOSone, Netherlands Organisation for Scientific Research (NWO), Netherlands.

Berliner, Dominik (Dr. med.): Fachgutachter für PLoS ONE und European Journal of Clinical Investigation. Mitglied der Arbeitsgruppen Chronische Herzinsuffizienz (AG10) und German Chapter of Young Cardiologists (ESC; AG38) der Deutschen Gesellschaft für

Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK).

Brehm, Michael (PD Dr. med.): Mitglied: Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Herz- und Kreislaufforschung. Arbeitsgruppe Stammzellen (AG31). Fachgutachter für Cell and Tissue Research, Nephrology Dialysis Transplantation. Cytotherapy, Stem Cell Therapy.

Duncker, David (Dr. med.): Fachgutachter für Indian Pacing and Electrophysiology Journal, PLoS ONE, Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery, International Journal on Nephrology and Renovascular Disease.

Grote, Karsten (PD Dr. rer. nat.): Editorial Board Member bei Hypertension. Fachgutachter für Circulation Research, Hypertension, Cardiovascular Research, Thrombosis and Haemostasis, Journal of Angiogenesis, Journal of Leukocyte Biology, Cytokine, British Journal of Cancer und andere.

Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.): Fachgutachter für Journal of American College of Cardiology, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Basic Research in Cardiology, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Journal of Biological Chemistry, Molecular and Cellular Biology, Journal of Applied Physiology, European Heart Journal, European Journal of Heart Failure, Cardiovascular Research, Circulation, Circulation Research, The Netherlands Organisation for Health Research and Development, Medical Research Council (UK), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Mitglied der Arbeitsgruppe „Genetik und Molekularbiologie kardiovaskulärer Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. Mitglied der American Heart Association und des „Council on Basic Cardiovascular Sciences“. Mitglied der „Working group on myocardial function“ der European Society of Cardiology.

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.): Editorial Board Member bei: Cardiovascular Research, Basic Research of Cardiology, Frontiers Review, JAK-STAT. Fachgutachter für Nature Medicine, Journal of Clinical Investigation, Circulation, Circulation Research, EHJ, EJHF, CVR. 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 PPCM, Mitglied der International Society for Heart Research (ISHR). Mitglied der Kommission für experimentelle Kardiologie (KEK) der DGK, Mitglied der AG des Wissenschaftsrats für Universitätsmedizin, Forschungsdekanin, Mitglied der Promotionskommission, des IT-Beirates, der Kommission für zentrale Forschungseinrichtungen, Mitglied des Beirats für NIFE, der GWP und des Beirats des ZTL. Co-Betreuerin von ca.10 PhD und rer. nat. Studenten.

Kempf, Tibor (PD Dr. med.): Fachgutachter für International Journal of Cardiology, European Journal of Heart Failure, The American Journal of the Medical Sciences, The Journal of Biomedical Research.

Napp, L. Christian (Dr. med.): Fachgutachter für Acute Cardiac Care, Angiogenesis, Disease Markers, European Heart Journal, Heart, Medical Sciences, PlosOne, Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery, SciTechnol. Mitglied des Council on Arteriosclerosis,

Thrombosis and Vascular Biology der American Heart Association. Nukleus-Mitglied der Arbeitsgruppen Vaskuläre Biologie (AG 4), Mitglied der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie (AG6), Genetik und Molekularbiologie kardiovaskulärer Erkrankungen (AG 8), Stammzellen (AG 31) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK).

Oswald, Hanno (PD Dr. med.): Fachgutachter für Pacing and Clinical Electrophysiology (PACE), Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology (JICE), Indian Pacing and Electrophysiology Journal (IPEJ), Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery, Europace.

Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.): Fachgutachter für Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Circulation, Cardiovascular Research, Catheterization & Cardiovascular Intervention, European Journal of Pharmacology, Journal of Thrombosis and Haemostasis, Journal of Thrombosis and Thrombolysis, Pharmacological Research, PLoS one, Thrombosis Research, Thrombosis & Haemostasis, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, American Heart Association, Deutsche Forschungsgemeinschaft. Academic Editor von PLoS one. Mitglied der Working Group Thrombosis, European Society of Cardiology, Mitglied der Arbeitsgruppe Kardiovaskuläre Hämostase und antithrombotische Therapie, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung.

Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.): Wiss. Beirat der Deutschen Gesellschaft für Atherosklroseforschung; Sprecher der AG Vaskuläre Biologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung; Wiss. Beirat bei der Zeitschrift „Der Kardiologe“; Mitglied des Council on Basic Cardiovascular Sciences der American Heart Association; Fellow der European Society of Cardiology; Fachgutachter für Circulation, Circulation Research, Hypertension, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Journal of the American College of Cardiology, Cardiovascular Research, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Thrombosis Haemostasis, Atherosclerosis, Basic Research in Cardiology, PLoS one.

Tillmanns, Jochen (Dr. med.): Fachgutachter für Molecular Imaging And Biology, European Journal of Clinical Investigation. Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology - WG Myocardial function, Member of the Heart Failure Association of ESC. American Heart Association/ Council on Basic Cardiovascular Sciences.

Tongers, Jörn (Dr. med.): Arbeitsgruppen der DGK: Angiologie (AG2), Kardiovaskuläre Intensiv- und Notfallmedizin (AG3), Vaskuläre Biologie (AG4), Interventionelle Kardiologie (AG6), Chronische Herzinsuffizienz (AG10), Pulmonale Hypertonie (AG25), Stammzellen (AG 31). Arbeitsgruppen des ESC: Acute Cardiac Care Association (ACCA), European Association Cardiovascular Interventions (EAPCI). Fachgutachter: American Heart Association, Basic Research in Cardiology, Cell Proliferation, Circulation Research, Czech Science Foundation, European Heart Journal, Journal of American College of Cardiology, Journal of American College of Cardiology - Cardiovascular Interventions, Journal of Cardiovascular Medicine, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Medical Science, Regenerative Medicine, Stem Cells

and Cloning: Advances and Applications, Translational Research Editorial Board: BioMed Research International, Journal of Biotechnology and Cell Biology, Journal of Stem Cells Research, Reviews & Reports, Atherosclerosis and Thrombosis Journal, Recent Advances on Cardiovascular Drug Discovery.

Tutarel, Oktay (PD Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards bei Heart. Fachgutachter für Circulation, Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Congenital Heart Disease, International Journal of Cardiology, Nephrology Dialysis Transplantation und andere.

Veltmann, Christian (PD Dr. med.): Mitglied der AG National Society der EHRA. Mitglied DGK, ESC, Mitglied der AG1 der DGK, Fachgutachter: New England Journal of Medicine, Annals of Medicine, Journal of the American College of Cardiology, Heart Rhythm, Heart, Europace, Clinical Anaesthesia, PLOS one, PLOS genetics, Deutsche Forschungsgesellschaft (DFG), Clinical Research in Cardiology, International Journal of Cardiology.

Widder, Julian (PD Dr. med.): Mitglied der Arbeitsgruppe European Association of Percutaneous Intervention, European Society of Cardiology, Mitglied der Arbeitsgruppen: AG4 Vaskuläre Biologie; AG6 Interventionelle Kardiologie, AG10 Chronische Herzinsuffizienz, AG Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislauforschung. Fachgutachter für PLoS one, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.

Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.): Principle Investigator der BOOST-2 und CATCH-AMI Studien; Stellvertretender Vorsitzender der Kommission für Experimentelle Kardiologie der deutschen Gesellschaft für Kardiologie; Mitglied des Editorial Boards beim European Heart Journal und Basic Research in Cardiology. Fachgutachter u.a. für Circulation, European Heart Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Science.



## Klinik für Immunologie und Rheumatologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

Tel.: 0511/532-6656 • E-Mail: immunologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kir.html

■ Keywords: Immundefekte, Infektionskrankheiten, rheumatische Erkrankungen, HIV/AIDS, Innate Immunity, Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Klinische Forschergruppe KFO 250, Hannover Biomedical Research School (HBRS)

### Forschungsprofil

Die Klinik hat zwei Schwerpunkte, zum einen Immundefekte und Infektionskrankheiten, zum anderen die rheumatischen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, Spondyloarthritis und andere seltene rheumatische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen. Unsere Klinik ist auch entscheidend beteiligt am Kompetenznetz für Rheumatologie und an der Leitung des Kompetenznetzes HIV/AIDS. Sie leitet das Kompetenzzentrum Infektiologie an der MHH, dessen Zertifizierung durch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie erfolgte. Die Klinik ist auch mit drei Projekten im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) vertreten. Im Bereich der Weiterentwicklung der antiretroviralen Therapie führt die Klinik zahlreiche Studien durch. Die Klinik hat sich immer als ein Modell für klinische Forschung verstanden und ist daher sowohl im Grundlagenbereich der Immunologie, im translationalen Sektor als auch klinisch wissenschaftlich tätig. Sie hat das Forschungsprofil der MHH mitbestimmt und fügt sich ganz in die Schwerpunkte ein. Der erste Schwerpunkt liegt auf der Innate Immunity, in der wir die Rolle von natürlichen Killer-Zellen bei Virusinfektionen und der Regulation von autoreaktiven Immunantworten und auch bei der Knochenmarktransplantation untersuchen. Hier leistet die Klinik wesentliche Beiträge im SFB 738. Einen zweiten Schwerpunkt im Bereich „Innate Immunity“ stellt die Untersuchung der Fc gamma-Rezeptoren und C5a im Entzündungsprozess dar. Die Rolle von dendritischen Zellen und der Antigenpräsentation in der Immunantwort gegen Viren wird ebenfalls in der Klinik intensiv bearbeitet.

Die Klinik hat eine lange Tradition in der Erforschung der Pathogenese und von Risikogenen von Kollagenosen, insbesondere des systemischen Lupus erythematodes. An neuen Forschungsgebieten sind die Bearbeitung der Pathogenese und Genomtypisierung von Patienten und Familien mit ankylosierender Spondylitis und die Erforschung von Risikogenen für rheumatoide Arthritis hinzugekommen. In der Arbeitsgruppe von Prof. Witte wurden von Herrn Baerlecken in den letzten Jahren einige neue Autoantikörper für die Diagnose von rheumatischen Erkrankungen entdeckt. Die Klinik warb im Jahr 2010 die Klinische Forschergruppe KFO 250 "Zelluläre und genetische Mechanismen von Autoimmunerkrankungen" ein, die unter der Leitung von Prof. Behrens steht und erneut positiv begutachtet wurde. Des Weiteren werden zahlreiche Studien zur Weiterentwicklung insbesondere der Biologikatherapie bei der rheumatoiden Arthritis und Autoimmunopathien durchgeführt. Eine besondere Rolle spielen auch gesundheitsökonomische Untersuchungen bei der Behandlung der von uns betreuten Erkrankungen.

Primäre und sekundäre Immundefekte spielen an der MHH eine große Rolle. Bei uns werden hervorragende Leistungen in der Erforschung auch der HIV-Pathogenese, der Durchführung von klinischen Therapiestudien und schließlich in der Aufklärung von therapiebedingten Nebenwirkungen erbracht. Letztere Beiträge finden weltweite Beachtung. Im Bereich primärer Immundefekte im Erwachsenenbereich sind wir in Deutschland ein führendes Jeffrey Modell-Zentrum für Diagnostik und Therapie von Immundefekten und haben intensive Kooperationen mit der European Society für Immundefekte (ESID). Hier konnte die Arbeitsgruppe mit Frau Dr. Faranaz Atsckekzei im letzten Jahr zur genetischen Aufklärung des Common variablen Antikörpermangelsyndroms (CVID) beitragen (TTU-IIICH im DZIF).

Die Klinik ist entscheidend beteiligt an der Einwerbung der Hannover Biomedical Research School (HBRS) im Rahmen der Exzellenzinitiative und hat eine Forschungsgruppe „Toleranz“ im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH.

## Forschungsprojekte

### Genetische Suszeptibilität und Biomarker der Infektionskontrolle

Das adaptive Immunsystem beruht auf der Aktivität von T- und B-Lymphozyten, die durch den Kontakt mit Fremdstoffen (Antigenen) aktiviert werden. Eine ineffiziente Aktivierung der Immunantwort hat pathologische Infektionsanfälligkeit zur Folge. Jedoch muss eine Überreaktion der Immunantwort verhindert werden, da sie starke Gewebeschäden verursachen kann. Darüber hinaus muss eine Reaktion gegen den eigenen Körper weitgehend ausgeschlossen werden, um Autoimmunität zu vermeiden. Die adaptive Immunantwort sorgt normalerweise für die richtige Balance zwischen schützender und schädigender Antwort. Es ist zu erwarten, dass verschiedene genetische Mutationen diesen entgegengesetzten Ereignissen (Immundefizienz und Autoimmunität) zu Grunde liegen. Dennoch ist es allgemein bekannt, dass sich Autoimmunität und Immundefizienz gleichzeitig in derselben Person manifestieren können.

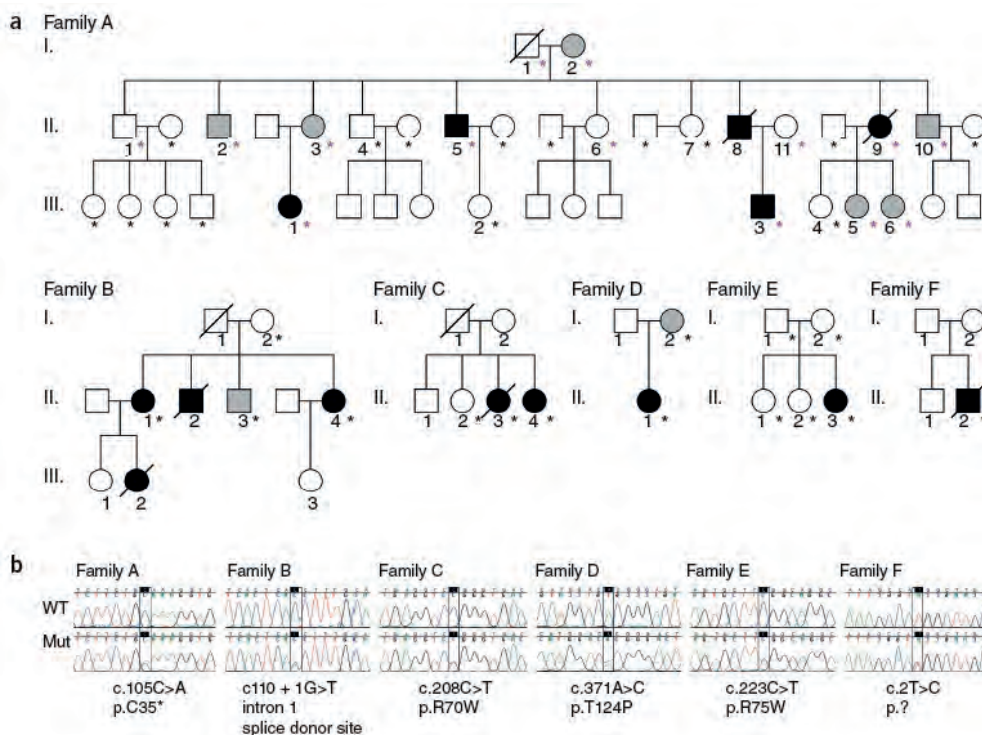
Das variable Immundefektsyndrom (CVID) umfasst eine heterogene Gruppe von Krankheiten mit signifikanter, ursächlich ungeklärter Hypogammaglobulinämie, fehlender Bildung spezifischer Antikörper nach Impfungen und Anfälligkeit für bakterielle Infektionen, insbesondere Atemwegsinfektionen durch bekapselte Bakterien. Bei vielen Patienten geht CVID mit Autoimmunität, Granulomen, Enteropathie und Malignität einher.

In den meisten Fällen tritt CVID sporadisch auf, d.h. nur eine Person in einer Familie ist von dem Immundefekt betroffen. In ca. 20% Prozent wurde jedoch für CVID ein familiäres Auftreten beschrieben. Ein familiäres CVID kann autosomal dominant und rezessiv vererbt werden. Am häufigsten ist jedoch ein dominanter Erbgang, d.h. die Weitergabe des Defektes erfolgt von einer Generation in die nachfolgende Generation, z.B. CVID verursachende NFKB2 Mutationen. Trotzdem sind die meisten autosomal dominanten Mutationen, die das CVID verursachen oder zum Risiko der Erkrankung beitragen, noch nicht identifiziert.

Das CTLA-4 (zytotoxische T-Lymphozyten Antigen-4) Protein wird an der Oberfläche der T-Zellen exprimiert, welche die Immunantwort auf die Antigene bewirken. Dabei werden die T-Zellen durch bestimmte Rezeptoren wie CD28 stimuliert, wobei eine Überreaktion des Immunsystems durch CTLA-4 herunterreguliert und so Autoimmunität verhindert wird.

In Kooperation mit CCI Freiburg (Center for Chronic Immundeficiency, Freiburg) wurde eine Exom-Sequenzierung in 14 Personen einer großen Familie (Familie A mit 39 Personen) durchgeführt. Fünf Familienmitglieder hatten bereits die Diagnose CVID oder selektiver IgA-Mangel und zeigten Hypogammaglobulinämie, rezidivierende Infektionen, autoimmune Enteropathie und interstitielle Lungenerkrankungen. Hierbei wurde eine heterozygote Nonsense-Mutation in der Position c.105C (C35\*) im Exon 1 des CTLA-4-Genes identifiziert. Diese Mutation konnte auch in sechs weiteren gesunden Mitgliedern der Familie A festgestellt werden.

Darüber hinaus wurden mittels Screening von 71 nicht miteinander verwandten CVID Patienten mit Enteropathie oder Autoimmunität fünf weitere Familien (Familie B-F, insgesamt neun Personen) mit nicht zuvor beschriebenen Splice-site- und Missense-Mutationen im CTLA-4 Gen identifiziert. Allerdings waren acht Erwachsene von insgesamt 19 CTLA-4 Mutationsträgern (Familie A-E) unbeeinträchtigt.



**Abb. 1:** Genetik und Pedigrees der Familien mit CTLA-4 Mutationen. a) Pedigree der Familie A-F mit CTLA-4 Mutationen. Vierecke: männliche Probanden; Kreise: weibliche Probanden; schwarz gefüllte Symbole: Patienten; grau gefüllte Symbole: Mutationsträger; gestrichelte Symbole: verstorbene Personen. CTLA-4 wurde bei allen Personen mit verfügbaren genomischen DNA (Sternchen) sequenziert. Die Exom-Sequenzierung wurde nur bei den Patienten mit einem lila Sternchen durchgeführt. b) Die Mutationen wurden mit Hilfe der Sanger-Sequenzierung bestätigt. c, cDNA Veränderungen; p, Aminosäureveränderungen; WT, Wildtyp

Weitere Untersuchungen auf der Proteinebene zeigten eine Verminderung der CTLA-4 Protein Expression in Treg-Zellen der Patienten- und Träger von CTLA-4-Mutationen. Die Anzahl der Treg-Zellen war zwar bei diesen Individuen erhöht, jedoch war die supprimierende Wirkung der Treg-Zellen stark beeinträchtigt. Außerdem assoziierten die CTLA-4-Mutationen mit geringer Anzahl zirkulierender B-Zellen.

Zusammengefasst führen die Mutationen des CTLA-4 Genes zur gestörten T- und B-Zell-Homöostase und der Entwicklung eines komplexen Immun-Dysregulation-Syndroms.

Darüber hinaus wurden in einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) in Kooperation mit dem Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB) Kiel 123,127 häufig vorkommende genetische Varianten (SNP's) in 778 CVID Patienten und 10.999 gesunden Kontrollen europäischer Abstammung untersucht. In dieser bis jetzt größten genetischen CVID-Studie wurde der erste nicht-HLA Suszeptibilitätslocus im CLEC16A Gen (rs17806056,  $P=2.0 \times 10^{-9}$ ) für CVID identifiziert. Ergebnisse dieser Untersuchung deuteten auf den Zusammenhang zwischen CLEC16A und dem Auftreten autoimmuner Störungen in CVID hin.

Referenz:

Schubert D, Bode C, Kenefack R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, Bulashevskaya A, Petersen BS, Schäffer AA, Grüning BA, Unger S, Frede N, Baumann U, Witte T, Schmidt RE, Dueckers G, Niehues T, Seneviratne S, Kanariou M, Speckmann C, Ehl S, Rensing-Ehl A, Warnatz K, Rakhmanov M, Thimme R, Haselblatt P, Emmerich F, Cathomen T, Backofen R, Fisch P, Seidl M, May A, Schmitt-Graeff A, Ikemizu S, Salzer U, Franke A, Sakaguchi S, Walker LS, Sansom DM, Grimbacher B. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 2014; 20:1410-6. doi: 10.1038/nm.3746. Epub 2014 Oct 20.

Li J, Jorgensen S, Melkorka Maggadottir S, Bakay M, Warnatz K, Glessner J, Pandey R, Salzer U, Schmidt RE, Perez E, Resnick E, Goldacker S, Buchta M, Witte T, Padyukov L, Folseraas T, Atsckezkei F, Elder JT, Nair RP, Winkelmann J, Gieger C, Nöthen MM, Büning C, Brand S, Sullivan KE, Orange JS, Fevang B, Schreiber S, Lieb W, Aukrust P, Chapel H, Cunningham-Rundles C, Franke A, Karlsen TH, Grimbacher B, Hakonarson H, Hammarström L, Ellinghaus E. Association of CLEC16A with human common variable immunodeficiency disorder and role in murine B cells. Nat Comm (in press)

■ Projektleitung: Atsckezkei, Faranz (Dr.), Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Grimbacher, Bodo (Prof. Dr. med.), CCI Freiburg; Förderung: DZIF: TTU-IICH 04.801

## Weitere Forschungsprojekte

### **Modulating mucosal cellular immunity for protection against infectious antigens**

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hovav, Avi-Hai (Dr. med.), Hebrew University, Jerusalem; Förderung: Niedersächsisch-Israelische Forschungsförderung aus dem "Niedersächsischen Vorab"

### **KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": Autophagie bei Antigenpräsentation und Autoimmunerkrankungen**

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Sprecher: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

### **KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": Daten- und Biomaterialiendatenbank zur klinischen Verlaufsdokumentation von Autoimmunpatienten**

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Sprecher: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

### **KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": Zentrale Verwaltungsaufgaben**

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Sprecher: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

### **TTU-HIV: Liver injury during long-term management of HIV infection**

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Rockstroh, Jürgen (Prof. Dr. med.), Universität Bonn; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

### **Assessing the severity of metabolic-related liver injuries in aging HIV-monoinfected patients: a European multicentre study (ECHAM)**

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/HIV-ERA

### **Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT)**

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

### **Regulatorisch Bedeutung von toll-like Rezeptor signalen in der Entstehung des systemischen Lupus erythematodes**

■ Projektleitung: Bossaller, Lukas (Dr. med.); Kooperationspartner: Latz, Eicke (Prof. Dr. med.), Institut für angeborene Immunität, Bonn; Marshak-Rothstein, Ann (Prof. Dr. rer. nat), University of Massachusetts Medical School, Worcester; Förderung: DFG

### **Inflammasome activation by gadalinium**

■ Projektleitung: Bossaller, Lukas (Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

### **Physiologische und pharmakologische Rolle von Alb-408, einem endogenen CXCR4 Peptid-Antagonisten, und abgeleiteten Peptiden bei der hämatopoietischen Stammzellmobilisation und der Leukämiebehandlung**

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Richter, Rudolf

(Dr.), DRK Blutspendedienst Kassel; Förderung: DFG; Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH)

### **Herstellung von funktionsspezifischen und krankheitsreduzierenden Peptiden aus Peptide Libraries zum Screening von bioaktiven Wirkstoffen aus humanem Blutfiltrat und Plasmapräparationen**

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Kopittke, Rolf (Dipl.-Ing.); Kooperationspartner: Hubbuch, Jürgen (Prof. Dr.), Karlsruhe Institute of Technology (KIT), Biomolecular Separation Engineering; Förderung: Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH)

### **Kidney control of homeostasis; Kidney.Ch: Screening of modulators of kaliuresis**

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Loffing, Johannes (Prof. Dr.), Anatomisches Institut, Universität Irchel-Zürich; Förderung: Schweizerischer Nationalfonds; NCCR-Kidney.CH

### **Kidney control of homeostasis; Kidney.Ch: Screening of factors modulating erythropoietin release from kidney cells in culture**

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Wenger, Roland (Prof. Dr.), Storti, Federica (PhD), Physiologisches Institut, Universität Irchel-Zürich; Förderung: Schweizerischer Nationalfonds; NCCR-Kidney.CH

### **Strategies screening for new antiviral candidates using peptide libraries and other concepts**

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Kirchhoff, Frank (Prof. Dr.) und Münch, Jan (Prof. Dr.), Institute of Molecular Virology, University Ulm; Förderung: Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH) and Institutional Fund Applications grant by EU (hit hidden HIV)

### **Spezifisches Screening nach antiviralen Peptiden, die die Hepatitis C-Infektion in primären Zellkulturen inhibieren**

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Cieslak, Aleksandra (Dr.), Hock, Dieter (Dr.), Kopittke, Rolf (Dipl.-Ing.); Kooperationspartner: Steinmann, Eike (PD Dr.), Twincore und Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Förderung: Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH)

### **Untersuchungen des bioaktiven Peptids ALB-408 auf Proliferation und Differenzierung von Stammzellen und Tumorzellen**

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Richter, Rudolf (Dr.), DRK Blutspendedienst Kassel; Förderung: Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH); Institutional Fund Applications

### **Screening nach Faktoren der Stammzellexpansion in humanem Thrombozyten-Lysat, die die mesenchymale Stammzellexpansion aktivieren**

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Schrezenmeier, Hubert (Prof. Dr.), Institut für Transfusionsmedizin, IKT Ulm GmbH; Förderung: Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH)

### **Funktionelle Charakterisierung des Wechselspiels zwischen Komplement und Fc-Rezeptoren bei der immunbedingten Anämie**

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

### **Funktionelle Analyse des FcγRIV Rezeptors bei Entzündung und Autoimmunität**

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: MHH (Dr. rer. nat. Programm)

### **Molekulare Analyse von Kalziumsensorischen Signalmolekülen in der Aktivierung von Fc-Rezeptoren und der Entwicklung von autoimmunen Krankheitsprozessen**

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

**Die Bedeutung Gi-Protein-abhängiger Signalwege für das Migrationsverhalten myeloischer Entzündungszellen**

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

**Biographische psychosoziale Belastungen und Ressourcen bei Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Sjögren-Syndrom**

■ Projektleitung: Jablonka, Alexandra; Stephan, Michael (Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

**SFB 738: Human NK cell regulation at the interface of innate and acquired immunity**

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: DFG

**Immunocan: Towards enhancing activities of European instructions in the FDUSCC-IM Cancer Research Joint Institute China**

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: EU, FP7

**Krankheitskostenanalyse des systemischen Lupus erythematodes auf Basis von Patientendaten**

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Düsseldorf; Förderung: Rheuma-Liga Deutschland e.V.

**Einfluss von Frühinterventionen auf den Erhalt der Arbeitsfähigkeit**

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Halle, Universität Erlangen-Nürnberg; Förderung: Wirtschaft (Abbvie)

**Mammographie-Screening -Nutzen, Schaden, informierte Entscheidung und Qualität der Entscheidungsunterstützung: Wirksamkeit und Qualität der Information zum Mammographie-Screening.**

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Kooperationspartner: Universität Freiburg; Förderung: Stiftung Warentest

**TTU-IICH: Genetic susceptibility and biomarkers of infection control**

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Klein, Christoph (Prof. Dr. med.), Universität München; Grimbacher, Bodo (Prof. Dr. med.), Universität Freiburg; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

**TTU-HIV: Innate and adaptive immune response in elite controllers and acute phase HIV infection**

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); van Lunzen, Jan (Prof. Dr. med.), Universität Hamburg; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

**LATTE-2 - Klinische Phase II Zulassungsstudie für retardiertes GSK 744 bei HIV-Infizierten**

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.), PI für Deutschland; Förderung: Wirtschaft (GlaxoSmithKline, ViiV Healthcare)

**AI468-038 Phase II Studie in ART-naiven Patienten mit BMS-955176 einem HIV-Maturationsinhibitor mit bisher neuartigem Wirkmechanismus**

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.), PI für Deutschland; Förderung: Wirtschaft (BMS)

**MK1439 / Doravirine - Multizentrische Phase II-Studie und Phase III Studie an HIV-Infizierten**

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.), PCI des Zentrums; Förderung: Wirtschaft (Merck)

**PROTEA - Phase-III: Protease inhibitor (DRV/rvt) in mono or triple therapy suppressed HIV infected subjects**

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.), PCI des Zentrums; Förderung: Wirtschaft (Janssen-Cilag)

**MARCH-Studie, Phase III: Maraviroc Switch collaborative study**

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.), PCI des Zentrums; Förderung: University of New South Wales

**PROPHET-Studie: Prospektive klinische und pharmakoökonomische Studie verschiedener antiretroviraler Primärtherapien**

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.), PCI des Zentrums; Förderung: DAGNÄ

**KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": TP "Rolle von ILTs bei Autoimmunerkrankungen"**

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**InterSpA-Studie**

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Abbvie)

**Makroarrays bei RA**

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Chugai)

**PRECISEADS zur Klassifizierung von Autoimmunerkrankungen**

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: IMI-EU

**Identifizierung neuer Marker des Sjögren-Syndroms**

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Protagen)

**Identifikation neuer Antikörper zur Diagnostik der Autoimmunhepatitis**

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Kooperationspartner: Taubert, Richard (Dr. med.), Gastro-/Hepato-/Endokrinologie, MHH; Förderung: DFG-KFO 250

**Identifikation neuer Antikörper bei der atopischen Dermatitis**

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Kooperationspartner: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Dermatologie, MHH; Förderung: DFG-KFO 250

**Identifikation/Evaluation von Autoantikörpern bei dem Sjögren-Syndrom**

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Protagen)

**Evaluation des Anti-CD74 Autoantikörpers**

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Aesku-Diagnostics)

**Korrelation des Anti-CD74 Autoantikörpers in einer dänischen Frühspodyloarthritiskohorte**

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Kooperationspartner: Hendricks, Oliver (Dr.), Syddansk Universität, Odense, Dänemark; Förderung: Wirtschaft (Aesku-Diagnostics)

**Korrelation des Anti-CD74 Autoantikörpers in einer holländischen Spondyloarthritiskohorte**

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Kooperationspartner: Baeten, H. (Prof. Dr.), Universität Amsterdam, Niederlande; Förderung: Wirtschaft (Aesku-Diagnostics)

**Identifikation neuer Autoantikörper bei primärem Sjögren-Syndrom**

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: Wirtschaft (Protagen)

**Identifikation neuer Autoantikörper bei KHK**

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Kooperationspartner: Ernst, Diana (Dr. med.), Immunologie und Rheumatologie, MHH; Förderung: Wirtschaft (Euroimmun)

### Identifikation neuer Autoantikörper bei Morbus Ormond

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.)

### Identifikation neuer Autoantikörper bei dem bullösen Pemphigoid

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Kooperationspartner: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Dermatologie, MHH; Förderung: DFG-KFO 250

### Identifikation neuer Autoantikörper bei der Otosklerose

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.)

### Originalpublikationen

Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M, Bossuyt X, Musset L, Cervera R, Plaza-Lopez A, Dias C, Sousa MJ, Radice A, Eriksson C, Hultgren O, Viander M, Khamashta M, Regenass S, Andrade LE, Wiik A, Tincani A, Ronnelid J, Bloch DB, Fritzler MJ, Chan EK, Garcia-De La Torre I, Konstantinov KN, Lahita R, Wilson M, Vainio O, Fabien N, Sinico RA, Meroni P, Shoenfeld Y. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):17-23

Alonso-Perez E, Suarez-Gestal M, Calaza M, Blanco FJ, Suarez A, Santos MJ, Papasteriades C, Carreira P, Pullmann R, Ordi-Ros J, Marchini M, Skopouli FN, Bijl M, Barrizone N, Sebastiani GD, Migliaresi S, Witte T, Lauwerys BR, Kovacs A, Ruzickova S, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A, European Consortium of SLE DNA Collections. Lack of replication of higher genetic risk load in men than in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2014;16(3):R128

Ansari A, Schmidt RE, Shankar EM, Kamarulzaman A. Immunopathomechanisms of liver fibrosis: targeting chemokine CCL2 mediated HIV:HCV nexus. *J Transl Med* 2014;12(1):341

Behrens G, Rijnders B, Nelson M, Orkin C, Cohen C, Mills A, Elion RA, Vanveggel S, Stevens M, Rimsky L, Thorpe D, Bosse M, White K, Zhong L, DeMorin J, Chuck SK. Rilpivirine versus efavirenz with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected patients with HIV-1 RNA  $\leq$ 100,000 copies/mL: week 96 pooled ECHO/THRIVE subanalysis. *AIDS Patient Care STDS* 2014;28(4):168-175

Bhatnagar N, Ahmad F, Hong HS, Eberhard J, Lu IN, Ballmaier M, Schmidt RE, Jacobs R, Meyer-Olson D. Fc $\gamma$ RIII (CD16)-mediated ADCC by NK cells is regulated by monocytes and Fc $\gamma$ RII (CD32). *Eur J Immunol* 2014;44(11):3368-3379

Chatterjee D, Marquardt N, Tufa D, Beauclair G, Low H, Hatlapatka T, Hass R, Kasper C, von Kaisenberg C, Schmidt R, Jacobs R. Role of gamma-secretase in human umbilical-cord derived mesenchymal stem cell mediated suppression of NK cell cytotoxicity. *Cell Commun Signal* 2014;12(1):63

Chatterjee D, Marquardt N, Tufa DM, Hatlapatka T, Hass R, Kasper C, von Kaisenberg C, Schmidt RE, Jacobs R. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells utilise Activin-A to suppress Interferon-gamma production by natural killer cells. *Front Immunol* 2014;5(662):

Devaraju P, Witte T, Schmidt RE, Gulati R, Negi VS. Immunoglobulin-like transcripts 6 (ILT6) polymorphism influences the anti-Ro60/52 autoantibody status in South Indian SLE patients. *Lupus* 2014;23(11):1149-1155

Eberhard JM, Hartjen P, Kummer S, Schmidt RE, Bockhorn M, Lehmann C, Balagopal A, Hauber J, van Lunzen J, Schulze Zur Wiesch J. CD161+ MAIT Cells Are Severely Reduced in Peripheral Blood and Lymph Nodes of HIV-Infected Individuals Independently of Disease Progression. *PLoS One* 2014;9(11):e111323

Ernst D, Baerlecken NT, Schmidt RE, Witte T. Large vessel vasculitis and spondyloarthritis: coincidence or associated diseases? *Scand J Rheumatol* 2014;43(3):246-248

Franklin BS, Bossaller L, De Nardo D, Ratter JM, Stutz A, Engels G, Brenker C, Nordhoff M, Mirandola SR, Al-Amoudi A, Mangan MS, Zimmer S, Monks BG, Fricke M, Schmidt RE, Espevik T, Jones B, Jarnicki AG, Hansbro PM, Busto P, Marshak-Rothstein A, Horne-mann S, Aguzzi A, Kastenmüller W, Latz E. The adaptor ASC has extracellular and 'prionoid' activities that propagate inflammation. *Nat Immunol* 2014;15(8):727-737

Ganesan S, Rathinam VA, Bossaller L, Army K, Kaiser WJ, MocarSKI ES, Dillon CP, Green DR, Mayadas TN, Levitz SM, Hise AG, Silverman N, Fitzgerald KA. Caspase-8 modulates dectin-1 and complement receptor 3-driven IL-1 $\beta$  production in response to beta-glucans and the fungal pathogen, *Candida albicans*. *J Immunol* 2014;193(5):2519-2530

Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW, Dutch WID, van Beem RT, Guzman D, Workman S, Soler-Palacin P, De Gracia J, Witte T, Schmidt RE, Litzman J, Hlavackova E, Thon V, Borte M, Borte S, Kumararatne D, Feighery C, Longhurst H, Helbert M, Szafarska A, Sediva A, Belohradsky BH, Jones A, Baumann U, Meyts I, Kutuk-culer N, Wagstrom P, Galal NM, Roesler J, Farmaki E, Zinovieva N, Ciznar P, Papadopoulou-Alataki E, Bienemann K, Velbri S, Panahloo Z, Grimbacher B, European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(1):116-126

Gras C, Eiz-Vesper B, Jaimes Y, Immenschuh S, Jacobs R, Witte T, Blasczyk R, Figueiredo C. Secreted Semaphorin 5A Activates Immune Effector Cells and Is a Biomarker for Rheumatoid Arthritis.



Arthritis Rheumatol 2014;66(6):1461-1471

Gray CM, Addo M, Schmidt RE, Clinical Immunology Committee of the IUIS. A dead-end host: is there a way out? A position piece on the ebola virus outbreak by the international union of immunology societies. *Front Immunol* 2014;5:562

Grosse K, Witte T, Moosig F, Hoyer BF, Lansche C, Schmidt RE, Baerlecken NT. Association of ferritin antibodies with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2014;33(10):1523-1526

Günther C, Kind B, Reijns MA, Berndt N, Martinez-Bueno M, Wolf C, Tungler V, Chara O, Lee YA, Hubner N, Bicknell L, Blum S, Krug C, Schmidt F, Kretschmer S, Koss S, Astell KR, Ramantani G, Bauerfeind A, Morris DL, Cunningham Graham DS, Bubeck D, Leitch A, Ralston SH, Blackburn EA, Gahr M, Witte T, Vyse TJ, Melchers I, Mangold E, Nothen MM, Aringer M, Kuhn A, Luthke K, Unger L, Bley A, Lorenzi A, Isaacs JD, Alexopoulou D, Conrad K, Dahl A, Roers A, Alarcon-Riquelme ME, Jackson AP, Lee-Kirsch MA. Defective removal of ribonucleotides from DNA promotes systemic autoimmunity. *J Clin Invest* 2015;125(1):413-424

Hoffmann C, Hentrich M, Gyllor D, Behrens G, Jensen B, Stoehr A, Esser S, van Lunzen J, Krznicar I, Müller M, Oette M, Hensel M, Thoden J, Fatkenheuer G, Wyen C. Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study. *HIV Med* 2015;16(4):261-264

Kittner JM, Brokamp F, Thomaidis T, Schmidt RE, Wiltink J, Galle PR, Jäger B. Disclosure and Experienced Social Support are not Related to Anxiety or Depression in a German HIV Patient Cohort. *Infect Chemother* 2014;46(2):77-83

Lopez-Isac E, Bossini-Castillo L, Guerra SG, Denton C, Fonseca C, Assassi S, Zhou X, Mayes MD, Simeon CP, Ortego-Centeno N, Castellvi I, Carreira P, Spanish Scleroderma Group, Gorlova O, Beretta L, Santaniello A, Lunardi C, Hesselstrand R, Nordin A, Riemekasten G, Witte T, Hunzelmann N, Kreuter A, Distler JH, Voskuyl AE, de Vries-Bouwstra J, Koeleman BP, Herrick A, Worthington J, Radstake TR, Martin J. Identification of IL12RB1 as a novel systemic sclerosis susceptibility locus. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(12):3521-3523

Lopez-Isac E, Bossini-Castillo L, Simeon CP, Egurbide MV, Alegre-Sancho JJ, Callejas JL, Roman-Ivorra JA, Freire M, Beretta L, Santaniello A, Airo P, Lunardi C, Hunzelmann N, Riemekasten G, Witte T, Kreuter A, Distler JH, Schuerwegh AJ, Vonk MC, Voskuyl AE, Shiels PG, van Laar JM, Fonseca C, Denton C, Herrick A, Worthington J, Assassi S, Koeleman BP, Mayes MD, Radstake TR, Martin J, Spanish Scleroderma Group. A genome-wide association study follow-up suggests a possible role for PPARγ in systemic sclerosis susceptibility. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):R6

Lu IN, Ahmad F, Jacobs R, Schmidt RE, Meyer-Olson D. Optimal gating strategy for determining CD4+ recent thymic emigrants in human immunodeficiency virus-1 infected patients. *Viral Immunol* 2014;27(4):179-184

Lu IN, Meyer-Olson D, Stoll M, Witte T, Schmidt R, Baerlecken N. Increased T-cell turnover is associated with spondyloarthritis

in virally suppressed patients with HIV-1 infection. *HIV Med* 2015;16(4):255-260

Marquez A, Hernandez-Rodriguez J, Cid MC, Solans R, Castaneda S, Fernandez-Contreras ME, Ramentol M, Morado IC, Narvaez J, Gomez-Vaquero C, Martinez-Taboada VM, Ortego-Centeno N, Sopena B, Monfort J, Garcia-Villanueva MJ, Caminal-Montero L, de Miguel E, Blanco R, Spanish GCA Consortium, Palm O, Molberg O, Latus J, Braun N, Moosig F, Witte T, Beretta L, Santaniello A, Pazzola G, Boiardi L, Salvarani C, Gonzalez-Gay MA, Martin J. Influence of the IL17A locus in giant cell arteritis susceptibility. *Ann Rheum Dis* 2014;73(9):1742-1745

Marquez A, Solans R, Hernandez-Rodriguez J, Cid MC, Castaneda S, Ramentol M, Rodriguez-Rodriguez L, Narvaez J, Blanco R, Ortego-Centeno N, Spanish GCA Consortium, Palm O, Diamantopoulos AP, Braun N, Moosig F, Witte T, Beretta L, Lunardi C, Cimmino MA, Vaglio A, Salvarani C, Gonzalez-Gay MA, Martin J. A candidate gene approach identifies an IL33 genetic variant as a novel genetic risk factor for GCA. *PLoS One* 2014;9(11):e113476

Neureuther K, Rohmann E, Hilken M, Sonntag ML, Herdt S, Koennecke T, Jacobs R, Adamski M, Reisbacher S, Alfs K, Strain P, Bastisch I. Reduction of PCR-amplifiable DNA by ethylene oxide treatment of forensic consumables. *Forensic Sci Int Genet* 2014;12C:185-191

Oparina NY, Delgado-Vega AM, Martinez-Bueno M, Magro-Checa C, Fernandez C, Castro RO, Pons-Estel BA, D'Alfonso S, Sebastiani GD, Witte T, Lauwerys BR, Endreffy E, Kovacs L, Escudero A, Lopez-Pedraza C, Vasconcelos C, da Silva BM, Frostegard J, Truedsson L, Martin J, Raya E, Ortego-Centeno N, de Los Angeles Aguirre M, de Ramon Garrido E, Palma MJ, Alarcon-Riquelme ME, Kozyrev SV. PXX locus in systemic lupus erythematosus: fine mapping and functional analysis reveals novel susceptibility gene ABHD6. *Ann Rheum Dis* 2015;74(3):e14

Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, Wiegand SB, Taubert R, Schlue J, Wursthorn K, Bantel H, Raupach R, Bremer B, Zacher BJ, Schmidt RE, Manns MP, Rifai K, Witte T, Wedemeyer H. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One* 2014;9(1):e85330

Richter R, Jochheim-Richter A, Ciuculescu F, Kollar K, Seifried E, Forssmann U, Verzijl D, Smit MJ, Blanchet X, von Hundelshausen P, Weber C, Forssmann WG, Henschler R. Identification and characterization of circulating variants of CXCL12 from human plasma: effects on chemotaxis and mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cells Dev* 2014;23(16):1959-1974

Richter R, Rüster B, Bistran R, Forssmann WG, Seifried E, Henschler R. Beta-Chemokine CCL15 Affects the Adhesion and Migration of Hematopoietic Progenitor Cells. *Transfus Med Hemother* 2015;42(1):29-37

Rockstroh JK, Mohr R, Behrens G, Spengler U. Liver fibrosis in HIV: which role does HIV itself, long-term drug toxicities and metabolic changes play? *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9(4):365-370

Schmidt-Lauber C, Bossaller L, Abujudeh HH, Vladimer GI, Christ A, Fitzgerald KA, Latz E, Gravalles EM, Marshak-Rothstein A, Kay J. Gadolinium-based compounds induce NLRP3-dependent IL-1beta production and peritoneal inflammation. *Ann Rheum Dis* 2014;DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204900

Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, Bulashevskaya A, Petersen BS, Schäffer AA, Grüning BA, Unger S, Frede N, Baumann U, Witte T, Schmidt RE, Dueckers G, Niehues T, Seneviratne S, Kanariou M, Speckmann C, Ehl S, Rensing-Ehl A, Warnatz K, Rakhmanov M, Thimme R, Hasselblatt P, Emmerich F, Cathomen T, Backofen R, Fisch P, Seidl M, May A, Schmitt-Graeff A, Ikemizu S, Salzer U, Franke A, Sakaguchi S, Walker LS, Sansom DM, Grimbacher B. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med* 2014;20(12):1410-1416

Skripuletz T, Schwenkenbecher P, Pars K, Stoll M, Conzen J, Bolat S, Pul R, Vonberg RP, Sedlacek L, Wurster U, Stangel M, Trebst C. Importance of Follow-Up Cerebrospinal Fluid Analysis in Cryptococcal Meningoencephalitis. *Dis Markers* 2014;2014:ID 162576

Tabeling C, Scheer H, Schonrock SM, Runge F, Gutbier B, Lienau J, Hamelmann E, Opitz B, Suttorp N, Mayer K, Behrens GM, Tschernig T, Witzenzath M. Nucleotide oligomerization domain 1 ligation suppressed murine allergen-specific T-cell proliferation and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50(5):903-911

Tellermann A, Witte T, Lansche C, Stoll M, Schmidt R, Baerlecken N. Autoantibodies binding to ubiquitin-fold modifier-conjugating enzyme 1 (Ufc1) and pleckstrin homology domain containing, family G (with RhoGef domain) member 2 (Plekhhg2) are associated with mycobacterial infections. *HIV Med* 2015;16(2):114-121

Tufa DM, Chatterjee D, Low HZ, Schmidt RE, Jacobs R. TNFR2 and IL-12 coactivation enables slanDCs to support NK-cell function via membrane-bound TNF-alpha. *Eur J Immunol* 2014;44(12):3717-3728

Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, Recher M, Gruhn B, Holbro A, Heijnen I, Meyer D, Grigoleit G, Einsele H, Baumann U, Witte T, Sykora KW, Goldacker S, Regairaz L, Aksoylar S, Ardeniz O, Zecca M, Zdziarski P, Meyts I, Matthes-Martin S, Imai K, Kamae C, Fielding A, Seneviratne S, Mahlaoui N, Slatter MA, Gungör T, Arkwright PD, van Montfrans J, Sullivan KE, Grimbacher B, Cant A, Peter HH, Finke J, Gaspar HB, Warnatz K, Rizzi M, the Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.029

Winterberg T, Vieten G, Meier T, Yu Y, Busse M, Hennig C, Hansen G, Jacobs R, Ure BM, Kuebler JF. Distinct phenotypic features of neonatal murine macrophages. *Eur J Immunol* 2015;45(1):214-224

Witte T. Sjögren-Syndrom. *Z Rheumatol* 2014;73(1):49-61

Worthmann K, Gueler F, von Vietinghoff S, Davalos-Misslitz A, Wiehler F, Davidson A, Witte T, Haller H, Schiffer M, Falk CS, Schiffer L. Pathogenetic role of glomerular CXCL13 expression in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2014;178(1):20-27

## Übersichtsarbeiten

Münch J, Ständker L, Forssmann WG, Kirchhoff F. Discovery of modulators of HIV-1 infection from the human peptidome. *Nat Rev Microbiol* 2014;12(10):715-722

## Abstracts

2014 wurden 38 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Ahrenstorf, Gerrit (Dr. med.): Die LILRA3-Deletion als genetischer Risikofaktor der HIV-Infektion.

Budida, Ramachandramouli (PhD): Impact of Herpes Simplex Virus-1 on autophagy and dendritic cell function.

Chatterjee, Debanjana (PhD M.Sc. Biomedical Sciences): Characterisation of the functional crosstalk between human umbilical cord (UC)-derived mesenchymal stem cells and natural killer (NK) cells.

Keudel, Phillip Karl Ludwig (Dr. med.): Der Einfluss der HIV-1-Hepatitis C-Koinfektion auf natürliche Killerzellspopulationen.

Reich, Marlene (Dr. med.): Die Rolle des ILT7 bei Autoimmunerkrankungen und HIV-Infektion.

Stegemann, Irina (Dr. med.): Evaluation der Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung in der Therapie von Schmerzen bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis.

Walz, Julia (Dr. med.): Evaluation der Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung in der Schmerztherapie bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom (FMS).

## 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, Aufsichtsratsmitglied im TWINCORE, Mitglied im Stiftungsrat des Deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ), Mitglied im Nationalen AIDS-Beirat (NAB), Mitglied der Nationalen Akademie der Naturforscher Leopoldina. Editorial Board: Immunobiology, Immunology Letters. Fachgutachter u.a. für *Journal Immunology*, *European Journal*

of Immunology, Lancet, Immunogenetics, Blood, Infection and Immunity, Arthritis & Rheumatism, Annals of Rheumatology etc.

Behrens, Georg (Prof. Dr. med.): Leiter der Klinischen Forschergruppe 250, Präsident der Deutschen AIDS Gesellschaft, Ad hoc Gutachter für die DFG und HW&J Hector Stiftung Ad hoc Gutachter für J Infect Dis, Eur J Immunol, Diabetes, AIDS, HIV Medicine, Clin Infect Dis, Antivir Ther und andere Editorial Board von AIDS, Antiviral Therapy, HIV Medicine, Experimental Biology and Medicine, The Open AIDS Journals, The Open Virology Journals Panel Member for Treatment Guidelines and Elected Member of the General assembly of the HIV European AIDS Clinical Society Member of NEAT, the European AIDS Treatment Network.

Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.): Medical Director bei Pharis GmbH, Hannover; Seniorprofessur an der Universität Ulm; Mitglied im Editorial Board bei Cell and Tissue Research sowie Regulatory Peptides.

Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.): Externer Fachgutachter der NWO (The Netherlands Organisation for Health Research and Development); Ad hoc-Gutachter der DFG; Gutachter für American Journal of Pathology, Biochem and Biophys Acta, Blood, European Journal of Immunology, Journal of Clinical Investigation, Journal of Immunology, Journal of Leukocyte Biology, Kidney International, Nature, Nature Drug Discovery.

Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Ausrichter und Präsident des NK Cell Symposium 2014 in Hannover; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung

an der TU Dortmund (IfADo); Mitglied des Editorial Boards von PLOSone und des Review Editorial Boards von Frontiers in NK Cell Biology; Gutachter für Centre de research public (CRP-Santé), Luxembourg; Reviewer für PLOSone als Editor; Reviewer für Frontiers in Immunology, Viral Immunology, Immunology.

Merkedal, Sonja (Dr. med.): Editorial Boards: Case Reports in Rheumatology, Rehabilitation Research and Practice; Advisory Boards: Gesundheitsökonomische Expertenrunde seit 2009 (AbbVie).

Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.): DAIG: Sprecher der Arbeitsgruppe DRG; CLINSURV am Robert Koch Institut; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates; Mitglied der Ständigen Fachkommission DRG an der Bundesärztekammer Berlin gemeinsam mit AWMF; Fachgutachter für diverse wissenschaftl. Zeitschriften, u.a.: AIDS, AIDS Care, PLOSone, HIV Clinical Trials, HIV-Medicine, DMW, Respiratory Medicine; Wissenschaftlicher Beirat und Organisationskomitee Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress, Juni 2015; Abstrakt-Reviewer für Internationale AIDS-Konferenz, Melbourne, Australien 2014; Stellvertretender Sprecher der Sektion II des Senats der MHH seit 2009; Stellvertretendes Mitglied des Senats der MHH seit 2009.

### Patente

Baerlecken, Niklas (Dr. med.) / Ernst, Diana (Dr. med.) / Witte, Torsen (Prof. Dr. med.): Angemeldet: Autoantikörper als Risikomarker für die Arteriosklerose.

## Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

### ■ Direktor: Prof. Dr. Hermann Haller

Tel.: 0511/532-6319 • E-Mail: haller.hermann@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/nephrologie.html](http://www.mh-hannover.de/nephrologie.html)

- Keywords: acute renal failure - dialysis - immunadsorption - plasmapheresis - chronic renal failure - transplantation - humoral rejection - vasculitis - hemolytic uremic syndrome - diabetic nephropathy - rare renal disease - endothelial function - glycocalyx - regeneration and stem cells

### Forschungsprofil

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen liegen im Bereich der akuten und chronischen Nierenkrankheiten, der entzündlichen Nierenerkrankungen, der Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung sowie den Probleme der transplantierten Niere, der diabetischen Niere und der Hypertonie. Es sind insbesondere die Gefäßerkrankungen der Niere, vom Diabetes bis zur Vaskulitis, mit denen sich verschiedene Arbeitsgruppen der Klinik beschäftigen: die Innenseite der Gefäße, das Endothel wird durch die Arbeitsgruppen (AG) Haller, AG Menne, AG David, AG Vietinghoff, AG Wagner und AG Einecke untersucht. Dabei stehen unterschiedliche pathophysiologische Prozesse wie Inflammation, das Komplementsystem oder die Glykokalyx des Endothels im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses. Benachbarte Zellsysteme der Kapillaren wie Podozyten oder Tubulusepithelien werden von der AG Schiffer und von der AG Schmitt analysiert. Therapeutisch werden neue Verfahren in der Dialyse sowie der Immunadsorption untersucht. Auch hier stehen zelluläre Mechanismen wie Mesothelzellen bei Peritonealdialyse (AG Haller) oder Stammzellen bei Regeneration (AG Gwinner) im Vordergrund. Auf dem Gebiet des Bluthochdrucks sind es die renovaskuläre Hypertonie (AG Limbourg) und die therapie-resistenten Hypertonieformen. Hier werden neue Verfahren der Bildgebung sowie therapeutisch invasive Strategien wie Sympathikusablation und Karotisstimulation erforscht. Therapeutisch spannend sind Untersuchungen zur Rolle der sog. microRNA bei nephrologischen Erkrankungen (AG Lorenzen). Die Abteilung ist erfolgreich in der Planung und Durchführung prospektiver Studien auf dem Gebiet der Nierentransplantation, der diabetischen Nephropathie und der Hypertonie. Pathophysiologisch stehen die Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen der Proteinurie sowie die Mechanismen der akuten und chronischen Gefäßschädigung im Vordergrund. Die Funktion der Podozyten einerseits sowie der Endothelzellen andererseits werden in verschiedenen Tiermodellen (Maus, Zebrafisch) analysiert. Das Endothel und seine Interaktionen mit Leukozyten spielt auch bei Untersuchungen zum Ischämie/Reperfusionsschaden, zur Sepsis und bei der chronischen Transplantatdysfunktion eine wichtige Rolle. Weitere Schwerpunkte der experimentellen Forschung in der Abteilung sind die Mechanismen der interstitiellen Fibrose, der Wirkung von Proteasen sowie der Entstehung chronischer Gefäßschäden. Für die erfolgreiche Forschung in unserer Klinik sind die Kooperationen innerhalb der MHH von großer Bedeutung. Hervorzuheben sind die Zusammenarbeit innerhalb des IFB-Tx mit den Core Facilities (Falk, Koehl, Thum) und dem Clinical Research Center. Es bestehen weiterhin enge Kooperationen mit den Abteilungen Klinische Pharmakologie, dem Institut für Radiologie, der Klinik für Kinderheilkunde, der Klinik für Kardiologie und besonders dem Institut für Pathologie.

### Forschungsprojekte

#### **Novel treatment strategies for diabetic nephropathy - inhibition of chemokine C-C motif ligand 2 (CCL2)**

Type-2 diabetes remains the leading cause (>40%) of new patients requiring dialysis. Diabetic nephropathy (DN) develops over many years and is characterized by the gradual albuminuria and decline in renal function. There are no effective treatments. Renin-angiotensin-system (RAS) blockade seems to have a modest beneficial effect. Recently,

inflammatory mechanisms have been described in DN. In patients and animals, pro-inflammatory chemokine C-C motif-ligand 2 (CCL2), also called monocyte-chemotactic protein 1 (MCP-1), is implicated in the development of insulin resistance, as well as macrophage infiltration. The role of macrophages in inflammation and even proteinuria has been underscored in diabetic mouse models. An L-ribonucleic-acid mirror-like aptamer (Spiegelmer) reduced glomerular macrophages by 40%, improved diffuse glomerulosclerosis, and inhibited decline in glomerular filtration rate in uninephrectomized db/db mice. Blocking the CCL2 receptor (CCR2) with three other compounds produced the same results in the db/db model. These data have led to speculation that blockade of the CCL2/CCR2 axis might be a meaningful new therapeutic target to treat patients with diabetic kidney injury and that albuminuria provides a read-out. Emapticap (NOX-E36) is a 40-nucleotide oligonucleotide aptamer that binds and inhibits CCL2 with high affinity and specificity. Emapticap neither hybridizes with native nucleic acids nor activates the innate immune response and was well tolerated in Phase I human trials. We report the results of a Phase II study in DN patients.

## Results

Recruitment began in March 2012, the first patient entered the study in June 2012 and the study was completed in December 2013. The treatment duration was 12 weeks. After 2 weeks of treatment steady state plasma concentrations within the therapeutic range of  $358 \pm 106$  nM were reached. The blood monocyte count was reduced rapidly within one week after treatment was commenced and remained lower than in the control group throughout the study period. 4 weeks after stopping treatment, this difference was markedly reduced. Interestingly the density of the CCL2 receptor CCR2 was 4-5fold reduced on the surface of the monocytes.

At baseline we observed a non-significant imbalance in the urinary albumin creatinine ratio (ACR) between the two treatment groups. Treatment with emapticap lowered the ACR significantly by 29% ( $p=0.0001$ ) at day 85 from baseline (Fig. 1). In the placebo group the ACR decreased none significantly by 16% ( $p=0.144$ ). The difference between the groups was 15% (95%CI: 10.8-[-35.5%];  $p=0.221$ ) in an ANCOVA analysis. During the first two months of treatment, both placebo and emapticap groups showed a parallel decrease from baseline whereas a separation became apparent after day 57. The therapeutic effect of emapticap was maintained after the cessation of dosing until the end of the three-month treatment-free observation period. The maximum effect on mean ACR, a 40% reduction vs. baseline ( $p<0.0001$ ) and a 26% reduction vs. placebo ( $p=0.064$ ), were observed four and eight weeks after the last dose, respectively.

## Discussion

Four features of this treatment response were particularly intriguing. More than 2 months treatment was required until the beneficial effects became evident. The effects were maintained after treatment cessation. Emapticap's effects on urinary albumin excretion were not associated with relevant blood pressure or eGFR changes. Finally, the results raise the possibility of both nephroprotection and anti-diabetic activity. Such a profile is clearly different from other agents known to decrease albuminuria such as RAS blockers or endothelin receptor antagonists. A more-rapid effect on proteinuria, blood pressure lowering, and an abrupt return to baseline after discontinuation characterizes these drugs. We believe that the common denominator for emapticap's response profile is an anti-inflammatory mode of action. Our data suggest that emapticap reduces the amount of circulating monocytes and reduces the CCR2 receptor density on the surface of the monocytes. Such an alteration should disable the monocytes to accumulate in organ tissue and might explain the effects observed in our study.

Recently, the role of monocyte/macrophage infiltration in the pathogenesis of diabetic organ complications has been of increasing interest. Several animal studies and indirect evidence from human studies have suggested that the inflammation associated with macrophage influx is critical for the development of progressive kidney injury. Furthermore, mouse studies have indicated that the CCL2/CCR2 signaling cascade is critical and blockade of this axis by different approaches was able to improve proteinuria as well as progression of renal damage. Monocytes contribute to

glomerular damage and may induce matrix deposition and induction of fibrosis. The present study suggests that these very promising results in animal models translate well into human diabetic nephropathy. At end of three months of treatment we observed a 29% reduction of albuminuria from baseline which further increased up to 40% one month after cessation of treatment. Taking the short treatment duration into account this result compares favorably with other approaches like aliskiren and paricalcitol, which showed 20 and 18% reduction on top of RAS blockade after 6 months of treatment, respectively. The currently most progressed and efficacious approach, the endothelin antagonist atrasentan, showed a comparable effect size on urinary ACR (average reduction of 35 and 38% vs. placebo for the two tested doses) after 3 months of treatment.

Our results support an important role of CCL2 and inflammatory mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy. Emapticap is a novel approach for treating DN. Since the need is great and the therapeutic options are limited, we suggest that the utility of emapticap should be pursued further.

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Menne, Jan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Noxxon Pharma AG; Förderung: Noxxon Pharma AG

## 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 und fehlgeleitete Regenerationsmechanismen der Altersniere

■ Projektleitung: Schmitt, Roland (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Diverse MHH-Interne, nationale und internationale Kooperationen; Förderung: DFG, SFB 738, Fritz Thyssen-Stiftung

### Regulation von Entzündungsprozessen bei Niereninsuffizienz

■ Projektleitung: von Vietinghoff, Sibylle (PD Dr. med.); Förderung: TUI-Stiftung, Jackstädt-Stiftung, MHH, DFG

### Vaskuläre Biologie

■ Projektleitung: Doumler, Inna (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF, DFG, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

### Nephrologische Intensivtherapie/Pharmakokinetik

■ Projektleitung: Kielstein, Jan (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Diverse MHH-interne Kooperationen und nationale Kooperationen Magdeburg; Förderung: Caridian BCT Europe, Fresenius Medical Care

### Nicht-invasive Diagnose der akuten Rejektion bei Nierentransplantatempfängern mittels Massenspektrometrie in Urinproben - Studie

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, IFB-Tx

### Multizentrische Studie "Biomarkers of renal graft injuries in kidney allograft recipients

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Förderung: MHH, EU-Förderung

### Risk assessment of patient and graft survival in renal transplant patients

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kooperation mit University of Boston;

Förderung: Pharma-Förderung, IALS

### **Grundlagenforschung zu Mechanismen des akuten und chronischen Nierenversagens (AKI und CKD)**

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationale und internationale Kooperationen, Kooperationspartner an der MHH: Hüper, Katja (Dr. med.), Radiologie; Meier, Martin (Dr. rer. nat.), Imaging Center, Zentrales Tierlabor, Klemann, Christian (Dr. med.), Kinderchirurgie; Förderung: BMBF, DFG

### **Experimentelle Modelle zur Transplantatabstoßung (Niere, Herz, Haut)**

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationale und internationale Kooperationen, Kooperationspartner an der MHH: Hüper, Katja (Dr. med.), Radiologie; Meier, Martin (Dr. rer. nat.), Imaging Center, Zentrales Tierlabor,; Förderung: BMBF, DFG

### **Nierenbildung: funktionelles MRT im Kleintiermodell**

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationale und internationale Kooperationen, MHH: Hüper, Katja. (Dr. med.), Radiologie; Meier, Martin (Dr. rer. nat), Imaging Center, Zentrales Tierlabor, Klos, A. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, DFG

### **Klinische Studien zu AKI nach Lungentransplantation und Herz-Operationen**

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationale und internationale Kooperationen, Kooperationspartner an der MHH: Hüper, Katja (Dr. med.), Radiologie; Meier, Martin (Dr. rer. nat.), Imaging Center, Zentrales Tierlabor, Immenschuh, St. (Prof. Dr.) Transfusionsmedizin, Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Isamli, Issam (Dr. med.), Herz-Thorax Chirurgie; Förderung: BMBF, DFG

### **Rolle von Complement bei AKI und CKD**

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationale und internationale Kooperationen, Kooperationspartner an der MHH: Hüper, Katja (Dr. med.), Radiologie; Meier, Martin (Dr. rer. nat.), Imaging Center, Zentrales Tierlabor; Klos, Andreas (Prof. Dr. med.), Medizinische Mikrobiologie; Klemann, Christian (Dr. med.), Kinderchirurgie; Förderung: BMBF, DFG

### **Nierenschädigung durch Transfusion gealterter Blutprodukte**

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationale und internationale Kooperationen, Kooperationspartner an der MHH: Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.), Transfusionsmedizin; Förderung: BMBF, DFG

### **Mechanismen der therapieresistenten Hypertonie**

■ Projektleitung: Menne, Jan (PD Dr. med.); Förderung: BMBF

### **Mechanismen der akuten und chronischen Transplantatrejektion**

■ Projektleitung: Einecke, Gunilla (PD Dr. med.); Förderung: SFB, IFB-Tx, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

### **Das Angiopoietin / Tie2 System im Kontext endothelialer Dysfunktion**

■ Projektleitung: David, Sascha (PD Dr. med.); Förderung: DFG, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, Industrie

### **Myeloische Zelldifferenzierung in der ischämischen Neovaskularisierung: Regulation von Makrophagensubset durch die Notch Signaltransduktion**

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

### **Targeted delivery of Notch ligands for therapeutic arteriogenesis**

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: München, Heidelberg; Förderung: BMBF, DFG

### **Inflammation und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Transplantationen**

■ Projektleitung: Schmidt, Bernhard (PD Dr. med.); Förderung: ESAC, Wirtschaft

## Vaskulitis und Nierenerkrankungen

■ Projektleitung: Wagner, Annette (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Stiftungszentrum, IFB-TX, Wirtschaft

## Micro-RNA regulierte Interaktion zwischen Podozyten und der glomerulärer Basalmembran mit speziellem Fokus auf extrazelluläre Matrixproteine

■ Projektleitung: Müller-Deile, Janina (Dr. med.); Förderung: JA-MHH Programm

### Originalpublikationen

Behnert A, Schiffer M, Müller-Deile J, Beck LH Jr, Mahler M, Fritzier MJ Antiphospholipase A(2) receptor autoantibodies: a comparison of three different immunoassays for the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy. *J Immunol Res* 2014;2014:143274

Berkenkamp B, Susnik N, Baisanry A, Kuznetsova I, Jacobi C, Sörensen-Zender I, Broecker V, Haller H, Melk A, Schmitt R In vivo and in vitro analysis of age-associated changes and somatic cellular senescence in renal epithelial cells. *PLoS One* 2014;9(2):e88071

Datta B, Njau F, Thalmann J, Haller H, Wagner AD Differential infection outcome of Chlamydia trachomatis in human blood monocytes and monocyte-derived dendritic cells. *BMC Microbiol* 2014;14:209

Fleig SV, Humphreys BD Rationale of mesenchymal stem cell therapy in kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2014;127(1-4):75-80

Frese-Schaper M, Keil A, Steiner SK, Gugger M, Körner M, Kocher GJ, Schiffer L, Anders HJ, Huynh-Do U, Schmid RA, Frese S Low-dose irinotecan improves advanced lupus nephritis in mice potentially by changing DNA relaxation and anti-double-stranded DNA binding. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(8):2259-2269

Gamrekeshvili J, Greten TF, Korangy F Immunogenicity of necrotic cell death. *Cell Mol Life Sci* 2015;72(2):273-283

Gamrekeshvili J, Kapanadze T, Han M, Wissing J, Ma C, Jaensch L, Manns MP, Armstrong T, Jaffee E, White AO, Citrin DE, Korangy F, Greten TF Peptidases released by necrotic cells control CD8+ T cell cross-priming. *J Clin Invest* 2013;123(11):4755-4768

Gbadegesin RA, Hall G, Adeyemo A, Hanke N, Tossidou I, Burchette J, Wu G, Homstad A, Sparks MA, Gomez J, Jiang R, Alonso A, Lavin P, Conlon P, Korstanje R, Stander MC, Shamsan G, Barua M, Spurney R, Singhal PC, Kopp JB, Haller H, Howell D, Pollak MR, Shaw AS, Schiffer M, Winn MP Mutations in the gene that encodes the F-actin binding protein anillin cause FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):1991-2002

Ge S, Hertel B, Susnik N, Rong S, Dittrich AM, Schmitt R, Haller H, von Vietinghoff S Interleukin 17 receptor A modulates monocyte subsets and macrophage generation in vivo. *PLoS One* 2014;9(1):e85461

Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahlmann F, Pohlmann S, Vondran FW, David S, Manns MP, Ciesek S, von Hahn T The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(8):2123-2131

Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Extrip Workgroup. Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52(8):856-867

Grgic I, Krautzberger AM, Hofmeister A, Lalli M, DiRocco DP, Fleig SV, Liu J, Duffield JS, McMahon AP, Aronow B, Humphreys BD Translational profiles of medullary myofibroblasts during kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(9):1979-1990

Guha PP, David SA, Ghosh CC Detecting Tie2, an endothelial growth factor receptor, by using immunohistochemistry in mouse lungs. *Methods Mol Biol* 2014;1172:201-208

Halloran PF, Chang J, Famulski K, Hidalgo LG, Salazar ID, Merino Lopez M, Matas A, Picton M, de Freitas D, Bromberg J, Seron D, Sellares J, Einecke G, Reeve J Disappearance of T Cell-Mediated Rejection Despite Continued Antibody-Mediated Rejection in Late Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2014;DOI: 10.1681/ASN.2014060588

Hueper K, Peperhove M, Rong S, Gerstenberg J, Mengel M, Meier M, Gutberlet M, Tewes S, Barrmeyer A, Chen R, Haller H, Wacker F, Hartung D, Gueler F T1-mapping for assessment of ischemia-induced acute kidney injury and prediction of chronic kidney disease in mice. *Eur Radiol* 2014;24(9):2252-2260

Immenschuh S, Zilian E, Dämmrich ME, Schwarz A, Gwinner W, Becker JU, Blume CA Indicators of Treatment Responsiveness to Rituximab and Plasmapheresis in Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2015;99(1):56-62

Ius F, Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Hallensleben M, Kienek D, Greer M, Gottlieb J, Kielstein JT, Boethig D, Welte T, Haverich A, Warnecke G Preemptive treatment with therapeutic plasma exchange and rituximab for early donor-specific antibodies after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(1):50-58

Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES, McAdams-DeMarco M, Kronenberg F, Eckardt KU, Köttgen A, for the GCKD Study Investigators. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;DOI: 10.1093/ndt/gfu352

Kalbasi Anaraki P, Patecki M, Tkachuk S, Kiyan Y, Haller H, Dumler I Urokinase receptor mediates osteoclastogenesis via M-CSF release from osteoblasts and c-Fms/PI3-K/Akt/NF $\kappa$ B pathway in osteoclasts. *J Bone Miner Res* 2014;DOI: 10.1002/jbmr.2350



- Kleimann A, Toto S, Eberlein CK, Kielstein JT, Bleich S, Frieling H, Sieberer M Psychiatric symptoms in patients with Shiga toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome. *PLoS One* 2014;9(7):e101839
- Ko SY, Pegu A, Rudicell RS, Yang ZY, Joyce MG, Chen X, Wang K, Bao S, Kraemer TD, Rath T, Zeng M, Schmidt SD, Todd JP, Penzak SR, Saunders KO, Nason MC, Haase AT, Rao SS, Blumberg RS, Mascola JR, Nabel GJ Enhanced neonatal Fc receptor function improves protection against primate SHIV infection. *Nature* 2014;514(7524):642-645
- Kraemer TD, Quintanar Haro OD, Domann E, Chakraborty T, Tchatalbachev S The TIR Domain Containing Locus of *Enterococcus faecalis* Is Predominant among Urinary Tract Infection Isolates and Downregulates Host Inflammatory Response. *Int J Microbiol* 2014;2014:918143
- Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, Machado F, Fleig S, Bondzie PA, Henderson JM, Ebert BL, Humphreys BD Perivascular Gli1 Progenitors Are Key Contributors to Injury-Induced Organ Fibrosis. *Cell Stem Cell* 2015;16(1):51-66
- Lavergne V, Ouellet G, Bouchard J, Galvao T, Kielstein JT, Roberts DM, Kanji S, Mowry JB, Caillelo DP, Hoffman RS, Gosselin S, Nolin TD, Goldfarb DS, Burdman EA, Dargan PI, Decker BS, Hoegberg LC, Maclaren R, Megarbane B, Sowinski KM, Yates C, Mactier R, Wiegand T, Ghannoum M Guidelines for reporting case studies on extracorporeal treatments in poisonings: methodology. *Semin Dial* 2014;27(4):407-414
- Limbourg A, Schnabel S, Lozanovski VJ, Napp LC, Ha TC, Maetzig T, Bauersachs J, Naim HY, Schambach A, Limbourg FP Genetic reporter analysis reveals an expandable reservoir of OCT4+ cells in adult skin. *Cell Regen (Lond)* 2014;3(1):9-9769-3-9. eCollection 2014
- Lorenzen JM, Schauerer C, Kielstein JT, Hübner A, Martino F, Fiedler J, Gupta SK, Faulhaber-Walter R, Kumarswamy R, Hafer C, Haller H, Fliser D, Thum T Circulating Long Noncoding RNA TapSAKI Is a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Clin Chem* 2015;61(1):191-201
- Lukasz A, Hoffmeister B, Graf B, Wölk B, Noecker K, Bode-Böger SM, Hadem J, Pischke S, Kielstein JT Association of angiotensin-2 and dimethylarginines with complicated course in patients with leptospirosis. *PLoS One* 2014;9(1):e87490
- Menne J, Ritz E, Ruilope LM, Chatzikyriakou C, Viberti G, Haller H The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) observational follow-up study: benefits of RAS blockade with olmesartan treatment are sustained after study discontinuation. *J Am Heart Assoc* 2014;3(2):e000810
- Molnar MZ, Kümpers P, Kielstein JT, Schiffer M, Czira ME, Ujaszsi A, Kovesdy CP, Mucci I Circulating Angiotensin-2 levels predict mortality in kidney transplant recipients: a 4-year prospective case-cohort study. *Transpl Int* 2014;27(6):541-552
- Moosig F, Aries PM, de Groot K, Haubitz M, Hellmich B, Iking-Konert C, Wagner AD, Zänker M Stellenwert der B-Zell-gerichteten Therapie bei Granulomatose mit Polyangiitis und Mikroskopischer Polyangiitis. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(44):2248-2253
- Müller-Deile J, Lichtinghagen R, Haller H, Schmitt R Online Kt/V Monitoring in Haemodialysis by UV Absorbance: Variations during Intra-Dialytic Meals. *Blood Purif* 2014;37(2):113-118
- Müller-Deile J, Schmitt R HDL in CKD: not protective any longer? *Kidney Int* 2014;85(3):712
- Narayanaswamy PB, Hodjat M, Haller H, Dumler I, Kiyan Y Loss of urokinase receptor sensitizes cells to DNA damage and delays DNA repair. *PLoS One* 2014;9(7):e101529
- Persu A, Jin Y, Baelen M, Vink E, Verloop WL, Schmidt B, Blicher MK, Severino F, Wuerzner G, Taylor A, Pechere-Bertschi A, Jokhaji F, Fadl Elmula FE, Rosa J, Czarnicka D, Ehret G, Kahan T, Renkin J, Widimsky J Jr, Jacobs L, Spiering W, Burnier M, Mark PB, Menne J, Olsen MH, Blankestijn PJ, Kjeldsen S, Bots ML, Staessen JA, European Network Coordinating research on REnal Denervation Consortium. Eligibility for renal denervation: experience at 11 European expert centers. *Hypertension* 2014;63(6):1319-1325
- Raff U, Ott C, Ruilope LM, Menne J, Haller H, Schmieder RE Prevention of electrocardiographic left ventricular remodeling by the angiotensin receptor blocker olmesartan in patients with type 2 diabetes. *J Hypertens* 2014;32(11):2267-2276; discussion 2276
- Reichert B, Kaltenborn A, Becker T, Schiffer M, Klempnauer J, Schrem H Massive blood transfusion after the first cut in liver transplantation predicts renal outcome and survival. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399(4):429-440
- Rong S, Hueper K, Kirsch T, Greite R, Klemann C, Mengel M, Meier M, Menne J, Leitges M, Susnik N, Meier M, Haller H, Shushakova N, Gueler F Renal PKC-epsilon deficiency attenuates acute kidney injury and ischemic allograft injury via TNF-alpha-dependent inhibition of apoptosis and inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(6):F718-26
- Schmidt JJ, Hafer C, Spielmann J, Hadem J, Schönenberger E, Schmidt BM, Kielstein JT Removal characteristics and total dialysate content of glutamine and other amino acids in critically ill patients with acute kidney injury undergoing extended dialysis. *Nephron Clin Pract* 2014;126(1):62-66
- Schweer T, Gwinner W, Scheffner I, Schwarz A, Haller H, Blume C High impact of rejection therapy on the incidence of post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2014;28(4):512-519
- Skoberne A, Behnert A, Teng B, Fritzlre MJ, Schiffer L, Pajek J, Lindic J, Haller H, Schiffer M Serum with phospholipase A2 receptor autoantibodies interferes with podocyte adhesion to collagen. *Eur J Clin Invest* 2014;44(8):753-765
- Sörensen-Zender I, Rong S, Susnik N, Zender S, Pennekamp P, Melk A, Haller H, Schmitt R Renal tubular Notch signaling triggers a prosenescent state after acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306(8):F907-15

Stiehl T, Thamm K, Kaufmann J, Schaepfer U, Kirsch T, Haller H, Santel A, Ghosh CC, Parikh SM, David S Lung-targeted RNA interference against angiotensin-2 ameliorates multiple organ dysfunction and death in sepsis. *Crit Care Med* 2014;42(10):e654-62

Stoelben S, Arns W, Renders L, Hummel J, Mühlfeld A, Stangl M, Fischeder M, Gwinner W, Suwelack B, Witzke O, Dürr M, Beelen DW, Michel D, Lischka P, Zimmermann H, Rübsamen-Schaeff H, Budde K Preemptive treatment of Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with letermovir: results of a Phase 2a study. *Transpl Int* 2014;27(1):77-86

Thamm K, Stiehl T, Parikh SM, David S The authors reply. *Crit Care Med* 2015;43(1):e32-3

Tossidou I, Himmelseher E, Teng B, Haller H, Schiffer M SUMOylation determines turnover and localization of nephrin at the plasma membrane. *Kidney Int* 2014;86(6):1161-1173

Voigtländer T, David S, Thamm K, Schlue J, Metzger J, Manns MP, Lankisch TO Angiotensin-2 and biliary diseases: elevated serum, but not bile levels are associated with cholangiocarcinoma. *PLoS One* 2014;9(5):e97046

Worthmann K, Gueler F, von Vietinghoff S, Davalos-Misslitz A, Wiehler F, Davidson A, Witte T, Haller H, Schiffer M, Falk CS, Schiffer L Pathogenetic role of glomerular CXCL13 expression in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2014;178(1):20-27

## Übersichtsarbeiten

Blume C, Pischke S, von Versen-Höyneck F, Günter HH, Gross MM Pregnancies in liver and kidney transplant recipients: a review of the current literature and recommendation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(8):1123-1136

Kielstein JT Medikamentendosierung unter extrakorporaler Therapie. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014;109(5):348-353

Kielstein JT Unverzeihliche Ordnungsfehler bei eingeschränkter Nierenfunktion. Kennen Sie die sieben Todsünden? *MMW Fortschr Med* 2014;156(7):38-40

Müller-Deile J, Schiffer M The Podocyte Power-Plant Disaster and Its Contribution to Glomerulopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:209

Müller-Deile J, Schiffer M Preeclampsia from a renal point of view: Insights into disease models, biomarkers and therapy. *World J Nephrol* 2014;3(4):169-181

Schepers E, Speer T, Bode-Böger SM, Fliser D, Kielstein JT Dimethylarginines ADMA and SDMA: the real water-soluble small toxins? *Semin Nephrol* 2014;34(2):97-105

Schiffer L, Worthmann K, Haller H, Schiffer M CXCL13 as a new biomarker of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis - from bench to bedside? *Clin Exp Immunol* 2015;179(1):85-89

Teng B, Duong M, Tossidou I, Yu X, Schiffer M Role of Protein Kinase C in Podocytes and Development of Glomerular Damage in Diabetic Nephropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:179

## Buchbeiträge, Monografien

Kielstein JT Drug Prescription in Chronic Kidney Disease. In: Arici M[Hrsg.]: *Management of Chronic Kidney Disease*. Berlin [u.a.]: Springer, 2014. S. 355-362

Kielstein JT Zusatzweiterbildung Intensivmedizin: Das gesamte Spektrum der operativen und nichtoperativen Intensivmedizin. In: Jahn UR, Van Aken HK, Bernhardt TM[Hrsg.]: *Zusatzweiterbildung Intensivmedizin das gesamte Spektrum der operativen und nichtoperativen Intensivmedizin*; [1500 Prüfungsfragen]. 2., voll. überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2013.

## Abstracts

2014 wurden 53 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Einecke, Gunilla (PD Dr. med.): *Transplantatdysfunktion nach Nierentransplantation: Ursachen und molekulare Diagnostik*.

Vietinghoff, Sibylle von (PD Dr. med.): *Regulationsmechanismen der granulozytären und monozytären Immunantwort bei vaskulärer Entzündung*.

## Promotionen

Chatzikyriakou, Christos (Dr. med.): *Diagnose der subklinischen und klinischen akuten T-Zell vermittelten Rejektion bei Nierentransplantatempfängern mittels Proteomanalyse des Urins*.

Getzin, Tobias (Dr. med.): *The role of Fractalkine-CX3CR1 dependent monocyte recruitment in endothelial regeneration*.

Heiden, Anna Maria (Dr. med.): *Einfluss extrakorporaler Lungenunterstützungsverfahren auf die Nierenfunktion und die Mortalität kritisch kranker Patienten*.

Himmelseher, Erik Joachim Kilian (Dr. med.): *Die Posttranslationale Modifikation des Schlitzmembranproteins Nephrin durch Small Ubiquitin-related Modifiers (SUMO)*.

Kalbasi, Anaraki Parnian (PhD): *Urokinase-type plasminogen activator receptor in vascular calcification*.

Massad, Juman al- (Dr. med.): *Nachweis von NKG2D, CX3CR1 und TLR4 auf T-Zellen in der Arteria temporalis von Patienten mit Riesenzellarteriitis*.

Perthel, Ronny (Dr. med.): *Präklinische und klinische Untersuchungen zur Rolle von ADMA in der Inflammation*.

Sambale, Saskia (Dr. med.): *Effekt einer isovolämischen, isothermen Hämodialyse auf die zerebrale Perfusion und die arterielle Gefäßsteifigkeit*.

Schmidt, Insa Marie (Dr. med.): *The role of Chitinase 3-like 1 in the renal response to ischemic injury and prediction of delayed allograft function*.

Schmidt, Julius Johannes (Dr. med.): *Prospektiver Vergleich von high-flux und high-cut-off Dialysatoren gleicher Oberfläche auf die Mittelmolekül- und Aminosäureclearance von Intensivpatienten mit akuter Nierenschädigung unter extended dialysis*.

Scholz, Sebastian Norbert Herbert (Dr. med.): Gesundheitszustand, Lebensqualität und Nierenfunktion nach dialysepflichtiger akuter Nierenschädigung im Rahmen eines Multiorganversagens. Eine 5-Jahres Follow-up Studie.

Stahl, Maximilian, Stahl Klaus (Dr. med.): Divergent CFTR orthologs respond differently to the channel inhibitors CFTRinh-172, Glibenclamide and GlyH-101.

Teng, Beina (Dr. rer. nat.): The role of PKCe [epsilon] in the regulation of the actin cytoskeleton in podocytes.

### **Bachelor**

Gerstenberger, Jessica (B.Sc.): Charakterisierung der lokalen und

systemischen Entzündungsreaktion beim hypoxischen Nierenversagen.

### **Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Haller, Hermann (Prof. Dr. med.): DFG-Fachkollegium, Gutachter im Medizinausschuss des Wissenschaftsrats (WR).

Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.): Heisenberg Professur für Transplantationsnephrologie.

Kielstein, Jan (Prof. Dr. med.): Teilherausgeber NDT (Nephrology, Dialysis, Transplantation).

## Klinik für Pneumologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Tobias Welte

Tel.: 0511/532-3531 • E-Mail: pneumologie@mh-hannover.de • <http://mh-hannover.de/pneumo.html>

- Keywords: Lungen- und Bronchialerkrankungen, akutes Lungenversagen, Lungentransplantation, pulmonale Hypertonie, pulmonale Infektionserkrankungen, thorakale Tumoren, interstitielle Lungenerkrankungen

## Forschungsprofil

Die Klinik für Pneumologie deckt klinisch alle Teilbereiche der Pneumologie einschließlich der pneumologischen Infektiologie und Onkologie ab und ist wesentlich im Bereich der internistischen Intensivmedizin tätig.

Wissenschaftlich ist die Abteilung vor allem in folgenden Teilbereichen tätig:

- Akute und chronische bronchopulmonale Infektionen
- Kardiopulmonale Interaktion, vor allem pulmonale Hypertonie
- Chronisch obstruktive obstruktive Lungenerkrankung (COPD), schweres Asthma
- interstitielle Lungenerkrankungen
- interventionelle Bronchologie
- Multimodale Therapie thorakaler Tumoren, vor allem des Bronchialcarcinoms
- Lungentransplantation und extrakorporale Lungenersatzverfahren

Schwerpunkt der experimentellen infektiologischen Forschung unter Leitung von U. Maus sind Pathomechanismen der akuten bronchopulmonalen Infektion. Neben einem BMBF geförderten Forschungsprojekt zur Signifikanz einer gesteigerten Cholesterolsynthese bei pneumogener Sepsis werden im Rahmen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) weitere Arbeiten zur Prävention und Immunmodulation bei Pneumonie durchgeführt. In einem DFG-geförderten Projekt therapeutischen Effizienz neutraler Serinproteasen zur pulmonalen Infektabwehr mykobakterieller Infektionen in der Maus.

Schwerpunkt der klinischen Infektiologie ist die Behandlung von Patienten mit chronischen Lungeninfektionen (im Rahmen von Bronchiektasen verschiedener Genese, vor allem auch bei Mukoviszidose im Rahmen des Christiane Herog Zentrums der MHH) unter Leitung von F. Ringshausen und J. Rademacher.

Pathomechanismen obstruktiver Atemwegserkrankungen stehen im Mittelpunkt der molekularen Pneumonie unter Leitung von S. Janciauskiene. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Erforschung von Alpha-1-Antitrypsin und seiner Rolle bei verschiedenen Lungenerkrankungen und bei der Entwicklung der Leberzirrhose, aber auch bei anderen entzündlichen Erkrankungen wie dem Morbus Crohn und Multipler Sklerose. Im Rahmen eines im SFB 587 geförderten Projekts wurde hierbei der Zusammenhang zwischen Alpha-1-Antitrypsin, Entzündungen und der Entwicklung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung erforscht.

M.M. Hoepfer leitet den Forschungsbereich pulmonale Hypertonie eigenverantwortlich und ist federführend an einer Reihe grosser Therapiestudien beteiligt. Ein besonderer Schwerpunkt ist die Entwicklung neuer Biomarker für die Verlaufsbeobachtung und Therapiesteuerung dieser Patienten. H. Golpon ist in Zusammenarbeit mit der Klinik für Hämatologie/Onkologie und dem Bereich Thoraxchirurgie für die Behandlung thorakaler Tumoren zuständig. Wissenschaftlich steht dabei die genetische Regulation von pulmonalen Tumoren im Mittelpunkt.

A. Prasse leitet den Forschungsbereich interstitielle Lungenerkrankung in enger Zusammenarbeit mit dem gleichnamigen neuen Schwerpunkt im Fraunhofer Institut Hannover (ITEM). Schwerpunkt sind Arbeiten zur Pathogenese interstitieller Lungenerkrankungen, die Entwicklung neuer Biomarker und präklinische und klinische Therapiestudien. Zusammen mit T. Welte betreut sich das Programm für selten Lungenerkrankungen (z.B. Lymphangiomyomatosis) in der Pneumologie.

Das Lungentransplantationprogramm (J. Gottlieb, in Zusammenarbeit mit der HTTG) beschäftigt sich mit Fragen der chronischen Transplantatabstoßung. Die Pneumologie ist wesentlich im integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation beteiligt, zudem ist der Bereich Endstage Lung Disease ein wesentlicher Bestandteil des DZL. Als Bridging-to-transplant Verfahren und neuerdings auch zur Überwindung des schweren akuten Lungenversagens wird klinisch und experimentell am Konzept eines Lungenersatzverfahrens gearbeitet.

T. Fühner leitet die interventionelle Bronchoskopie, in der neben Stentverfahren bei verschiedenen Erkrankungen auch Verfahren zur nicht invasiven Volumenreduktion und Thermoablationsverfahren durchgeführt werden. Zudem betreut er die Ambulanz für Patienten mit genetisch bedingten Lungenerkrankungen.

V. Westerkamp ist für die Organisation des Lehrbetriebs der Klinik für Pneumologie verantwortlich. Er betreut die Ambulanz für Patienten mit schwerem Asthma bronchiale.

J. Freise leitet das Studienzentrum der Klinik für Pneumologie, in dem Phase II und III Studien für alle Indikationsbereiche in der Pneumologie durchgeführt werden.

Die Klinik für Pneumologie kooperiert eng mit der HTTG und der Klinik für pädiatrische Pneumologie sowie mit dem Fraunhofer Institut für Experimentelle Medizin und Toxikologie (ITEM). Unter Leitung von T. Welte hat sich Hannover mit der Initiative "Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH) als Teil des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) etabliert. T. Welte ist stellvertretender Vorsitzender des DZL und gleichzeitig im internen Beirat des DZIF.

T. Welte ist zurzeit Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Stiftungsratsvorsitzender der Stiftung des Kompetenznetzwerks ambulante Pneumonie (CAPNETZ). Er ist Sprecher des Fachkollegs 1 (Entzündung) der DFG.

## Forschungsprojekte

### **Nicht invasive Beatmung bei stabilen hyperkapnischen COPD Patienten**

Eine chronische Hyperkapnie stellt einen wesentlichen Prognosefaktor für Patienten im Endstadium einer COPD dar. Wesentlicher Grund für den Anstieg der pCO<sub>2</sub> Werte bei dieser Patientengruppe ist eine chronische Erschöpfung der Atemmuskelpumpe, die zu einer alveolären Hyperventilation führt. In einer Reihe von Studien wurde in der Vergangenheit versucht, durch eine nächtliche Überdruckbeatmung über Maskensysteme eine Entlastung der Atemmuskelpumpe zu erzielen. In diesen Studien zeigten sich zwar Verbesserungen von Parametern wie die Oxigenierung, wesentliche Endpunkte wie Sterblichkeit und Krankenhausaufenthalte wurden nicht beeinflusst.

Unter der Vorstellung, dass eine ausreichende Entlastung der Atempumpe nur dann erreicht werden kann, wenn das erhöhte pCO<sub>2</sub> annähernd normalisiert werden kann, starteten wir eine Placebo (Beatmung gegen keine Beatmung) kontrollierte Studie bei COPD Patienten mit einem chronischen pCO<sub>2</sub> von mehr als 50 mmHg. Die Beatmungsdrucke wurden so gewählt, dass eine Absenkung des pCO<sub>2</sub> in den Normbereich, jedoch mindestens um 15% erreicht wurde.

Insgesamt wurden 195 Patienten in die Studie eingeschlossen, 159 erreichten das Ende der Studie nach einem Jahr. 12% der Patienten in der Beatmungsgruppe, jedoch 31% in der Kontrollgruppe verstarben nach einem Jahr, die Unterschiede waren hoch signifikant. Das Risiko zu versterben reduzierte sich in der Beatmungsgruppe um 74%.

In dieser multizentrischen Studie konnte unserer Arbeitsgruppe zum ersten Mal beweisen, dass eine nächtliche Überdruckbeatmung zu einer Überlebensverbesserung bei hyperkapnischen COPD Patienten führt, wenn es gelingt den pCO<sub>2</sub> Wert zu senken.

Durch diese ARbeit wurde damit ein neuer STandard in der Therapie präterminaler COPD Ptienten geschaffen, der in den im nächsten Jahr erscheinenden neuen Leitlinien aufgrund der Daten dieser Studie als Standard empfohlen werden wird.

■ Projektleitung: Köhnlein, Thomas (PD Dr.), Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Multizentrische Studie in 36 Zentren in Deutschland und Österreich; Förderung: Deutsche Lungenstiftung

## Weitere Forschungsprojekte

### **Evaluierung der therapeutischen Effizienz neutraler Serinproteasen zur pulmonalen Infektabwehr mykobakterieller Infektionen in der Maus**

■ Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: DFG, MA-2583/2-1

### **Funktionelle Signifikanz einer gesteigerten Cholesterolsynthese in der Pneumokokken-Pneumonie bzw. pneumogenen Sepsis**

■ Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, 01K11010H

### **Acute Lung Injury/Pneumonie - Grundlagenforschung, Translationale Forschung und Präventive STrategien**

■ Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lohmeier, Jürgen (Prof. Dr.), Uni Gessen; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

### **Triggermechanismen der DPLD und epithelialen Apoptose Zelluläre Plastizität und Crosstalk in der DPLD**

■ Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Eickelberg, Oliver (Prof. Dr.), HMGU München; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

### **Mechanismen des BOS**

■ Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Warnecke, Gregor, (PD), HTTG; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

### **Präklinische Teststation: In vitro und in vivo Modelle zur Verbesserung der anti-Tb Therapie**

■ Projektleitung: Maus, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bange, Franz (Prof. Dr.), Institut für Mikrobiologie; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

### **Studien über den Zusammenhang zwischen Alpha1-Antitrypsin, Entzündungen und der Entwicklung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung**

■ Projektleitung: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 587, A18

### **Einführung von Standards zur bestmöglichen medizinischen Versorgung von Patienten mit erblichem Alpha1-Antitrypsin-Mangel in Mittelosteuropa**

■ Projektleitung: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.); Förderung: Leonardo da Vinci Partnerschaft, Projektnummer: 2011-1-PL1-LEO04

### **Deutsch-französische Lungenschule- Einfluss von alpha1-Antitrypsin auf Veränderungen des mikrovaskulären Endothels bei der Ausprägung von chronisch entzündlichen pulmonalen Erkrankungen**

■ Projektleitung: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

### **Effects of Prolastin Therapy on Peripheral Blood Monocyte Populations**

■ Projektleitung: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.); Förderung: Grifols Shared Services North America Inc.

**Kosten und Nutzen der individualisierten Medizin, Patientenpräferenzen: Ein Discrete-Choice-Experiment und Evaluation von Managed Care Programmen**

■ Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Kooperationspartner: von der Schulenburg, Universität Hannover; Förderung: BMBF, 01 EH1201B

**Charakterisierung des Bronchiolitis-Obliterans-Syndroms (BOS) nach Lungentransplantation (BOS-Follow-up)**

■ Projektleitung: Gottlieb, Jens (PD Dr.); Kooperationspartner: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx, Projekt 35

**Funktionelle Lungen-MRT für die Früherkennung der chronischen Lungentransplantatsabstoßung und pulmonale Graft-versus-Host-Disease (pulm. GvHd) durch Bronchiolitis Obliterans Syndrom (BOS)**

■ Projektleitung: Gottlieb, Jens (PD Dr.); Kooperationspartner: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**Neue therapeutische Strategien zur Behandlung der neutrophilen Inflammation bei chronischer Transplantatdysfunktion nach Lungentransplantation**

■ Projektleitung: Gottlieb, Jens (PD Dr.); Kooperationspartner: Warnecke, Gregor (PD Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**Lungenerkrankungen im Endstadium- Clinical Trial: Auswirkungen von denovo spenderspezifischen Antikörpern auf die Überlebensrate von Patienten nach Lungentransplantation**

■ Projektleitung: Gottlieb, Jens (PD Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**Interaktion zwischen pulmonalem Surfactant-System und Asthma bronchiale**

■ Projektleitung: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr.); Förderung: DFG, SFB 587, Projekt B8

**Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Biomarker und Phänotypen**

■ Projektleitung: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wacker, F. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**avb6 integrin**

■ Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: Biogen Idec.

**Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Mechanisms and Biomarkers (IPF-AE)**

■ Projektleitung: Prasse, Antje (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, DLR

**Randomisierte, multizentrische Studie bei Kombinationstherapie mit Ambrisentan und Tadalafil bei Patienten mit Pulmonal-arterieller Hypertonie, Phase III/IV**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ambition-GlaxoSmithKline-Amb112565;; Förderung: Industrie

**Pulmonale Hypertonie - Translationale Forschung**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Haverich, Axel (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**Lungenerkrankungen im Endstadium - Extracorporale Membranoxygenierung**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Haverich, Axel (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**Pulmonale Hypertonie - Biomarker**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**Nicht randomisierte, nicht Placebo- kontrollierte, nicht verblindete multizentrische Phase II Studie zur Dosisfindung, Sicherheit und Verträglichkeit von BAY 63- 2521 bei Patienten mit Pulmonaler Hypertension**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bayer 12166 - BAY 63-2521/12166; Förderung: Industrie

**Phase IIIb Studie mit Riociguat für Patienten mit inoperabler CTEPH oder bei bestehender CTEPH nach pulmonaler Endarteriektomie**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bayer 16097 - Bay 63-2521; Förderung: Industrie

**Multizentrische Langzeitstudie zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von oralem BAY 36- 2521 bei Patienten mit CTEPH**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bayer 16097 - Bay 63-2521; Förderung: Industrie

**an open-label, international, multicenter, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of Riociguat in patients with pulmonary hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with approved dosages of phosphodiesterase 5-inhibitors (PDE-5i)**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bayer 16719-RESPITE; Förderung: Industrie

**a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study to investigate the efficacy and safety of Riociguat in patients with symptomatic pulmonary hypertension associated with idiopathic interstitial pneumonias (IIP)**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bayer 13605-RISE; Förderung: Industrie

**Multizentrische Langzeitstudie zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von oralem BAY 36- 2521 bei Patienten mit CTEPH**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Chest II - BAYER - 65-2521/11349; Förderung: Industrie

**Randomisierte, Placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase IV Studie, Wirksamkeit von Bosentan und Sildenafil in Kombination im Vergleich zur Monotherapie**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Compass 2 - ACTELION- AC-052-414; Förderung: Industrie

**Langzeitstudie zur Evaluation von Wirkung, Verträglichkeit und Sicherheit von Ambrisentan bei Patienten mit CTEPH**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ambition- GlaxoSmithKline -Amb116457; Förderung: Industrie

**Multizentrische Langzeitstudie zur Evaluation der Wirksamkeit und Verträglichkeit von oralem BAY 36- 2521 bei Patienten mit pulmonal- arterieller Hypertonie**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Patent 2 - Bayer- 12935; Förderung: Industrie

**Langzeitstudie zur Evaluation der Wirksamkeit Verträglichkeit und Sicherheit von QTI571 (Imatinib) bei Patienten mit pulmonal- arterieller Hypertonie**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: DDI QTI571/imatinib mesylate - Novartis - CQTI571A2102E1; Förderung: Industrie



**Randomisierte, doppel- blinde, placebo- kontrollierte Studie mit Ambrisentan bei Patienten mit CTEPH**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ambition- GlaxoSmithKline -Amb115811; Förderung: Industrie

**Langzeitstudie zur Evaluation von Sicherheit und Verträglichkeit von ACT-293987 bei Patienten mit pulmonal- arterieller Hypertonie**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grifphon - ACTELION - AC-065A303; Förderung: Industrie

**Randomisierte, doppelblinde, placebo- kontrollierte Phase IIa Studie zur Evaluation Wirksamkeit und Sicherheit bei der Therapie mit Tyrosinkinase- Inhibitor STI571 bei pulmonal- arterieller Hypertonie**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Imatinib- NOVARTIS - CSTI571E2203; Förderung: Industrie

**Multizentrische Langzeitstudie zur Evaluation der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von NS- 304 bei Patienten mit pulmonal- arterieller Hypertonie Phase IIa**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: NS-304 - ACTELION - NS-304/-03; Förderung: Industrie

**EXPERT- Exposure Registry Riociguat in patients with pulmonary hypertension**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bayer Healthcare Inc.; Förderung: Industrie

**Randomisierte, doppel- blinde, Placebokontrollierte Phase III Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von ACT- 293987 bei Patienten mit pulmonal- arterieller Hypertonie**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grifphon - ACTELION - AC-065A302; Förderung: Industrie

**HoT-PE- Home Treatment of Patients with Low-Risk Pulmonary Embolism with the Oral Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban: Prospective Management Trial**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Universitätsklinik Mainz; Förderung: Universitätsklinik Mainz

**FOCUS - Klinischer Langzeitverlauf nach akuter Lungeembolie - eine prospektive, beobachtende, multizentrische Kohorten Studie**

■ Projektleitung: Hoepfer, Marius (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Universitätsklinik Mainz; Förderung: Universitätsklinik Mainz

**Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Versorgungsforschung "BeoNet"**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lingner, Heidrun, Dr.; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**Lungenerkrankungen im Endstadium - Versorgungsforschung "BeoNet"**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lingner, Heidrun, Dr.; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - CAPNETZ-Stiftung**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Barten, Grit; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter, parallel-group, adaptive-design, dose-ranging study of MK-1029 in adult subjects with persistent asthma**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Merck Sharp and Dohme Corp.; Förderung: Industrie

**a phase III international, randomized, doubleblind, double-dummy study to evaluate the efficacy and safety of 300 mg or 600 mg of intravenous zanamivir twice daily compared to 150 mg of oral oseltamivir twice daily in the treatment of hospitalized adults and adolescents with influenza**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: GlaxoSmithKline; Förderung: Industrie

**a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase II study to evaluate the safety and efficacy of two inhaled LASAG regims and placebo, applied three times daily in adult hospitalized patients with acute serious influenza**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Activaero GmbH; 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 aquired pneumonia**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Biotest; Förderung: Industrie

**Clinical value of point of care multiplex-PCR testing in ciritcally ill patients with pneumonia requiring ventilation**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Curetis AG; Förderung: Industrie

**Bronchial Sample Collection for a Novel Genomic Test-1**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Veracyte Inc.; Förderung: Industrie

**Early oral switch therapy in low-risk Staphylococcus aureus bloodstream infection (SABATO=S.aureus Bacteremia Antibiotic Treatment Options)**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Respicardia Inc.; Förderung: Industrie

**Eine randomisierte Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des Remède System bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Respicardia Inc.; Förderung: Industrie

**Einfluss systemischer Manifestationen und Komorbiditäten auf den klinischen Zustand und Verlauf bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) - Teilprojekt 1 des Verbundes COSYCONET**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Uni Marburg, LMU, Uni Homburg, MHH, Biometrie; Förderung: BMBF, Kompetenznetzwerk Asthma/COPD (ASCONET)

**Epidemiologische Studie zur Ambulant erworbenen Pneumonie- Kompetenznetzwerk CAPNETZ**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Charité Berlin, Uni Ulm; Förderung: CAPNETZ Stiftung

**Prospektive, längsschnittliche, multizentrische Fall-Kohorten-Studie zur Progression der ambulant erworbenen Pneumonie (PROGRESS)**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Suttorp, Norbert, Charité Berlin; Förderung: BMBF

**Prospektive randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, Multizenterstudie (Phase III) zur Einschätzung der klinischen Effizienz und Sicherheit des polyclonalen Anti- Pseudomonas Antikörper IgY zur Vermeidung des Wiederauftretens einer Pseudomonas aeruginosa Infektion bei Patienten mit Mukoviszidose**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

**Randomized, open-label, active-controlled, multicenter study to assess the efficacy, safety and tolerability of Arikace™ in Cystic Fibrosis patients with chronic infection due to Pseudomonas aeruginosa (TR02-108)**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Insmad Incorporated; Förderung: Industrie

**Long Term Safety and Tolerability Study of Open Label Liposomal Amikacin for Inhalation (Arikace™) in Cystic Fibrosis patients with chronic infection due to Pseudomonas aeruginosa (TR02-110)**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Insmad Incorporated; Förderung: Industrie

**A Phase 2, Multicenter, Double-Blinded, Placebo-Controlled, 3-Part Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of VX-661 Monotherapy and VX-661/VX-770 Cotherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508 del-CFTR Mutation**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Vertex; Förderung: Industrie

**Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und der Sicherheit von GS-6624 bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (RAINIER)**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: GILEAD; Förderung: Industrie

**Investigating significant health trends in idiopathic pulmonary fibrosis nationwide prospective registry**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: GWD-TU Dresden; Förderung: Industrie

**Post-Authorisations Safety Study (PASS) of Esbriet™ (Pirfenidone): A Prospective Observational Registry to Evaluate Long-Term Safety in a Real-World Setting**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Intermune; Förderung: Industrie

**Observational Study on Characterisation of 24h Symptoms in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients (ASSESS Study)**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Almirall; Förderung: Industrie

**A Phase 3, Double-Blind, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating Repeated Courses of Aztreonam for Inhalation Solution/Aztreonam 75 mg Powder and Solvent for Nebuliser Solution in Subjects with non-CF Bronchiectasis and Gram-Negative Endobronchial Infection (AIR-BX2)**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: GILEAD; Förderung: Industrie

**Multizentrische Observationsstudie zur Quantifizierung der Neutrophilen-Elastase-Aktivität in induziertem Sputum und zur Untersuchung weiterer Biomarkerkandidaten in biologischem Material (induziertes Sputum, Blut, Urin) von Bronchiectasispatienten**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bayer Health Care; Förderung: Industrie

**An International, Multicenter, Retrospective Study of Clinical and Economic Outcomes of Nosocomial Pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa**

■ Projektleitung: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Cubist Pharmaceuticals; Förderung: Industrie

**Nichtinterventionelle Studie- Erlotinib in der täglichen Routinebehandlung des NSCLC beim älteren Patienten (ELDER TAC)**

■ Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Kooperationspartner: Roche Pharma; Förderung: Industrie

**Nichtinterventionelle Studie AVAILABLE- Avastin beim Lungenkarzinom**

■ Projektleitung: Golpon, Heiko (PD Dr.); Kooperationspartner: Roche Pharma; Förderung: Industrie

**Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte, offene 12-monatige Phase III Parallelgruppenstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit bzgl. der Nierenfunktion von Everolimus in Kombination mit einer zentrumsspezifischen Standard-Immunsuppressions-Therapie bestehend aus CNI, Purinantagonist und Steroiden im Vergleich zu einer Dreifach-Standard-Immunsuppressions-Therapie bei lungentransplantierten Patienten.**

■ Projektleitung: Gottlieb, Jens (PD Dr.); Kooperationspartner: 4EverLung, Novartis; Förderung: Industrie

**Patienten mit idiopathischen interstitiellen Lungenerkrankungen auf der Warteliste und nach Lungentransplantation**

■ Projektleitung: Gottlieb, Jens (PD Dr.); Kooperationspartner: Intermune; Förderung: Industrie

**Ex vivo Untersuchung der antiinflammatorischen und immunmodulatorischen Effekte von Alpha1-Antitrypsin (AAT)**

■ Projektleitung: Janciauskiene Sabina (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Baxter, BT-11-000335; Förderung: Industrie

**Originalpublikationen**

Abbas M, Ploch EM, Wehling J, Schipper E, Janciauskiene S, Kreipe HH, Jonigk D alpha-Methylacyl-coenzyme A racemase (AMACR, p504s) is a marker to distinguish malignant melanomas from dysplastic nevi and melanocytic nevi. *Tumour Biol* 2014;35(12):12015-12020

Alam S, Li Z, Atkinson C, Jonigk D, Janciauskiene S, Mahadeva R Z alpha1-antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(8):909-931

Aumann I, Prenzler A, Welte T, Gillissen A Epidemiologie und Kosten von Asthma Bronchiale in Deutschland - eine systematische Literaturrecherche. *Pneumologie* 2014;68(8):557-567

Ballmann M, Hubert D, Assael BM, Kronfeld K, Honer M, Holl RW, CFRD Study group. Open randomised prospective comparative multi-centre intervention study of patients with cystic fibrosis and early diagnosed diabetes mellitus. *BMC Pediatr* 2014;14:70-2431-14-70

Becker MO, Kill A, Kutsche M, Guenther J, Rose A, Tabeling C, Witznath M, Kuhl AA, Heidecke H, Ghofrani HA, Tiede H, Schermuly RT, Nickel N, Hoepfer MM, Lukitsch I, Gollasch M, Kuebler WM, Bock S, Burmester GR, Dragun D, Riemekasten G Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(7):808-817

Behler F, Maus R, Bohling J, Knippenberg S, Kirchhof G, Nagata M, Jonigk D, Izykowski N, Mägel L, Welte T, Yamasaki S, Maus UA Macrophage-inducible C-type lectin Mincle expressing dendritic cells contribute to control splenic *Mycobacterium bovis* BCG infection in mice. *Infect Immun* 2015;83(1):184-196

Behr J, Hoepfer MM, Kreuter M, Klotsche J, Wirtz H, Pittrow D Investigating significant health trends in idiopathic pulmonary fibrosis (INSIGHTS-IPF): rationale, aims and design of a nationwide prospective registry. *BMJ Open Respir Res* 2014;1(1):e000010

Bierbaum S, Forster J, Berner R, Rucker G, Rohde G, Neumann-Haefelin D, Panning M, CAPNETZ study group. Detection of respiratory viruses using a multiplex real-time PCR assay in Germany, 2009/10. *Arch Virol* 2014;159(4):669-676

Bilton D, Tino G, Barker AF, Chambers DC, De Soyza A, Dupont LJ, O'Dochartaigh C, van Haren EH, Vidal LO, Welte T, Fox HG, Wu J, Charlton B, for the B-305 Study Investigators. Inhaled mannitol for non-cystic fibrosis bronchiectasis: a randomised, controlled trial. *Thorax* 2014;69(12):1073-1079

Bischof A, Brumshagen C, Ding N, Kirchhof G, Briles DE, Gessner JE, Welte T, Mack M, Maus UA Basophil expansion protects against invasive pneumococcal disease in mice. *J Infect Dis* 2014;210(1):14-24

Bratu VA, Erpenbeck VJ, Fehrenbach A, Rausch T, Rittinghausen S, Krug N, Hohlfeld JM, Fehrenbach H Cell counting in human endobronchial biopsies-disagreement of 2D versus 3D morphometry. *PLoS One* 2014;9(3):e92510

Calvo E, Chen VJ, Marshall M, Ohnmacht U, Hynes SM, Kumm E, Diaz HB, Barnard D, Merzoug FF, Huber L, Kays L, Iversen P, Calles A, Voss B, Lin AB, Dickgreber N, Wehler T, Sebastian M Preclinical analyses and phase I evaluation of LY2603618 administered in combination with pemetrexed and cisplatin in patients with advanced cancer. *Invest New Drugs* 2014;32(5):955-968

- Cervera C, van Delden C, Gavalda J, Welte T, Akova M, Carratala J, ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts. Multidrug-resistant bacteria in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 7:49-73
- Chastre J, Blasi F, Masterton RG, Rello J, Torres A, Welte T European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 4:19-36
- Clajus C, Blasi F, Welte T, Greer M, Fuehner T, Mantero M Therapeutic approach to respiratory infections in lung transplantation. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;DOI: 10.1016/j.pupt.2014.07.003
- de Jong M, Reusken C, Horby P, Koopmans M, Bonten M, Chiche J, Giaquinto C, Welte T, Leus F, Schotsman J, Goossens H, PRE-PARE consortium and affiliated clinical networks. Preparedness for admission of patients with suspected Ebola virus disease in European hospitals: a survey, August-September 2014. *Euro Surveill* 2014;19(48):20980
- de Visser V, Sotgiu G, Lange C, Aabye MG, Bakker M, Bartalesi F, Brat K, Chee CB, Dheda K, Dominguez J, Eyuboglu F, Ghanem M, Goletti D, Dilektasli AG, Guglielmetti L, Koh WJ, Latorre I, Losi M, Polanova M, Ravn P, Ringshausen FC, Rumetshofer R, de Souza-Galvao ML, Thijsen S, Bothamley G, Bossink A, for the TBNET. False-negative interferon-gamma release assay results in active tuberculosis: a TBNET study. *Eur Respir J* 2015;45(1):279-283
- de Wall C, Dettmer S, Warnecke G, Gregor W, Haverich A, Fuehner T, Welte T, Gottlieb J Home spirometry as early detector of azithromycin refractory bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Respir Med* 2014;108(2):405-412
- Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 Suppl 2:1-26
- Dettmer S, Peters L, de Wall C, Schaefer-Prokop C, Schmidt M, Warnecke G, Gottlieb J, Wacker F, Shin HO Bronchial wall measurements in patients after lung transplantation: evaluation of the diagnostic value for the diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome. *PLoS One* 2014;9(4):e93783
- Diaz-Ravetlat V, Greer M, Haverich A, Warnecke G, Dierich M, Welte T, Gottlieb J Significance of new lung infiltrates in outpatients after lung and heart-lung transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014;16(3):359-368
- Dijkstra D, Hennig C, Hansen G, Biller H, Krug N, Hohlfeld JM Identification and quantification of basophils in the airways of asthmatics following segmental allergen challenge. *Cytometry A* 2014;85(7):580-587
- Dorresteijn MJ, Paine A, Zilian E, Fenten MG, Frenzel E, Janciauskiene S, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Dekker D, Pennings B, Scharstuhl A, Smits P, Larmann J, Theilmeier G, van der Hoeven JG, Wagener FA, Pickkers P, Immenschuh S Cell-type-specific downregulation of heme oxygenase-1 by lipopolysaccharide via Bach1 in primary human mononuclear cells. *Free Radic Biol Med* 2015;78:224-232
- Fatkenheuer G, Kwetkat A, Pletz MW, Schelling J, Schulz RJ, van der Linden M, Welte T Prävention im Alter: Stellungnahme zur Pneumokokkenimpfung. Ergebnisse eines Expertenworkshops am 15.11.2013 in Köln. *Z Gerontol Geriatr* 2014;47(4):302-309
- Fegbeutel C, Gottlieb J, Warnecke G, Haverich A Lungentransplantation. *Pneumologie* 2014;11(6):539-550
- Frenzel E, Wrenger S, Immenschuh S, Koczulla R, Mahadeva R, Deeg HJ, Dinarello CA, Welte T, Marcondes AM, Janciauskiene S Acute-Phase Protein alpha1-Antitrypsin-A Novel Regulator of Angiotensin-like Protein 4 Transcription and Secretion. *J Immunol* 2014;192(11):5354-5362
- Greer M, Fuehner T, Warnecke G, Noack H, Heilmann T, Haverich A, Welte T, Gottlieb J Paclitaxel-coated balloons in refractory nonanastomotic airway stenosis following lung transplantation. *Am J Transplant* 2014;14(10):2400-2405
- Grether M, Eickelberg O, Mall MA, Rabe KF, Welte T, Seeger W, German Center for Lung Research. New metrics for translational research. *Lancet Respir Med* 2014;2(8):e13-4
- Greulich T, Nell C, Koepke J, Fechtel J, Franke M, Schmeck B, Haid D, Apelt S, Filipovic S, Kenn K, Janciauskiene S, Vogelmeier C, Koczulla AR Benefits of whole body vibration training in patients hospitalised for COPD exacerbations - a randomized clinical trial. *BMC Pulm Med* 2014;14:60-2466-14-60
- Grünig E, Ehlken N, Hohenforst-Schmidt W, Krüger U, Krüger S, Lichtblau M, Marra AM, Meyer A, Olschewski H, Olsson KM, Stähler G, Sablotzki A, Skowasch D, Wenker C, Kähler C, Ulrich S, Speich R, Lang I, Hoenen S, Meyer FJ, Bonderman D, Stark W, Hoepfer MM Allgemeine Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(Suppl. 4):S136-S141
- Hadem J, Hafer C, Schneider AS, Wiesner O, Beutel G, Fuehner T, Welte T, Hoepfer MM, Kielstein JT Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single-centre study of 23 patients. *BMC Anesthesiol* 2014;14:24-2253-14-24
- Hebestreit H, Sauer-Heilborn A, Fischer R, Käding M, Mainz JG Effects of ivacaftor on severely ill patients with cystic fibrosis carrying a G551D mutation. *J Cyst Fibros* 2013;12(6):599-603
- Hinrichs J, Schaumann F, Renne J, Schönfeld C, Faulenbach C, Winkler C, Gutberlet M, Krug N, Wacker F, Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J Phase-contrast MRI for detection of mild systemic hemodynamic response after segmental allergen challenge in asthmatic patients. *Acad Radiol* 2014;21(8):994-1001
- Hinrichs JB, Renne J, Schoenfeld C, Gutberlet M, Haverich A, Warnecke G, Welte T, Wacker F, Gottlieb J, Vogel-Claussen J Cardiac mass and function decrease in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: relationship to physical activity? *PLoS One* 2014;9(12):e114001

- Hoepfer MM Chronic thromboembolic pulmonary hypertension at the crossroad. *Eur Respir J* 2014;43(5):1230-1232
- Hoepfer MM Lungenembolie, Rechtsherzversagen. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014;109(7):476-477
- Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014;2(7):573-582
- Hoepfer MM, Opitz C, Olschewski H, Ulrich S, Speich R, Behr J, Halank M, Wilkens H, Klose H, Lange TJ, Grünig E, Seeger W, Ewert R, Borst MM, Welte T, Rosenkranz S, Ardeschir Ghofrani H Einsatz von Imatinib bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(Suppl 4):S151-S154
- Hoepfer MM, Simon R Gibbs J The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. *Eur Respir Rev* 2014;23(134):450-457
- Hoepfer MM, Tudorache I, Kühn C, Marsch G, Hartung D, Wiesner O, Boenisch O, Haverich A, Hinrichs J Extracorporeal membrane oxygenation watershed. *Circulation* 2014;130(10):864-865
- Hoffknecht P, Tufman A, Wehler T, Pelzer T, Wiewrodt R, Schutz M, Serke M, Stohlmacher-Williams J, Marten A, Huber RM, Dickgreber NJ, for the Afatinib Compassionate Use Consortium (ACUC). Efficacy of the Irreversible ErbB Family Blocker Afatinib in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-pretreated Non-small Cell Lung Cancer Patients with Brain Metastases or Leptomeningeal Disease. *J Thorac Oncol* 2015;10(1):156-163
- Hohlfeld JM, Furtwaengler A, Könen-Bergmann M, Wallenstein G, Walter B, Bateman ED Cardiac safety of tiotropium in patients with COPD: a combined analysis of Holter-ECG data from four randomised clinical trials. *Int J Clin Pract* 2014;DOI: 10.1111/ijcp.12596
- Holz O, Waschki B, Roepcke S, Watz H, Lauer G, Faulenbach C, Hohlfeld JM Potential prognostic value of biomarkers in lavage, sputum and serum in a five year clinical follow-up of smokers with and without COPD. *BMC Pulm Med* 2014;14:30-2466-14-30
- Idrees MM, Saleemi S, Azem MA, Aldammas S, Alhazmi M, Khan J, Gari A, Aldabbagh M, Sakkijha H, Aldalaan A, Alnajashi K, Alhabeeb W, Nizami I, Kouatli A, Chehab M, Tamimi O, Banjar H, Kashour T, Lopes A, Minai O, Hassoun P, Pasha Q, Mayer E, Butrous G, Bhagavathula S, Ghio S, Swiston J, Boueiz A, Tonelli A, Levy RD, Hoepfer M, Levy RD Saudi guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 2014 updates. *Ann Thorac Med* 2014;9(Suppl 1):S1-S15
- Ius F, Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Hallensleben M, Kieneke D, Greer M, Gottlieb J, Haverich A, Warnecke G Early donor-specific antibodies in lung transplantation: Risk factors and impact on survival. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(12):1255-1263
- Ius F, Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Hallensleben M, Kieneke D, Greer M, Gottlieb J, Kielstein JT, Boethig D, Welte T, Haverich A, Warnecke G Preemptive treatment with therapeutic plasma exchange and rituximab for early donor-specific antibodies after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(1):50-58
- Ivanyi P, Fuehner T, Adam M, Eichelberg C, Herrmann E, Merseburger AS, Ganser A, Grünwald V Interstitial lung disease during targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: a case series from three centres. *Med Oncol* 2014;31(9):147
- Janciauskiene S, Olejnicka B, Koczulla R, Cardell LO, Welte T, Westin U Allergen-specific immunotherapy increases plasma gelsolin levels. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28(3):e136-40
- Janols H, Bergenfelz C, Allaoui R, Larsson AM, Ryden L, Bjornsson S, Janciauskiene S, Wullt M, Bredberg A, Leandersson K A high frequency of MDSCs in sepsis patients, with the granulocytic subtype dominating in gram-positive cases. *J Leukoc Biol* 2014;96(5):685-693
- Jedicke N, Struever N, Aggrawal N, Welte T, Manns MP, Malek NP, Zender L, Janciauskiene S, Wuestefeld T Alpha-1-Antitrypsin Inhibits Acute Liver Failure in Mice. *Hepatology* 2014;59(6):2299-2308
- Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, Shigemitsu H, Culver DA, Gelfand J, Valeyre D, Sweiss N, Crouser E, Morgenthau AS, Lower EE, Azuma A, Ishihara M, Morimoto S, Tetsuo Yamaguchi T, Shijubo N, Grutters JC, Rosenbach M, Li HP, Rottoli P, Inoue Y, Prasse A, Baughman RP, Organ Assessment Instrument Investigators TW The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31(1):19-27
- Kenn K, Gloeckl R, Soennichsen A, Szczepanski B, Winterkamp S, Boensch M, Welte T Predictors of Success for Pulmonary Rehabilitation in Patients Awaiting Lung Transplantation. *Transplantation* 2014;DOI: 10.1097/TP.0000000000000472
- Klose H, Opitz C, Bremer H, Ewert R, Bonderman D, Rosenkranz S, Seeger W, Schmeisser A, Harbaum L, Buerke M, Ardeschir Ghofrani H, Borst MM, Leuchte HH, Lange TJ, Behr J, Ulrich S, Lang I, Olschewski H, Gall H, Kabitz HJ, Kleber FX, Held M, Hoepfer MM, Grünig E Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(Suppl. 4):S142-S150
- Köhnlein T, Schmidt-Scherzer K, Greulich T, Bals R Expertenstellungnahme zur Substitutionstherapie bei Patienten mit Alpha-1 Antitrypsin-Mangel. *Pneumologie* 2014;68(7):492-495
- Köhnlein T, Welte T Mukoviszidose (Zystische Fibrose). *Pneumologie* 2014;11(1):65-76
- Köhnlein T, Welte T Mukoviszidose (Zystische Fibrose). *Humanmedizin kompakt (CME Zahnärztl Fortbildung)* 2014;(3)1-11
- Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Criege CP, Welte T Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014;2(9):698-705

- Köhnlein T, Windisch W, Wegscheider K, Welte T Non-invasive positive pressure ventilation for severe COPD-Authors' reply. *Lancet Respir Med* 2014;2(10):e19-2600(14)70215-2
- Kollert F, Venhoff N, Goldacker S, Wehr C, Lutzen N, Voll RE, Prasse A, Warnatz K Bronchoalveolar lavage cytology resembles sarcoidosis in a subgroup of granulomatous CVID. *Eur Respir J* 2014;43(3):922-924
- Kramer R, Sauer-Heilborn A, Welte T, Guzman CA, Höfle MG, Abraham WR A rapid method for breath analysis in cystic fibrosis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(4):745-751
- Krüger S, Ewig S, Giersdorf S, Hartmann O, Frechen D, Rohde G, Suttorp N, Welte T, the CAPNETZ study group. Dysnatremia, vasopressin, atrial natriuretic peptide and mortality in patients with community-acquired pneumonia: Results from the german competence network CAPNETZ. *Respir Med* 2014;108(11):1696-1705
- Kugler C, Suhling H, Warnecke G, Haverich A, Welte T, Gottlieb J Human Animal Bonds Create Better Physical Activities in Lung Transplant Patients - A Cross-Sectional Analysis of 517 Cases. *Clin Res Pulmonol* 2014;2(2):1022
- Landi C, Bargagli E, Carleo A, Bianchi L, Gagliardi A, Prasse A, Perari MG, Refini RM, Bini L, Rottoli P A system biology study of BALF from patients affected by idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and healthy controls. *Proteomics Clin Appl* 2014;8(11-12):932-950
- Lange A, Prenzler A, Frank M, Golpon H, Welte T, von der Schulenburg JM A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMC Pulm Med* 2014;14:192-2466-14-192
- Larisch A, Neeb C, de Zwaan M, Pabst C, Tiede H, Ghofrani A, Olsson K, Hoepfer M, Kruse J Psychische Belastung und Psychosomatischer Behandlungswunsch von Patienten mit Pulmonaler Hypertonie. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2014;64(9-10):384-389
- Le DD, Rochlitzer S, Fischer A, Heck S, Tschernig T, Sester M, Bals R, Welte T, Braun A, Dinh QT Allergic airway inflammation induces the migration of dendritic cells into airway sensory ganglia. *Respir Res* 2014;15:73-9921-15-73
- Marcondes AM, Karopongse E, Lesnikova M, Margineantu D, Welte T, Dinarello CA, Hockenbery D, Janciauskiene S, Deeg HJ alpha-1-Antitrypsin (AAT)-modified donor cells suppress GVHD but enhance the GVL effect: a role for mitochondrial bioenergetics. *Blood* 2014;124(18):2881-2891
- Muller-Quernheim J, Prasse A, Moller DR „Sarcoidosis: recent advances“. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35(3):283-284
- Nienhaus A, Schablon A, Preisser AM, Ringshausen FC, Diel R Tuberculosis in healthcare workers - a narrative review from a German perspective. *J Occup Med Toxicol* 2014;9(1):9-6673-9-9
- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoepfer MM Response to letters regarding article, „Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERRA)“. *Circulation* 2014;130(12):e110-2
- Pini L, Tiberio L, Venkatesan N, Bezzi M, Corda L, Luisetti M, Ferrarotti I, Malerba M, Lomas DA, Janciauskiene S, Vizzardi E, Modena D, Schiaffonati L, Tantucci C The role of bronchial epithelial cells in the pathogenesis of COPD in Z-alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Res* 2014;15(1):112
- Pischke S, Greer M, Hardtke S, Bremer B, Gisa A, Lehmann P, Haverich A, Welte T, Manns MP, Wedemeyer H, Gottlieb J, Hepatitis E study group. Course and treatment of chronic hepatitis E virus infection in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2014;16(2):333-339
- Pletz MW, Terkamp C, Schumacher U, Rohde G, Schutte H, Welte T, Bals R, CAPNETZ-Study Group. Vitamin D deficiency in community-acquired pneumonia: low levels of 1,25(OH)2 D are associated with disease severity. *Respir Res* 2014;15:53-9921-15-53
- Rademacher J, Ringshausen FC Epidemiologie von Non-CF-Bronchiektasen. *Pneumologie* 2014;11(4):301-305
- Rademacher J, Suhling H, Greer M, Haverich A, Welte T, Warnecke G, Gottlieb J Safety and efficacy of outpatient bronchoscopy in lung transplant recipients - a single centre analysis of 3,197 procedures. *Transplant Res* 2014;3:11-1440-3-11. eCollection 2014
- Renne J, Hinrichs J, Schönfeld C, Gutberlet M, Winkler C, Faulenbach C, Jakob P, Schaumann F, Krug N, Wacker F, Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J Noninvasive Quantification of Airway Inflammation Following Segmental Allergen Challenge with Functional MR Imaging: A Proof of Concept Study. *Radiology* 2015;274(1):267-275
- Riemekasten G, Kuebler WM, Schermuly R, Seyfarth HJ, Behr J, Grohe C, Hoepfer MM, Olschewski A, Kwapiszewska G, Ulrich S, Voswinckel R, Weissmann N, Worth H, Viales RR, Pullamsetti SS, Grunig G Die pulmonal arterielle Hypertonie - auch eine Erkrankung des Immunsystems? *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(Suppl. 4):S116-S120
- Ringshausen FC, Rademacher J, Welte T Nicht durch eine zystische Fibrose bedingte (Non-CF-) Bronchiektasen. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(14):707-710
- Ringshausen FC, Welte T Bronchiektasen. *Pneumologie* 2014;11(4):299-300
- Scala R, Windisch W, Kohnlein T, Cuvelier A, Navalesi P, Pelosi P, European Respiratory Society Respiratory Intensive Care Assembly. Targeting European Respiratory Society Group activities: a survey of the Noninvasive Ventilatory Support Group. *Eur Respir Rev* 2014;23(132):258-260
- Schablon A, Nienhaus A, Ringshausen FC, Preisser AM, Peters C Occupational Screening for Tuberculosis and the Use of a Borderline Zone for Interpretation of the IGRA in German Healthcare Workers.

PLoS One 2014;9(12):e115322

Schaumann F, Frömke C, Dijkstra D, Alessandrini F, Windt H, Karg E, Müller M, Winkler C, Braun A, Koch A, Hohlfeld J, Behrendt H, Schmid O, Koch W, Schulz H, Krug N Effects of ultrafine particles on the allergic inflammation in the lung of asthmatics: results of a double-blinded randomized cross-over clinical pilot study. *Part Fibre Toxicol* 2014;11(1):39

Schönfeld C, Cebotari S, Voskrebenez A, Gutberlet M, Hinrichs J, Renne J, Hoepfer MM, Olsson KM, Welte T, Wacker F, Vogel-Claussen J Performance of perfusion-weighted Fourier decomposition MRI for detection of chronic pulmonary emboli. *J Magn Reson Imaging* 2014;DOI: 10.1002/jmri.24764

Schroder WA, Major LD, Le TT, Gardner J, Sweet MJ, Janciauskiene S, Suhrbier A Tumor cell-expressed SerpinB2 is present on micro-particles and inhibits metastasis. *Cancer Med* 2014;3(3):500-513

Schupp J, Becker M, Gunther J, Muller-Quernheim J, Riemekasten G, Prasse A Serum CCL18 is predictive for lung disease progression and mortality in systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2014;43(5):1530-1532

Schwarz K, Biller H, Windt H, Koch W, Hohlfeld JM Characterization of Exhaled Particles from the Human Lungs in Airway Obstruction. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2015;28(1):52-58

Schweikert B, Pittrow D, Vizza CD, Pepke-Zaba J, Hoepfer MM, Gabriel A, Berg J, Sikirica M Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries. *BMC Health Serv Res* 2014;14:246-6963-14-246

Simonneau G, Galie N, Jansa P, Meyer GM, Al-Hiti H, Kusic-Pajic A, Lemarie JC, Hoepfer MM, Rubin LJ Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Cardiol* 2014;172(2):332-339

Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Salman J, Ius F, Gras C, Weber P, Welte T, Gottlieb J, Haverich A, Warnecke G C1-esterase-inhibitor for primary graft dysfunction in lung transplantation. *Transplantation* 2014;97(11):1185-1191

Souza R, Fernandes CJ, Hoepfer MM Carbon monoxide diffusing capacity and the complexity of diagnosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2014;43(4):963-965

Stolz D, Boersma W, Blasi F, Louis R, Milenkovic B, Kostikas K, Aerts JG, Rohde G, Lacombe A, Rakic J, Boeck L, Castellotti P, Scherr A, Marin A, Hertel S, Giersdorf S, Torres A, Welte T, Tamm M Exertional hypoxemia in stable COPD is common and predicted by circulating proadrenomedullin. *Chest* 2014;146(2):328-338

Strunk AK, Schmidt JJ, Baroke E, Bode-Boger SM, Martens-Lobenhoffer J, Welte T, Kielstein JT Single- and multiple-dose pharmacokinetics and total removal of colistin in a patient with acute kidney injury undergoing extended daily dialysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(7):2008-2010

Suhling H, Rademacher J, Zinowsky I, Fuge J, Greer M, Warnecke G, Smits JM, Bertram A, Haverich A, Welte T, Gottlieb J Conventional vs. tablet computer-based patient education following lung transplantation-a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9(6):e90828

Torres A, Blasi F, Peetermans WE, Viegi G, Welte T The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33(7):1065-1079

Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, Moutschen M, Reinert RR, Welte T Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(1):19-31

Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, Moutschen M, Reinert RR, Welte T Erratum to: Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;DOI: 10.1007/s10096-014-2258-9

Tudorache I, Sommer W, Kühn C, Wiesner O, Hadem J, Führer T, Ius F, Avsar M, Schwerk N, Böthig D, Gottlieb J, Welte T, Bara C, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G Lung Transplantation for Severe Pulmonary Hypertension-Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postoperative Left Ventricular Remodelling. *Transplantation* 2015;99(2):451-458

Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383(9923):1155-1167

Vogel-Claussen J, Renne J, Hinrichs J, Schönfeld C, Gutberlet M, Schaumann F, Winkler C, Faulenbach C, Krug N, Wacker FK, Hohlfeld JM Quantification of pulmonary inflammation after segmental allergen challenge using turbo-inversion recovery-magnitude magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(6):650-657

Welte T Managing CAP patients at risk of clinical failure. *Respir Med* 2015;109(2):157-169

Welte T Time to reconsider how we do antibiotic therapy trials. *Lancet Infect Dis* 2015;15(2):132-133

Welte T Antibiotische Therapie der Pneumonie-Was gibt es bei CAP, HAP und VAP zu bedenken? *Drug Res (Stuttg)* 2014;64(Suppl 1):S11-S12

Welte T Chronic obstructive pulmonary disease- a growing cause of death and disability worldwide. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(49):825-826

Welte T Früher Beginn der antiviralen Therapie, wenn V.a. viraler Fokus bei Sepsis und septischer Schock. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014;109(5):320

Welte T Imaging in the diagnosis of lung disease: more sophisticated methods require greater interdisciplinary collaboration. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(11):179-180



Welte T Zinforo (Ceftarolinfosamil)-Ein neues Beta-Laktam-Cephalosporin mit MRSA-Aktivität. Dtsch Med Wochenschr 2014;139(Suppl. 3):S89-S90

Welte T, Miravittles M Viral, bacterial or both? Regardless, we need to treat infection in COPD. Eur Respir J 2014;44(1):11-13

Welte T, Schumacher B Herausforderung Lungenkrankheiten: Weissbuch Lunge dokumentiert weitere Zunahme. MMW Fortschr Med 2014;156(19):20

Welte T, Vogelmeier C, Papi A COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression. Int J Clin Pract 2015;69(3):336-349

Winkler C, Bahlmann O, Viereck J, Knudsen L, Wedekind D, Hoymann HG, Madsen J, Thum T, Hohlfeld JM, Ochs M Impact of a Met(11)Thr single nucleotide polymorphism of surfactant protein D on allergic airway inflammation in a murine asthma model. Exp Lung Res 2014;40(4):154-163

Winkler C, Witte L, Moraw N, Faulenbach C, Muller M, Holz O, Schaumann F, Hohlfeld JM Impact of endobronchial allergen provocation on macrophage phenotype in asthmatics. BMC Immunol 2014;15:12-2172-15-12

Wirtz H, Kropp R, Behr J, Costabel U, Bonnet R, Schonfeld N, Prasse A, Kardos P, Seehausen V, Loddenkemper R 50 Jahre WATL (Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten e.V.). Pneumologie 2014;68(3):199-205

### Übersichtsarbeiten

Gottlieb J Lung transplantation for interstitial lung diseases. Curr Opin Pulm Med 2014;20(5):457-462

Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Claussen V-J, Hoepfer MM, Cebo-tari S Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. Dtsch Arztebl Int 2014;111(50):856-862

Suhling H, Gottlieb J Telemedizinische Erfassung der Lungenfunktion bei Patienten nach Lungentransplantation. Pneumologie 2014;11(3):226-233

### Buchbeiträge, Monografien

Gottlieb J Lungentransplantation und Lungenersatzverfahren. In: Van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T [Hrsg.]: Intensivmedizin. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2014. S. 1074-1081

Gottlieb J, Aumann I, Prenzler A, Schulenburg JM Lungentransplantation. In: Gillissen A, Welte T [Hrsg.]: Weißbuch Lunge 2014: Herausforderungen, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze; zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. 1. Aufl. Herne, Westf: Frischtexte Verl, 2014. S. 115-120

Gottlieb J, Greer M Lung transplantation for cystic fibrosis. In: Mall MA, Elborn JS [Hrsg.]: Cystic Fibrosis. Sheffield: ERS, 2014. S. 236-245 (European respiratory monograph; 64)

### Abstracts

2014 wurden 153 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Fühner, Thomas (PD Dr. med.): Verbesserung des Ergebnisses von Lungentransplantationen.

### Promotionen

Behler-Janbeck, Friederike (Dr. rer. nat. M.Sc.): Role of C-type lectin mircle in pulmonary and extrapulmonary host defense against mycobacterial infections in mice.

Greer, Mark (Dr. med.): Unterschiedliche klinische Phänotypen des chronischen Transplantatversagens nach Lungentransplantation und die Wirkung der extrakorporalen Photopherese.

Mägel, Lavinia (Dr. med.): Charakterisierung der humanen plexiformen Vaskulopathie (bei pulmonal-arterieller Hypertonie).

Schlichewsky, Elli (Dr. med.): Quantifizierung von Zytomegalie-Virus DNA in der bronchoalveolären Lavage bei Lungentransplantierten und dessen klinischer Nutzen.

### Wissenschaftspreise

Sabina Janciauskiene: Förderpreis für Pneumologie, Fa. Astra Zeneca.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Tobias Welte: Chief Editor European Respiratory Monograph Associated Editor: European Respiratory Journal, Respiratory Medicine, Therapeutic Advances in Respiratory Disease Editorial Board: Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Deutsches Ärzteblatt, Der Internist.

Marius Hoepfer: Associated Editor: European Respiratory Journal Editorial Board: American Journal Respiratory and Critical Medicine.

## Klinik für Päd. Hämatologie und Onkologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Christian Kratz

Tel.: 0511/532-6711 • E-Mail: [kratz.christian@mh-hannover.de](mailto:kratz.christian@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/245.html](http://www.mh-hannover.de/245.html)

■ Keywords: Krebsprädisposition, Keimbahnvarianten, Genomik von Leukemien

## Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Pädiatrische Hämatologie & Onkologie wird maßgeblich durch die klinische und translationale Forschung, Epidemiologie und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der akuten Leukämien, der lymphoproliferativen Erkrankungen nach Organtransplantation und der angeborenen Erkrankungen mit erhöhtem Krebsrisiko bestimmt. Darüber hinaus kommt der Erforschung neuer Ansätze der hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine hohe Bedeutung zu. Mitglieder der Klinik haben auf diesen Gebieten international beachtete Pionierarbeit geleistet.

## Forschungsprojekte

### Lymphoproliferative Erkrankungen nach Organtransplantation im Kindesalter

Die solide Organtransplantation (SOT) hat die Prognose für viele Patienten mit terminalem Organversagen in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Die Kehrseite einer Verbesserung des Transplantatüberlebens durch medikamentöse Immunsuppression besteht im Auftreten von (oft viralen) Infektionen und einem erhöhten Risiko, maligne Erkrankungen zu entwickeln. Im Kindes- und Jugendalter ist die Entwicklung einer Post-Transplantations Lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) die häufigste maligne Erkrankung nach SOT. Sie kommt mit einer Inzidenz von 1-2% nach Leber- bzw. Nierentransplantation und bis zu 25% nach Lungen- oder Darmtransplantation vor. Die PTLD ist im Kindesalter meist mit einer Erstinfektion oder Reaktivierung von Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert, und der Nachweis von EBV-Produkten ist ein diagnostisches Kriterium und therapeutisches Ziel bei der kindlichen PTLD. Obwohl die PTLD histologisch oft nicht von Lymphomen bei immungesunden Personen zu unterscheiden ist, setzt sich das therapeutische Konzept deutlich von der Behandlung nicht-transplantierte Kinder ab. Zum einen steht über die weitestmögliche Reduktion der immunsuppressiven Therapie, die in Einzelfällen mit einer vollständigen Rückbildung der PTLD einhergeht, eine zusätzliche Therapieoption zur Verfügung, zum anderen erfordert die häufig multiple Organfunktionseinschränkung der chronisch kranken Patienten eine vorsichtige Abwägung von therapeutischer Wirkung und unerwünschter Nebenwirkung.

Seit 2002 werden pädiatrische Patienten mit PTLD in einem deutschlandweiten Register (Ped-PTLD Register) mit ihren Krankheits-assoziierten Daten erfasst. Durch retrospektive und prospektive Erfassung überblicken wir derzeit den Krankheitsverlauf bei über 180 Patienten (Abb. 1). Es gibt zwei Häufigkeitsgipfel der PTLD-Entstehung: im ersten Jahr nach Transplantation („frühe PTLD“) sowie im 3.-4. Jahr nach SOT. In Abhängigkeit von der Intensität der immunsuppressiven Therapie findet man sehr viele frühe PTLDs bei den Lungen-transplantierten Patienten (Abbildung 2); in der Lebertransplantation kann die Immunsuppression häufig im Verlauf nach Toleranzentwicklung reduziert werden, so dass hier die ganz späten Ereignisse fehlen. Herz- und Nieren-transplantierte Patienten benötigen fortgesetzt eine organprotektive Immunsuppression, so dass es bei diesen Patienten auch spät nach SOT zur PTLD-Entwicklung kommt. Ebenfalls gibt es einen Zusammenhang zwischen der Entstehungszeit und der Histologie der PTLD: während die frühen PTLDs überwiegend diffus großzellige und andere B-Zell Lymphome sind, entstehen „klassische“ Tumorentitäten wie Burkitt- oder Hodgkin-Lymphome selten vor dem 2. Posttransplantationsjahr (Abbildung 3). Während die frühen PTLDs fast ausschließlich EBV-positiv sind und die Patienten charakteristischerweise über keine ausreichende EBV-spezifische T-Zell Immunität verfügen, finden sich unter den spät entstehenden PTLDs vermehrt auch EBV-negative Tumoren und

Tumoren mit spezifischen genetischen Veränderungen (z.B. cmyc-Translokationen beim Burkitt-Lymphom), so dass hier neben der antiviralen Immunität auch eine global gestörte Tumor-Immunsurveillance zu diskutieren ist.

Über die Therapie der PTLD im Kindesalter gibt es wenig prospektive Daten. Aus Studien der amerikanischen COG-Studiengruppe geht hervor, dass eine im Verhältnis zur Therapie bei Immungesunden sehr reduzierte Chemotherapie oder Chemo-Immuntherapie bei der überwiegenden Zahl der Patienten zu einer Rückbildung der PTLD führt. Konventionelle Therapieregime hingegen sind mit hoher Toxizität und therapieassoziierter Mortalität verbunden. Wir haben in der Ped-PTLD Studiengruppe eine prospektive Studie zur sequentiellen Therapie mit einem anti-B Zellantikörper (Rituximab) und angepasst an das Therapieansprechen milder Chemotherapie durchgeführt, die derzeit in der Endauswertung ist. 55 Patienten konnten über einen Zeitraum von 8 Jahren eingeschlossen werden; 50% der Patienten haben allein mit Rituximab eine dauerhafte Remission erreicht; von den restlichen erreichte ebenfalls 1/3 noch eine dauerhafte Tumorkontrolle.

Da eine verminderte Immunantwort gegen EBV (mit-) ursächlich für die Entstehung der PTLD ist, haben mehrere Gruppen den Transfer EBV-spezifischer Immunzellen als experimentelle, effektive Therapie der EBV-assozierten PTLD entwickelt. Dabei werden in den meisten Fällen körpereigene T-Zellen mit EBV-Produkten stimuliert und isoliert oder expandiert. Jüngere Ergebnisse zeigen, dass auch HLA-teilpassende, von gesunden Freiwilligen hergestellte EBV-spezifische T Zellen eine effektive Therapiealternative der EBV-positiven PTLD darstellen. An der MHH wurde in Kooperation mit dem Institut für Transfusionsmedizin (Prof. Britta Eiz-Vesper) und dem Institut für Zelltherapeutika (Prof. Ulrike Köhl) die Herstellung EBV-spezifischer T-Zellen von gesunden Spendern etabliert. Eine große Zahl potentieller Spender ist bereits hinsichtlich ihrer T-Zellfrequenzen voruntersucht und steht bei Bedarf rasch zur Verfügung. Gegenwärtig ist im Rahmen des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums Transplantation (IFB-Tx) eine Therapiestudie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen EBV-assozierten Tumoren nach SOT in Vorbereitung. In einer multi-zentrischen Phase I/II-Studie soll die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Übertragung von EBV-spezifischen T-Zellen gesunder Spender auf Patienten mit EBV-positiven Tumoren nach SOT überprüft werden.

### **Aktuelle Projekte zum Thema:**

Ped-PTLD 2013 - Register zur systematischen Erfassung, Dokumentation und Erforschung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (PTLD). Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

Etablierung der allogenen EBV-gerichteten spezifischen T-Zelltherapie für EBV-assozierte Tumoren nach Transplantation: In diesem Projekt wird in Kooperation mit dem Institut für Transfusionsmedizin der MHH (Prof. Dr. Britta Eiz-Vesper) und dem Institut für Zelltherapeutika (Prof. Dr. Ulrike Köhl) die Herstellung EBV-spezifischer T-Zellen von gesunden HLA-teilpassenden Spendern etabliert und der Einsatz im Rahmen einer klinischen Phase I/II-Studie an Patienten mit fortgeschrittenen EBV-assozierten Tumoren geprüft. Förderung: IFB-Tx Projekt CBT\_4 (BMBF)

Genetische Risikofaktoren für die Entstehung und das Therapieansprechen einer transplantationsassozierten lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD) bei Kindern und Jugendlichen nach Organtransplantation im Rahmen der PED-PTLD-Pilot 2005 Studie und des PED-PTLD Registers. Förderung: B.Braun Stiftung

Evaluation von CXCL13 als neuer Marker zur Früherkennung der Lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation (PTLD). Das Projekt befasst sich mit der Definition von Markern, die mit der Entstehung und dem Verlauf der PTLD assoziiert sind und als klinischen Früherkennungs- bzw. Verlaufparameter dienen können. Förderung: Wilhelm-Vaillant-Stiftung

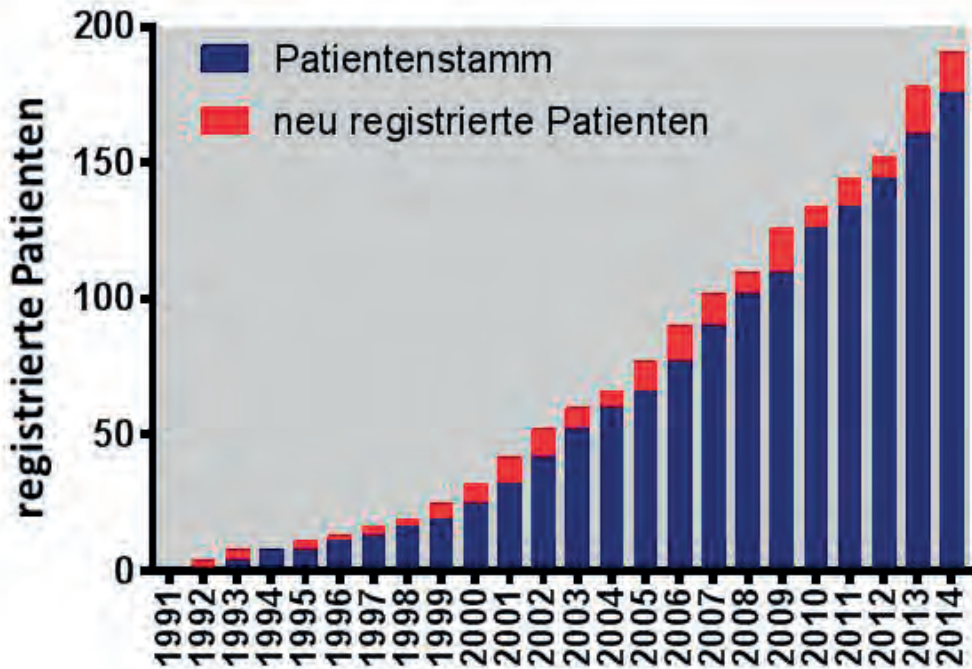


Abb. 1: Anzahl der im Ped-PTLD Register erfassten Patienten nach Jahren (blau: Patientenstamm; rot: neu erfasste Patienten)

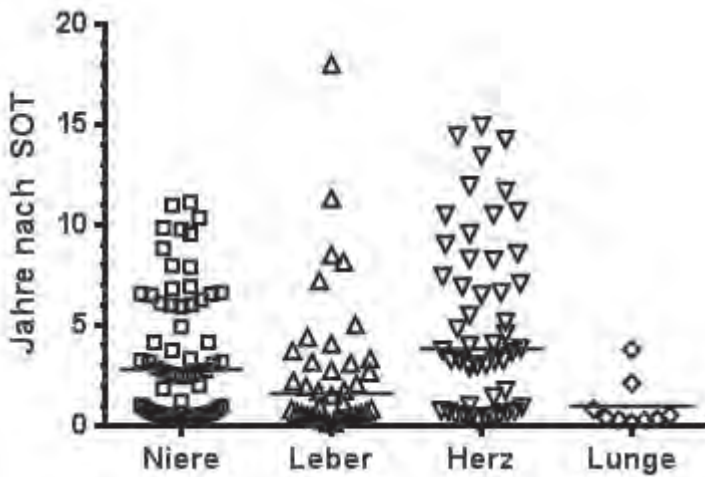
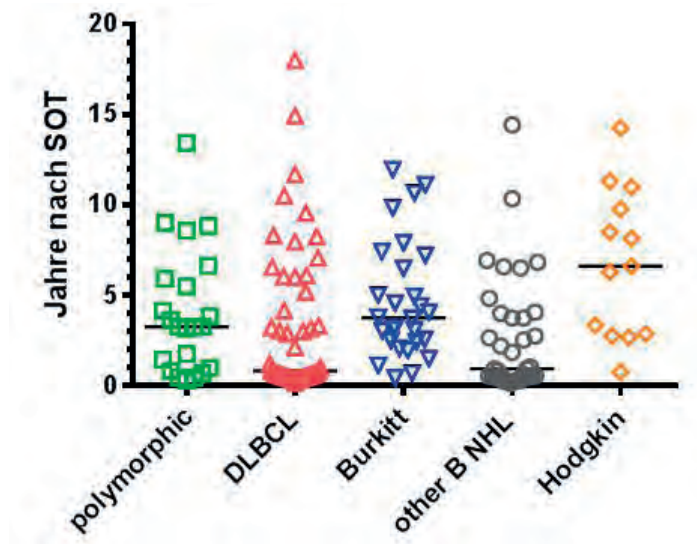


Abb. 2: Das Intervall von der Organtransplantation bis zur Diagnose der PTLD ist bei unterschiedlichen Organen verschieden lang. Der schwarze Balken repräsentiert den Mittelwert.



**Abb. 3:** Intervall von der Organtransplantation bis zur Diagnose der PTLD. Im ersten Jahr nach SOT („frühe PTLD“) entstehen überwiegend diffus großzellige (DLBCL) und andere B-Zell Lymphome, später finden sich „klassische“ maligne Entitäten des Kindesalters wie Burkitt- und Hodgkin-Lymphome. Der schwarze Balken repräsentiert den Median.

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Orjuela-Grimm, Manuela (MD), Department of Pediatric Hematology and Oncology, Columbia University Medical School, New York Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Transfusionsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover Köhl, Ulrike (Prof. Dr. med.), Institut für Zelltherapeutika, Medizinische Hochschule Hannover Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover Kreipe, Hans Heinrich (Prof. Dr. med.), Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med), Institut für Zell- und Molekularpathologie, Medizinische Hochschule Hannover Burkhardt, Birgit (PD Dr. med.), NHL-BFM Studie, Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster Trappe, Ralf Ulrich (Prof. Dr. med.), DPTLSG, Medizinische Klinik II für Hämatologie und internistische Onkologie, DIAKO Bremen; Förderung: IFB-Tx (BMBF), Deutsche Kinderkrebsstiftung, Wilhelm-Vaillant-Stiftung, B.Braun-Stiftung

## Weitere Forschungsprojekte

### Prävention der myeloischen Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom und transientmyeloproliferativem Syndrom (TMD) / TMD Prävention 2007 (EudraCT number 2006-002962-20)

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

### Entschlüsselung des deregulierten, komplexen Transkriptionsnetzwerks bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

### Co-transplantation of TCR gene-engineered T-lineage committed lymphoid precursors. Breaking tolerance against acute myeloid leukemia (AML) by conditionally controlled transgene expression

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 738 (Teilprojekt A3)

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

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr. rer. nat.), Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Förderkennzeichen: SA1371/1-2

**Analyse nicht-kodierender RNAs als zentrale Regulatoren von Hämatopoese und Leukämogenese**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: DFG, (Emmy Noether-Programm)

**Assessment of AML-associated antigens for targeted adoptive transfer of T cell precursors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation**

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med.), Heuser, Michael (PD. Dr. med.); Förderung: BMBF

**EUPLANE: EUROpean PLAtelet NETwork for studying physiopathology of two inherited thrombocytopenias, THC2 and MYH9-RD, characterized by genetic alterations of RUNX1-target genes**

■ Projektleitung: Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (ERA-NET)

**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, II Phase**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

**Immunotherapy with CD19 gene-modified T cell after transplant in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia A European multicenter phase I/II clinical trial**

■ Projektleitung: Rössig, Claudia (Prof. Dr. med.), Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

**Behandlung der akuten myeloischen Leukämien bei Kindern und Jugendlichen/ AML-BFM 2012**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

**Erste Basiserhebung zu Lebenssituation, Gesundheitszustand und Lebensqualität bei Überlebenden nach Krebs im Kindesalter in Deutschland**

■ Projektleitung: Creutzig, Ursula (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

**Untersuchungen zur Machbarkeit und Logistik einer pharmakokinetischen Studie zu Treosulfam im Rahmen der Stammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation und MEDAC

**Allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells for patients with EBV-associated post-transplant malignancies**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, IFB Transplantation II (IFB-Tx II)

**Einzelanalyse der NPM1-FLT3-ITD positiven akuten myeloischen Leukämien bei Kindern**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Feuerhahn, Eva (Dr. med.); Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung

**Generierung von humanen in vitro Modellen zur Analyse prädisponierender Faktoren für kindliche Leukämien mit Hilfe induzierter pluripotenter Stammzellen**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

**Internationale Therapiestudie Relapsed AML 2010/01 bei refraktärer und rezidivierter akuter myeloischer Leukämie im Kindes- und Jugendalter für die AML-BFM-Studiengruppe**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

**Ped-PTLD 2013 - Register zur systematischen Erfassung, Dokumentation und Erforschung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (PTLD)**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

**Einrichtung eines Referenzzentrums für die lymphoproliferative Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (Ped-PTLD)**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Klein, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

**Weiterbetrieb und Ausbau des zentralen Datenmanagements für Studien der GPOH (ZDM-GPOH)**

■ Projektleitung: Zimmermann, Martin (Dr. rer. hort.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH, A 2010.15

**Evaluation von CXCL13 als neuer Marker zur Früherkennung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation (PTLD)**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: Wilhelm-Vaillant-Stiftung

**Establishment of an allogeneic T-cell donor registry**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.), Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung Immuntherapie

**Identification of adenoviral T-cell epitopes and generation of adenovirus-specific T cells for adoptive immunotherapy**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. med.), Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

**Entwicklung, Umsetzung u. Etablierung eines innovativen mobilen Patientendaten-Erfassungssystems für die ambulante palliative und spezialisierte häusliche medizinische und pflegerische Versorgung schwerkranker Kinder u. Jugendlichen in Niedersachsen**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: TUI Stiftung

**Kooperatives Studienzentrum für klinische Phase I/II Studien in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: TUI Stiftung

**Erstellung eines globalen lincRNA Profils von akuten myeloischen Leukämien**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

**Madeleine Schickedanz-Fellowship für Pädiatrische Hämatologie/Onkologie (Modulation of CXCR4 expression by G-CSF in acute myeloid leukemia (AML). Role of G-CSFR isoforms)**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Stepczynska-Bachmann, Anna (Dr. rer. nat.); Förderung: Madeleine Schickedanz-Kinderkrebs-Stiftung

**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

**Expression der G-CSF-Rezeptorisoform IV und damit einhergehende Veränderungen der intrazellulären Signaltransduktion bei der AML im Kindesalter als potenzielle Ursachen einer erhöhten Rezidivneigung nach G-CSF-Applikation**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Ehlers, Stephanie (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

**Überregionales Klinisch pädiatrisches Prüfzentrum; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.



**Verbesserung der Betreuung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit onkologischen Erkrankungen**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Torben Müller - Jugendkrebs Stiftung

**Die Charakterisierung neuer Signalkaskaden in der Vermittlung von Antileukämieeffekten nach Knochenmarktransplantation: Untersuchungen zur Rolle der Protein-Tyrosin-Phosphatasen SHP-1 und SHP 2**

■ Projektleitung: Kardinal, Christian (Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung, DJCLS R 12/21

**Sicherheit in der Kinderonkologie. Aufbau und Entwicklung eines multiprofessionellen Trainings-Konzepts**

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

**Aufbau eines besonderen Versorgungsangebotes für Krebspatienten in der Adoleszenz**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Leukämie-Forschungshilfe /Aktion für krebskranke Kinder e.V. Dachverband

**Einfluss der CXCR4-Überexpression auf die extra, medullären Manifestationen der myelomonoblastären Leukämien**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

**Netzwerk Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Niedersachsen**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Elternvereine (u.a. Hannover, Göttingen, Bremen, Minden, Lüchow etc.)

**CSFR Modulation of CXCR4 expression by G-CSF in acute myeloid leukemia (AML). Role of G-isoforms**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

**P53 acetylation in AML and its potential anti-leukemic effects imposed by inhibition of NAMPT/ Sirtuin pathway: implications towards treatment of AML**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

**Rolle der miRNA 125b in der Hämatopoese und Megakaryopoese in vitro**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

**Einsatz von Androgenen bei Fanconi Anämie: Retrospektive Analysen und Entwicklung von Richtlinien zur aktuellen Behandlung**

■ Projektleitung: Kratz, Christian (Prof. Dr. med.); Förderung: Fanconi-Anämie-Stiftung

**Fanconi-Anämie Register 01(FAR01): Klinik, Epidemiologie und Biologie der zu Leukämie und soliden Tumoren prädisponierenden Fanconi-Anämie**

■ Projektleitung: Kratz, Christian (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

**Identification of novel mutations in pediatric AML patients using massively parallel sequencing technology**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Boztug, Kaan (PD Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

**Implementierung eines pädiatrischen Palliativ- und Brückenteams zur Verbesserung der multi-disziplinären ambulanten häuslichen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen und lebensverkürzenden Erkrankungen im Großraum Hannover; 2. Projektphase mit dem Ziel der Verstetigung**

■ Projektleitung: Sander, Annette (Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

**Erfassung und Verbesserung der Compliance von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

**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.

**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.

**Darstellung der schrittweisen Leukämogenese mit Hilfe induzierter pluripotenter Stammzellen**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

**Computergestützte Diagnostik! Erfahrungswissen zur schnelleren Diagnose seltener Erkrankungen nutzbar machen**

■ Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Förderung: Robert Bosch-Stiftung, Stuttgart

**Aus Nabelschnurrestblut gewonnene T-Vorläuferzellen: Erhöhung der Spezifität und Sicherheit eines über HLA-Barrieren hinweg einsetzbaren adoptiven T-Zelltherapieverfahrens für die akute myeloische Leukämie (DJCLS R 14/10)**

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

**Etablierung einer Dateninfrastruktur für integrierte Leukämieforschung und-diagnostik**

■ Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebs-Stiftung

**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

**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;

**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.)

**Etablierung und Anwendung eines 8-Farbpannels 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.

**ReFacto AF PUP-Studie**

- Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr. med.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

**ReFacto AF PV-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A**

- Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr. med.); Förderung: Pfizer Pharma GmbH

**Ahaed-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, Hämophilie A**

- Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr. med.); Förderung: Baxter Deutschland GmbH

**Haemate P-Studie, Pharmakovigilanz, nicht-interventionelle Studie, von Willebrand Syndrom**

- Projektleitung: Wieland, Ivonne (Dr. med.); Förderung: CSL Behring

**Diagnostische Unterstützung neuromuskulärer Erkrankungen durch den Einsatz von Fragebögen und künstlicher Intelligenz, Prospektive, multizentrische Evaluation eines Diagnose-Tools**

- Projektleitung: Grigull, Lorenz (PD Dr. med.); Förderung: Genzyme GmbH

**Fond für Zuwendungen diverser Geldgeber für die Forschungsaktivitäten der „AML-BFM Studiengruppe“**

- Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Diverse

**Industriestudien**

- Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: MSD

**Plerixafor**

- Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Genzyme

**Preclinical in vivo xenograft model in childhood AML/ adult AML**

- Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Jan-Henning Klusmann (Dr. med.); Förderung: La Roche Inc.

### Preisgelder, adolescents and young adults (AYA)

- Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Diverse

### Studie: International randomized phase 3 study on the treatment of children and adolescents with refractory or relapse acute myeloid leukemia. (Ped. Relapsed AML 2010/01)

- Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Medizinische Hochschule Hannover, Pfizer Pharma GmbH

### Sunesis Pharmaceuticals Inc.

- Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Sunesis Pharmaceuticals Inc.

### Das Pädiatrische Register für Stammzelltransplantation (PRST)

- Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: DRST, Mitgliedsbeiträge

### Molecular analysis and diagnosis of severe congenital neutropenia (CN) and leukaemogenesis

- Projektleitung: Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.), Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH-LOM

### Pathophysiologic mechanisms in classical and newly defined forms of inherited thrombocytopenia

- Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH-LOM

### TRANSCALL: Translational Research in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

- Projektleitung: Stanulla, Martin, (Prof. Dr. med.); Förderung: European Community's 7th Framework Programme, ERA-NET on Translational Cancer Research (TRANSCAN)

### p-medicine - From data sharing and integration via VPH models to personalized medicine

- Projektleitung: Stanulla, Martin, (Prof. Dr. med.), Partner; Förderung: European Community's 7th Framework Programme, Grant agreement number 270089

### Nichtstudientitäten mit KMT-Indikation der GPOH

- Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.)

### Urin-Proteomik bei Hodgkin'scher Erkrankung

- Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Mischak-Weissing, Eva (Prof. Dr.med.); Förderung: Eigenmittel

### MC-FUD 16/NM: Treosulfan-based vs. Busulfan-based conditioning in paediatric patients with non-malignant diseases

- Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.); Förderung: Medac AG

### Originalpublikationen

Ahmad F, Hong HS, Jackel M, Jablonka A, Lu IN, Bhatnagar N, Eberhard JM, Bollmann BA, Ballmaier M, Zielinska-Skowronek M, Schmidt RE, Meyer-Olson D High frequencies of polyfunctional CD8+ NK cells in chronic HIV-1 infection are associated with slower disease progression. *J Virol* 2014;88(11):12397-12408

Arikoglu T, Kuyucu N, Germeshausen M, Kuyucu S A novel G6PC3 gene mutation in severe congenital neutropenia: pancytopenia and variable bone marrow phenotype can also be part of this syndrome. *Eur J Haematol* 2015;94(1):79-82

Attarbaschi A, Panzer-Grümayer R, Mann G, Möricke A, König M, Mecklenbräuer A, Teigler-Schlegel A, Bradtke J, Harbott J, Göhring G, Stanulla M, Schrappe M, Zimmermann M, Haas OA, on behalf of the Austrian and German ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) Study Group. Eine auf der minimalen Resterkrankung

basierende Risikostratifizierung ist adäquat zur Behandlung von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie und einer intra-chromosomalen Amplifikation am Chromosom 21: Erfahrungen aus der ALL-BFM 2000 Studie. *Klin Padiatr* 2014;226(6/07):338-343

Bachas C, Schuurhuis GJ, Reinhardt D, Creutzig U, Kwidama ZJ, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, De Bont ES, Elitzur S, Rizzari C, de Haas V, Zimmermann M, Cloos J, Kaspers GJ Clinical relevance of molecular aberrations in paediatric acute myeloid leukaemia at first relapse. *Br J Haematol* 2014;166(6):902-910

Bandapalli OR, Schuessele S, Kunz JB, Rausch T, Stütz AM, Tal N, Geron I, Gershman N, Izraeli S, Eilers J, Vaezipour N, Kirschner-Schwabe R, Hof J, von Stackelberg A, Schrappe M, Stanulla M, Zimmermann M, Koehler R, Avigad S, Handgretinger R, Frischantas V, Bourquin JP, Bornhauser B, Korbel JO, Muckenthaler MU, Kulozik

- AE The activating STAT5B N642H mutation is a common abnormality in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and confers a higher risk of relapse. *Haematologica* 2014;99(10):e188-92
- Bartram T, Burkhardt B, Wössmann W, Seidemann K, Zimmermann M, Cario G, Lisfeld J, Ellinghaus E, Franke A, Houlston RS, Schrappe M, Reiter A, Stanulla M Childhood acute lymphoblastic leukemia-associated risk-loci IKZF1, ARID5B and CEBPE and risk of pediatric non-Hodgkin lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Leuk Lymphoma* 2014;1-3
- Beier R, Maecker-Kolhoff B, Sykora K, Chao M, Kratz C, Sauer MG Minimal antileukaemic treatment followed by reduced-intensity conditioning in three consecutive children with Fanconi anaemia and AML. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(3):463-464
- Bhatnagar N, Ahmad F, Hong HS, Eberhard J, Lu IN, Ballmaier M, Schmidt RE, Jacobs R, Meyer-Olson D FcγRIII (CD16)-mediated ADCC by NK cells is regulated by monocytes and FcγRIII (CD32). *Eur J Immunol* 2014;44(11):3368-3379
- Boztug H, Zecca M, Sykora KW, Veys P, Lankester A, Slatter M, Skinner R, Wachowiak J, Pötschger U, Glogova E, Peters C, on behalf of the EBMT paediatric diseases working party. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Hematol* 2015;94(2):297-306
- Braun CJ, Boztug K, Paruzynski A, Witzel M, Schwarzer A, Rothe M, Modlich U, Beier R, Göhring G, Steinemann D, Fronza R, Ball CR, Haemmerle R, Naundorf S, Kühnlke K, Rose M, Fraser C, Mathias L, Ferrari R, Abboud MR, Al-Herz W, Kondratenko I, Marodi L, Glimm H, Schlegelberger B, Schambach A, Albert MH, Schmidt M, von Kalle C, Klein C Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome-long-term efficacy and genotoxicity. *Sci Transl Med* 2014;6(227):227ra33
- Coenen EA, Zwaan CM, Stary J, Baruchel A, de Haas V, Stam RW, Reinhardt D, Kaspers GJ, Arentsen-Peters ST, Meyer C, Marschalek R, Nigro LL, Dworzak M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM Unique BHLHB3 overexpression in pediatric acute myeloid leukemia with t(6;11)(q27;q23). *Leukemia* 2014;28(7):1564-1568
- Creutzig U, Semmler J, Kaspers GL, Reinhardt D, Zimmermann M Re-induktion mit L-DNR/FLAG verbessert die Ansprechraten bei AML Rezidiven, jedoch nicht die Überlebensraten. *Klin Padiatr* 2014;226(6/07):323-331
- Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, Gibson B, Tamminga R, Abrahamsson J, Ha SY, Hasle H, Maschan A, Bertrand Y, Leverger G, von Neuhoff C, Razzouk B, Rizzari C, Smisek P, Smith OP, Stark B, Reinhardt D, Kaspers GL The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of the international study Relapsed AML 2001/01. *Haematologica* 2014;99(9):1472-1478
- Emmrich S, Rasche M, Schöning J, Reimer C, Keihani S, Maroz A, Xie Y, Li Z, Schambach A, Reinhardt D, Klusmann JH miR-99a/100~125b tricistrons regulate hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis by shifting the balance between TGFβ and Wnt signaling. *Genes Dev* 2014;28(8):858-874
- Emmrich S, Streltsov A, Schmidt F, Thangapandi VR, Reinhardt D, Klusmann JH LincRNAs MONC and MIR100HG act as oncogenes in acute megakaryoblastic leukemia. *Mol Cancer* 2014;13:171-4598-13-171
- Erdmann F, Kielkowski D, Schonfeld SJ, Kellett P, Stanulla M, Dickens C, Kaatsch P, Singh E, Schüz J Childhood cancer incidence patterns by race, sex and age for 2000-2006: A report from the South African National Cancer Registry. *Int J Cancer* 2015;136(11):2628-2639
- Fueller E, Schaefer D, Fischer U, Krell PF, Stanulla M, Borkhardt A, Slany RK Genomic inverse PCR for exploration of ligated breakpoints (GIPFEL), a new method to detect translocations in leukemia. *PLoS One* 2014;9(8):e104419
- Gallo Llorente L, Luther H, Schneppenheim R, Zimmermann M, Felice M, Horstmann MA Identification of novel NOTCH1 mutations: increasing our knowledge of the NOTCH signaling pathway. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(5):788-796
- Hallak M, Thakur BK, Winn T, Shpilberg O, Bittner S, Granot Y, Levy I, Nathan I Induction of death of leukemia cells by TW-74, a novel derivative of chloro-naphthoquinone. *Anticancer Res* 2013;33(1):183-190
- Kontny U, Oschlies I, Woessmann W, Burkhardt B, Lisfeld J, Salzburg J, Janda A, Attarbaschi A, Niggli F, Zimmermann M, Reiter A, Klapper W Non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in children and adolescents - a retrospective analysis of the NHL-BFM study group. *Br J Haematol* 2015;168(6):835-844
- Kratz CP, Edelman DC, Wang Y, Meltzer PS, Greene MH Genetic and epigenetic analysis of monozygotic twins discordant for testicular cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2014;5(3):135-139
- Krause S, Pfeiffer C, Strube S, Alsadeq A, Fedders H, Vokuhl C, Loges S, Waizenegger J, Ben-Batalla I, Cario G, Möricke A, Stanulla M, Schrappe M, Schewe DM Mer tyrosine kinase promotes the survival of t(1;19) positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the central nervous system (CNS). *Blood* 2015;125(5):820-830
- Kremeike K, Mohr A, Nachtmann J, Reinhardt D, Geraedts M, Sander A Evaluation der spezialisierten ambulanten pädiatrischen Palliativversorgung in Niedersachsen - Eine qualitative Studie zur Elternsicht. *Gesundheitswesen* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1390451
- Krumbholz M, Jung R, Bradtke J, Reinhardt D, Stachel D, Metzler M Response monitoring of infant acute myeloid leukemia treatment by quantification of the tumor specific MLL-FNBP1 fusion gene. *Leuk Lymphoma* 2014;DOI: 10.3109/10428194.2014.928933
- Mueller CM, Korde LA, McMaster ML, Peters JA, Bratslavsky G, Watkins RJ, Ling A, Kratz CP, Wulfsberg EA, Rosenberg PS, Greene MH Familial testicular germ cell tumor: no associated syndromic pattern identified. *Hered Cancer Clin Pract* 2014;12(1):3-4287-12-3
- Rensing-Ehl A, Völkl S, Speckmann C, Lorenz MR, Ritter J, Janda A, Abinun M, Pircher H, Bengsch B, Thimme R, Fuchs I, Ammann S, Allgäuer A, Kentouche K, Cant A, Hambleton S, Bettoni da Cunha C, Huetker S, Kühnle I, Pekrun A, Seidel MG, Hummel M, Mackensen

- A, Schwarz K, Ehl S Abnormally differentiated CD4+ or CD8+ T cells with phenotypic and genetic features of double negative T cells in human Fas deficiency. *Blood* 2014;124(6):851-860
- Rohde M, Bonn BR, Zimmermann M, Szczepanowski M, Damm-Welk C, Stanulla M, Burkhardt B Multiplex ligation-dependent probe amplification validates LOH6q analyses and enhances insight into chromosome 6q aberrations in pediatric T-cell lymphoblastic leukemia and lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2014;DOI: 10.3109/10428194.2014.976820
- Rohde M, Richter J, Schlesner M, Betts MJ, Claviez A, Bonn BR, Zimmermann M, Damm-Welk C, Russell RB, Borkhardt A, Eils R, Hoell JI, Szczepanowski M, Oschlies I, Klapper W, Burkhardt B, Siebert R, German ICGC MMML-Seq-Project, NHL-BFM Study Group. Recurrent RHOA mutations in pediatric Burkitt lymphoma treated according to the NHL-BFM protocols. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(11):911-916
- Sandahl JD, Coenen EA, Forestier E, Harbott J, Johansson B, Kern-drup G, Adachi S, Auvrignon A, Beverloo HB, Cayuela JM, Chilton L, Fornerod M, de Haas V, Harrison CJ, Inaba H, Kaspers GJ, Liang DC, Locatelli F, Masetti R, Perot C, Raimondi SC, Reinhardt K, Tomizawa D, von Neuhoff N, Zecca M, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hasle H t(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214-rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study of 62 patients. *Haematologica* 2014;99(5):865-872
- Schober T, Framke T, Grosshennig A, Klein C, Kreipe H, Maecker-Kolhoff B CD30 in pediatric post-transplant lymphoproliferative disease after solid organ transplant: characterization of a new therapeutic target. *Leuk Lymphoma* 2015;56(3):832-833
- Shouval DS, Biswas A, Goettl JA, McCann K, Conaway E, Redhu NS, Mascanfroni ID, Al Adham Z, Lavoie S, Ibourk M, Nguyen DD, Samsom JN, Escher JC, Somech R, Weiss B, Beier R, Conklin LS, Ebens CL, Santos FG, Ferreira AR, Sherlock M, Bhan AK, Müller W, Mora JR, Quintana FJ, Klein C, Muise AM, Horwitz BH, Snapper SB Interleukin-10 receptor signaling in innate immune cells regulates mucosal immune tolerance and anti-inflammatory macrophage function. *Immunity* 2014;40(5):706-719
- Singh AK, Liu Y, Riederer B, Engelhardt R, Thakur BK, Soleimani M, Seidler U Molecular transport machinery involved in orchestrating luminal acid-induced duodenal bicarbonate secretion in vivo. *J Physiol* 2013;591(Pt 21):5377-5391
- Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimenkova O, Klimiankou M, Unalan M, Kandabarau S, Makaryan V, Beekman R, Behrens K, Stocking C, Obenauer J, Schnittger S, Kohlmann A, Valkhof MG, Hoogenboezem R, Göhring G, Reinhardt D, Schlegelberger B, Stanulla M, Vandenberghe P, Donadiou J, Zwaan CM, Touw IP, van den Heuvel-Eibrink MM, Dale DC, Welte K Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* 2014;123(14):2229-2237
- Steinbach D, Bader P, Willasch A, Bartholomae S, Debatin KM, Zimmermann M, Creutzig U, Reinhardt D, Gruhn B Prospective validation of a new method of monitoring minimal residual disease in childhood acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2015;21(6):1353-1359
- Streif W, Knöfler R, Eberl W, Andres O, Bakchoul T, Bergmann F, Beutel K, Dittmer R, Gehrisch S, Gottstein S, Halimeh S, Haselböck J, Hassenpflug WA, Heine S, Holzhauser S, King S, Kirchmaier CM, Krause M, Kreuz W, Lösche W, Mahnel R, Maurer M, Nimitz-Talaska A, Olivieri M, Rott H, Schambeck ChM, Schedel A, Schilling FH, Schmutz M, Schneppenheim R, Scholz U, Scholz T, Schulze H, Siegemund A, Strauss G, Sykora KW, Wermes C, Wiegering V, Wieland I, Zieger B, Zotz RB Therapie hereditärer Thrombozytopathien. Interdisziplinäre S2K-Leitlinie der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. *Hämostaseologie* 2014;34(4):269-75, quiz 276
- Tallen G, Bielack S, Henze G, Horneff G, Korinthenberg R, Lawrenz B, Niehues T, Peitz J, Placzek R, Schmittenbecher P, Schonau E, Wessel L, Wirth T, Mentzel HJ, Creutzig U Musculoskeletal pain: a new algorithm for differential diagnosis of a cardinal symptom in pediatrics. *Klin Padiatr* 2014;226(2):86-98
- Thakur BK, Zhang H, Becker A, Matei I, Huang Y, Costa-Silva B, Zheng Y, Hoshino A, Brazier H, Xiang J, Williams C, Rodriguez-Barrueco R, Silva JM, Zhang W, Hearn S, Elemento O, Paknejad N, Manova-Todorova K, Welte K, Bromberg J, Peinado H, Lyden D Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer detection. *Cell Res* 2014;24(6):766-769
- Thorer H, Zimmermann M, Makarova O, Oschlies I, Klapper W, Lang P, von Stackelberg A, Fleischhack G, Worch J, Juergens H, Woessmann W, Reiter A, Burkhardt B Primary central nervous system lymphoma in children and adolescents: low relapse rate after treatment according to Non-Hodgkin-Lymphoma Berlin-Frankfurt-Munster protocols for systemic lymphoma. *Haematologica* 2014;99(11):e238-41
- Tischer S, Dieks D, Sukdolak C, Bunse C, Figueiredo C, Immenschuh S, Borchers S, Striepecke R, Maecker-Kolhoff B, Blasczyk R, Eiz-Vesper B Evaluation of suitable target antigens and immunoassays for high-accuracy immune monitoring of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus-specific T cells as targets of interest in immunotherapeutic approaches. *J Immunol Methods* 2014;408:101-113
- Tischer S, Priesner C, Heuft HG, Goudeva L, Mende W, Barthold M, Kloess S, Arseniev L, Aleksandrova K, Maecker-Kolhoff B, Blasczyk R, Koehl U, Eiz-Vesper B Rapid generation of clinical-grade antiviral T cells: selection of suitable T-cell donors and GMP-compliant manufacturing of antiviral T cells. *J Transl Med* 2014;12(1):336
- Valerio DG, Katsman-Kuipers JE, Jansen JH, Verboon LJ, de Haas V, Stary J, Baruchel A, Zimmermann M, Pieters R, Reinhardt D, van den Heuvel-Eibrink MM, Zwaan CM Mapping epigenetic regulator gene mutations in cytogenetically normal pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99(8):e130-2
- Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F, Cabaret O, Caron O, Duval A, Entz-Werle N, Goldberg Y, Ilencikova D, Kratz CP, Lavoine N, Loeffen J, Menko FH, Muleris M, Sebille G, Colas C, Burkhardt

B, Brugieres L, Wimmer K, EU-Consortium Care for CMMR-D (C4CMMR-D). Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium „Care for CMMR-D“ (C4CMMR-D). *J Med Genet* 2014;51(5):283-293

Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, Recher M, Gruhn B, Holbro A, Heijnen I, Meyer D, Grigoleit G, Einsele H, Baumann U, Witte T, Sykora KW, Goldacker S, Regairaz L, Aksoylar S, Ardeniz O, Zecca M, Zdziarski P, Meyts I, Matthes-Martin S, Imai K, Kamae C, Fielding A, Seneviratne S, Mahlaoui N, Slatter MA, Güngör T, Arkwright PD, van Montfrans J, Sullivan KE, Grimbacher B, Cant A, Peter HH, Finke J, Gaspar HB, Warnatz K, Rizzi M, the Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.029

Weiler G, Schröder C, Schera F, Dobkowitz M, Kiefer S, Heidtke KR, Hänold S, Nwankwo I, Forgo N, Stanulla M, Eckert C, Graf N p-BioSPRE-an information and communication technology framework for transnational biomaterial sharing and access. *Ecan-termedalscience* 2014;8:401

Wesolowska-Andersen A, Borst L, Dalgaard MD, Yadav R, Rasmussen KK, Wehner PS, Rasmussen M, Orntoft TF, Nordentoft I, Koehler R, Bartram CR, Schrappe M, Sicheritz-Ponten T, Gautier L, Marquart H, Madsen HO, Brunak S, Stanulla M, Gupta R, Schmiegelow K Genomic profiling of thousands of candidate polymorphisms predicts risk of relapse in 778 Danish and German childhood acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia* 2015;29(2):297-303

Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, Gerdes AM, Goldberg Y, Ilencikova D, Muleris M, Duval A, Lavoine N, Ruiz-Ponte C, Slavic J, Burkhardt B, Brugieres L, EU-Consortium Care for CMMRD (C4CMMRD). Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium „care for CMMRD“ (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51(6):355-365

### Abstracts

2014 wurden 46 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Klusmann, Jan-Henning Cornelius (PD Dr. med.): Bedeutung der transkriptionellen und posttranskriptionellen Genregulation für die Entstehung von myeloischen Leukämien.

### Promotionen

Heitmann, Kirsten (Dr. med.): Von der Pathogenese zur Therapie der Myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom.

Henke, Kerstin (Dr. med.): Funktionelle Charakterisierung von miRNAs in der akuten myeloischen Leukämie (AML) und ihr potentieller Nutzen in der regenerativen Medizin.

Hoffmann, Imke (Dr. med.): Der Einfluss von Thrombopoetin auf die Lymphozytenentwicklung Durchflusszytometrische Analysen von Lymphozytensubpopulationen bei Patienten mit kongenitaler amegakaryozytärer Thrombozytopenie und bei Mpl - -Mäusen.

Hoseini, Sayed Shahabuddin (PhD): Timely controlled T cell receptor expression against a leukaemia-associated antigen for the co-transplantation of MHC-mismatched T-cell precursors into hematopoietic stem cell recipients.

Lippka, Yannick Christoph (Dr. med.): Der Nicotinamidphosphoribosyltransferase-Signalweg ist an der FOXO3a vermittelten Regulation von GADD45A beteiligt.

Semmler, Janina (Dr. med.): Analyse der Therapiedurchführung bei den in Deutschland behandelten Patienten der internationalen, multizentrischen und randomisierten Phase-III-Studie Relapsed AML 2001/01.

Wilsdorf, Nadine (Dr. med.): Analyse Epstein-Barr-Virus spezifischer T-Zellen und dendritischer Zellen bei pädiatrischen Patienten mit Lymphoproliferativen Erkrankungen nach Organtransplantation.

Wortmann, Kristina (Dr. med.): Charakterisierung einer aberranten Zellpopulation bei Down Syndrom-AMKL in Remission.

### Master

Beilken, Andreas (M.B.A.): Optimierung der Betten- und Versorgungsstruktur der Kinder- und Jugendklinik der Medizinischen Hochschule Hannover.

### Stipendien

Emmrich, Stephan, (Dipl.-Biol.): Entschlüsselung der genetischen Interaktion von miR-99/100~125b Polycistronen in der akuten promyelozytären Leukämie.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kratz, Christian (Prof. Dr. med.): Professional Societies 2005 German Society of Pediatric Oncology and Hematology 2008 Faculty 1000 2009 American Society for Cancer Research Reviewer for Professional Journals: *Haematologica*, *Genes Chromosomes and Cancer*, *Pediatric Blood and Cancer*, *Clinical and Laboratory Haematology*, *Blood*, *Genetics in Medicine*, *Journal of Medical Genetics*, *Cellular and Molecular Life Science*, *Leukemia Research*, *Hematology/ASH Educational Handbook*, *Experimental Hematology*, *European Journal of Pediatrics*, *Journal of Clinical Genetics*, *International Journal of Andrology*, *Clinical Genetics*, *American Journal of Medical Genetics*, *Lancet*, *International Journal of Cancer*, *Human Molecular Genetics*, 2008 American Society of Hematology.

## Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese

### ■ Direktor: Prof. Dr. Karl H. Welte

Tel.: 0511-532-6710 • E-Mail: [welte.karl.h@mh-hannover.de](mailto:welte.karl.h@mh-hannover.de) • [intranet.mh-hannover.de/12105.html](http://intranet.mh-hannover.de/12105.html)

■ Keywords: Schwere kongenitale Neutropenie, Myelopoese, Granulopoese, Leukämogenese

### Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Abteilung Molekulare Hämatopoese wird maßgeblich durch die klinische Forschung und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der angeborenen Erkrankungen der Blutbildung und Leukämogenese bestimmt. Mitglieder der Abteilung haben auf diesem Gebiet international beachtete Pionierarbeit geleistet. Beispielsweise wurden neue Genmutationen identifiziert, die in der Entwicklung von Leukämien beteiligt sind (siehe ausführlicher Bericht). Weiter wurden mehrere neue und wichtige Signalwege in der Entwicklung myeloider Zellen und in der Leukämogenese identifiziert. Die Ergebnisse konnten in den letzten Jahren in den hoch renommierten Journalen "Nature Medicine" und "Blood" veröffentlicht werden. Darüber hinaus ist die Europazentrale des Internationalen Registers für schwere chronische Neutropenie hier angesiedelt. Die Mitglieder der Abteilung sind und waren in mehreren Forschungsnetzwerken federführend beteiligt, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (German Network on Congenital Bone Marrow Failure Syndromes) und der BMBF-geführten Initiative für seltene Erkrankungen (E-Rare) der EU-Staaten.

### Forschungsprojekte

#### **Outcome and Management of Pregnancies in Severe Chronic Neutropenia Patients by the European Branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry**

Severe chronic neutropenia is a heterogeneous group of inherited and acquired rare disorders with a common hematological and clinical phenotype. It is characterized by peripheral blood absolute neutrophil counts below  $0.5 \cdot 10^9/L$  and early onset of bacterial infections.

Prior to the availability of recombinant human Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF), patients with severe chronic neutropenia experienced frequent bacterial infections and required multiple antibiotic courses.

Data from the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) have demonstrated that more than 90 percent of all treated patients respond well to granulocyte-colony stimulating factor with a sustained increase of absolute neutrophil counts. Thus, patients are significantly less prone to bacterial infections. As a consequence, life expectancy is prolonged and our first patients have reached adulthood with the desire for parenthood being an emerging issue. 1-3 Patients and physicians often ask about benefits and safety of G-CSF treatment during pregnancy which led us to initiate this survey.

So far, there is only limited data on the risk of developing severe bacterial infections during pregnancy for women suffering from severe chronic neutropenia with or without G-CSF treatment.

Current data on the molecular causes indicate that congenital neutropenia is a genetic disorder with more than 10 underlying gene mutations described to date. However, in approximately 30 percent of patients the genetic basis of congenital neutropenia is still unknown. Gene mutations responsible for congenital neutropenia follow an autosomal dominant, autosomal recessive or X-linked pattern of inheritance depending on the type of mutation. Genetic analyses in autosomal dominant and sporadic cases of congenital neutropenia indicate that the majority of these cases are attributable to mutations in the elastase 2 (ELANE) gene encoding neutrophil elastase. Thirty-two percent of congenital (CN) and 80 percent of cyclic neutropenia (CyN) patients harbour ELANE mutations (ELANE-CN vs. ELANE-CyN) as



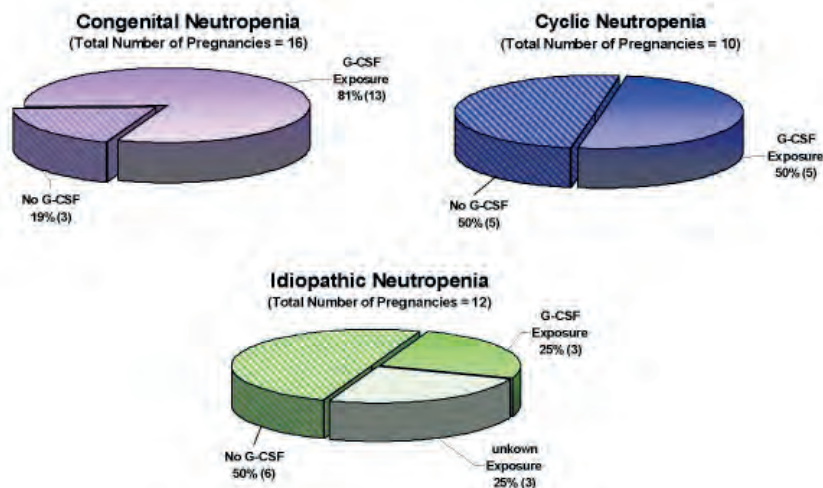
reported by the European branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry. Although some mutations are related to both, congenital and cyclic neutropenia, the clinical phenotype and course of disease differ significantly: ELANE-CN patients have severe chronic neutropenia with a substantial risk of life-threatening infections and a high risk for secondary leukemias. They require higher G-CSF doses and may develop G-CSF receptor (CSF3R/colony stimulating factor 3 receptor) mutations during life. In contrast ELANE-CyN patients respond to lower G-CSF doses and show the typical cycling of neutrophil counts throughout their life without malignant transformation. Recessive inheritance of congenital neutropenia is related to HAX1 gene mutations (Kostmann syndrome patients) and a number of other rare mutations which are mainly associated with multi-organ involvement for instance SBDS, G6PT (SLC37A4), G6PC3 and p14 (LAMTOR2, MAPBPIP). In X-linked subtypes mutations in TAZ or WAS may be detected.<sup>4-11</sup> The clinical status in newborns of mothers and fathers with different genetic subtypes of congenital neutropenia has not yet been reported.

In this study, we assessed the outcome of pregnancies reported to the SCNIR in Europe since 1994 with regard to:

- 1) Use of G-CSF and dosing during pregnancy
- 2) The impact of G-CSF treatment on pregnancy outcome, maternal and newborn complications (e. g. infections during pregnancy and fetal teratogenicity) in all neutropenia subtypes
- 3) The transmission of inherited neutropenia to newborns of mothers and fathers with different genetic neutropenia subtypes

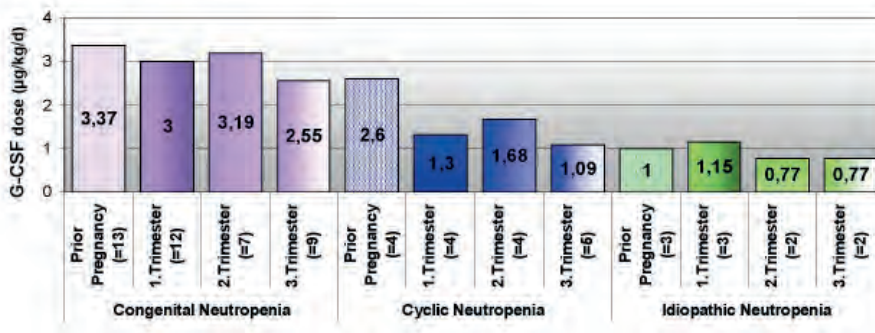
Ad 1: Use of G-CSF and dosing during pregnancy

Data on the use of G-CSF were available in 35 of the 38 pregnancies. In the majority of documented pregnancies, women received G-CSF for a minimum of one trimester. Reflecting the severity of the underlying neutropenia subtype, 81 percent of congenital compared to 50 percent of cyclic and 25 percent of idiopathic neutropenia patients were treated. Fortunately, none of our patients experienced severe bacterial infections. The high proportion of treated women with the most severe clinical phenotype (congenital neutropenia) corresponds to the well reported high susceptibility of bacterial infections and the documented risk of death from sepsis in these patients.



**Fig. 1:** G-CSF Treatment of mothers during pregnancy by neutropenia subtype. The pie charts show the maternal G-CSF exposure (G-CSF exposure, no G-CSF, unknown exposure) by neutropenia subtype for each pregnancy: congenital neutropenia in purple, cyclic neutropenia in blue and idiopathic neutropenia in green.

Figure 2 shows the G-CSF doses during pregnancy for each trimester.



**Fig. 2:** Median G-CSF dose prior and during pregnancy by neutropenia subtype. In the figure the median G-CSF doses ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ ) for each neutropenia subtype (congenital neutropenia in purple; cyclic neutropenia in blue and idiopathic neutropenia in green) prior to pregnancy (first column) are compared to the median G-CSF dose during pregnancy divided into the three trimesters (2-4 columns of each color).

Ad 2: The impact of G-CSF treatment on pregnancy outcome, maternal and newborn complications (e. g. infections during pregnancy and fetal teratogenicity) in all neutropenia subtypes

Our evaluation demonstrates that G-CSF treatment resulted in a significantly higher mean absolute neutrophil count in treated compared to untreated women indicating a better ability to fight against bacterial infections.

Thirty-one of the total 38 pregnancies resulted in life births (82 percent). Our analysis showed a minor difference between the proportion of miscarriages and septic abortions in treated versus untreated mothers (two versus three). Two stillbirths were reported in one untreated mother and one mother with unknown G-CSF exposure, both suffering from idiopathic neutropenia. A significantly higher rate of spontaneous miscarriages in untreated pregnant women with severe chronic neutropenia was previously reported by Boxer et al., but could not be confirmed in our study, where the difference of miscarriages was not significant.

In our cohort we documented five preterm deliveries in three different women corresponding to an incidence of 13,2 percent. This incidence is significantly higher compared to the overall incidence of premature newborns in Europe (2010: 6,2 percent for European countries). Advanced age as an additional risk factor for premature delivery could be excluded in our cohort. The median age of the mothers at birth was 29 years (maximum 35 years). A significantly increased risk of premature delivery has been reported for women from age 35-40 and even higher in women over age 40. In the majority of pregnancies resulting in preterm delivery no G-CSF was given. One preterm delivery was related to preeclampsia in a woman with Shwachman-Diamond syndrome.

Ad 3: The transmission of inherited neutropenia to newborns of mothers and fathers with different genetic neutropenia subtypes

Transmission of neutropenia was evaluated in newborns of nine mothers and seven fathers with known neutropenia causing dominant ELANE mutation (congenital and cyclic neutropenia) and in newborns of mothers and fathers with unclassified congenital or cyclic neutropenia (six women, one man) In seven of 12 newborns neutropenia was passed on from the mother (58 percent). In eight of 13 newborns the neutropenia was passed on from the fathers (62 percent). One woman suffered from Shwachman-Diamond Syndrome characterized by compound heterozygous SBDS mutations without transmission to her baby, as expected.

In summary, our evaluation demonstrates that the use of G-CSF throughout pregnancy is safe and well tolerated. No noticeable side effects were reported. Our data support the recommendation to continue G-CSF treatment women with different types of severe chronic neutropenia throughout pregnancy to prevent major infections and newborn complications. The recommendation is based on the reported high risk for bacterial infections and septic death in severe congenital neutropenia. The risk may be lower for patients suffering from cyclic or idiopathic neutropenia. However, since there is no better predictor for this risk than the absolute neutrophil count, we would recommend offering G-CSF treatment to all patients with absolute neutrophil counts below  $0,5 \times 10^9/L$ .

■ Projektleitung: Dr. med. Cornelia Zeidler, Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR); Kooperationspartner: Ulrike A. H. Grote,1 Anna Nickel,1 Beate Brand,1 Göran Carlsson,2 Emília Cortesão,3 Carlo Dufour,4 Caroline Duhem,5 Gundula Notheis,6 Helen A. Papadaki,7 Hannah Tamary,8 Geir E. Tjønnfjord,9 Fabio Tucci,10 Jan Van Droogenbroeck,11 Christiane Vermeylen,12 Jaroslava Voglova,13 Blanca Xicoy14 and Karl Welte1 1 European Branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR), Dept. of Molecular Hematopoiesis, Hannover Medical School, Hanover, Germany ; 2 Childhood Cancer Research Unit, Dept. of Women's and Children's Health, Karolinska University Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; 3 Dept. of Hematology, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; 4 Hematology Unit, G. Gaslini Children's Institute, Genova, Italy; 5 Dept. of Hematology-Oncology, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg; 6 Dept. for Pediatric Hematology/Oncology and Infection/Immunity, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany; 7 Dept. of Hematology, University Hospital of Heraklion, Heraklion, Greece; 8 Pediatric Hematology Unit, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petah Tikva, Israel ; 9 Dept. of Haematology, Oslo University Hospital and Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway; 10 Dept. of Pediatric Onco-Hematology, AOU Meyer, Florence, Italy; 11 Dept. of Hematology, A.Z. Sint-Jan, Brugge, Belgium; 12 Dept. of Pediatric Hematology, Université Catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint Luc, Brussels, Belgium ; 13 4th Department of Internal Medicine - Haematology, University Hospital, Hradec Králové, Czech Republic; 14 Dept. of Hematology, Germans Trias i Pujol Hospital, Badalona, Spain; Förderung: \*\*\*

## Weitere Forschungsprojekte

### **E-Rare-Verbund: Angeborene Neutropenien mit Mutationen im ELA2-GEN: Klinische Genotyp-Phänotyp Analyse**

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: BMBF, Projektträger im DLR

### **E-Rare-Verbund: Angeborene Neutropenien mit Mutationen im ELA2-GEN: Epigenetische Veränderungen zusätzlich zu ELANE-Mutationen**

■ Projektleitung: Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Projektträger im DLR

### **Die Analyse der Ursachen der Leukämieentstehung bei Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie und de novo AML's**

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebsstiftung

### **Severe Chronic Neutropenia International Registry**

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr. med.), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dale, David, University of Washington, Seattle, USA; Förderung: National Institute of Health (NIH), USA

**Mechanismen der STAT5-Hyperphosphorylierung, des darauffolgenden Abbaus des LEF-1 Proteins und deren Rolle für die leukämische Transformation bei Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie und de novo AML**

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

**Comparison of the hematopoietic differentiation of iPSC cells generated from CN and CyN patients carrying same ELANE mutations**

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH

**The role of LEF-1 transcription factor and its interaction partner HCLS1 in the inhibition of cellular senescence of leukemic cells**

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Welte, Karl (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

**Zuteilung von Rechenkottingent am HLRN: Sequence Search in Human Pedigrees with Familial Cancer Syndromes on Whole- and Exome Genome Scale**

■ Projektleitung: Welte, Karl (Prof. Dr. med.), Ünalán, Murat (Dr. med., PhD); Förderung: HLRN - Norddeutscher Verbund zur Förderung des Hoch- und Höchstleistungsrechnens

**Anschaffung von Chips für die Sequenzierung des menschlichen Genoms**

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD); Förderung: Benekids e.V.

**CHIP Sequenzierungsanalyse Genom-weiter genregulatorischer Effekte durch leukemogene Genmutationen bei Patienten mit schwerer angeborener Neutropenie**

■ Projektleitung: Ünalán, Murat (Dr. med.); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

**Deutsches Netzwerk und Beratungszentrum für Patienten mit dem Risiko für sekundäre Leukämien bei schweren angeborenen Neutropenien**

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

**Mechanisms of myeloid differentiation and leukemogenesis**

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD); Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH

**The role NAMPT-triggered deacetylation of LEF-1 and C/EBPα in myelopoiesis and leukemogenesis**

■ Projektleitung: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD); Förderung: DFG

**Originalpublikationen**

Boztug K., Järvinen P. M., Salzer E., Racek T., Mönch S., Garncarz W., Gertz E. M., Schäffer A. A., Antonopoulos A., Haslam S. M., Schieck L., Puchalka J., Diestelhorst J., Appaswamy G., Lescoeur B., Giambruno R., Bigenzahn J. W., Elling U., Pfeifer D., Conde C. D., Albert M. H., Welte K., Brandes G., Sherkat R., van der Werff Ten Bosch J., Rezaei N., Etzioni A., Bellanne-Chantelot C., Superti-Furga G., Penninger J. M., Bennett K. L., von Blume J., Dell A., Donadieu J., Klein C. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat.Genet.* 2014;46(9):1021-1027

Makaryan V., Rosenthal E. A., Bolyard A. A., Kelley M. L., Below J. E., Bamshad M. J., Bofferding K. M., Smith J. D., Buckingham K., Boxer L. A., Skokowa J., Welte K., Nickerson D. A., Jarvik G. P., Dale D. C., UW Center for Mendelian Genomics. TCIRG1-associated congenital neutropenia. *Hum.Mutat.* 2014;35(7):824-827

Skokowa J., Steinemann D., Katsman-Kuipers J. E., Zeidler C., Klimenkova O., Klimiankou M., Unalan M., Kandabarau S., Makaryan V., Beekman R., Behrens K., Stocking C., Obenauer J., Schnittger S., Kohlmann A., Valkhof M. G., Hoogenboezem R., Göhring G., Reinhardt D., Schlegelberger B., Stanulla M., Vandenbergh P., Donadieu J., Zwaan C. M., Touw I. P., van den Heuvel-Eibrink M. M., Dale D. C., Welte K. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood* 2014;123(14):2229-2237

Thakur B. K., Zhang H., Becker A., Matei I., Huang Y., Costa-Silva B., Zheng Y., Hoshino A., Brazier H., Xiang J., Williams C., Rodriguez-Barrueco R., Silva J. M., Zhang W., Hearn S., Elemento O., Paknejad N., Manova-Todorova K., Welte K., Bromberg J., Peinado H., Lyden D. Double-stranded DNA in exosomes: a novel biomarker in cancer

detection. Cell Res. 2014;24(6):766-769

Welte K. G-CSF: filgrastim, lenograstim and biosimilars. Expert Opin.Biol.Ther. 2014;14(7):983-993

Zeidler C., Grote U. A., Nickel A., Brand B., Carlsson G., Cortesao E., Dufour C., Duhem C., Notheis G., Papadaki H. A., Tamary H., Tjonnfjord G. E., Tucci F., Van Droogenbroeck J., Vermylen C., Voglova J., Xicoy B., Welte K. Outcome and management of pregnancies in severe chronic neutropenia patients by the European Branch of the Severe Chronic Neutropenia International Registry. Haematologica 2014;99(8):1395-1402

### Abstracts

2014 wurden 15 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Klimenkova, Olga (PhD M.Sc. Immunology): Mechanisms of disturbed G-CSF-triggered granulopoiesis in CN patients downstream of ELANE and HAX1 mutations.

### Auszeichnungen

Julia Skokowa (Prof. Dr. med., PhD): wurde auf die W3 Professur "Translationale Onkologie" der Universität Tübingen berufen und hat den Ruf angenommen

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Welte, Karl (Prof. Dr. med.): Mitglied des Hochschulrates der MHH; Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Jose Carreras Leukämie Stiftung; Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina.

Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD): Editorial Board Mitglied von Blood Journal; Reviewer Nature Medicine und Blood.

## Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

### ■ Direktor: Prof. Dr. Philipp Beerbaum

Tel.: 0511/532-6751 • E-Mail: handke.gabriela@mh-hannover.de • kinderkardiologie.mh-hannover.de/

- Keywords: Arterial hypertension, aortic pulse wave velocity, magnetic resonance imaging, ultrasound, computer-fluid-dynamics modelling, aortic stiffness, pulmonary arterial hypertension, vascular biology, sepsis, inflammation, congenital heart defects, congenital cardiovascular surgery, cardiac output, cardiac shunt, gender, developmental biology, competence network, right ventricular outflow tract, filtration, infusion, developmental biology, embryology, extra-corporal membrane oxygenation, competence network congenital heart disease

### Forschungsprofil

Die Abteilung ist wissenschaftlich in mehreren Feldern aktiv, mit folgenden Hauptthemen:

#### KARDIOLOGIE

1. Kardiovaskuläre Bildgebung (inklusive Computer Fluid Dynamics Modelling) bei strukturellen Herzerkrankungen und angeborenen Herzfehlern (AG Prof. Beerbaum, Kooperation Dr. Horke [HTTG])
2. Aortale Steifness bei arteriellem Hypertonus (AG Prof. Beerbaum, Kooperationen Prof. Phil Chowienczyk, Pharmacology, sowie Prof. Tobias Schaeffter, Imaging Sciences & Biomedical Engineering, King's College London)
3. Linksventrikuläre Kinetik mittels spatio-temporalen Tensor Dekomposition eines polyaffinen Bewegungsmodells zur populationspezifischen Analyse der LV-Dynamik (Kooperation Kristin McLeod, Xavier Pennec und Maxime Sermesant, INRIA-Sophia Antipolis, France)
4. Klinische genderspezifische Outcomeforschung im Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (AG Prof. Beerbaum, Kooperationen mit PD Dr. Böthig, Dr. Horke und PD Dr. Sarikouch [HTTG])
5. Outcomestudien bei chirurgisch therapierten angeborenen Herzfehlern: Funktion tissue-engineerter Homografts („mitwachsende Herzklappen“; AG PD Dr. med. Böthig, Kooperationen mit Dr. Horke und PD Dr. Sarikouch [HTTG])
6. Indikationsstellung zur und Verlaufuntersuchungen nach kardiochirurgischer Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (AG PD Dr. med. Böthig, Kooperationen mit Dr. Horke und PD Dr. Sarikouch [HTTG])
7. Qualitätssicherung in kongenitaler Herzchirurgie und Kinderintensivmedizin: Erfassungsmetrik, Analysestrategien, Methodenentwicklung (AG PD Dr. Böthig, Kooperation Dr. Horke [HTTG])
8. Biologie der pulmonalarteriellen Hypertension in Grundlagenforschung und translationaler klinisch-pädiatrischer Forschung (AG Prof. Hansmann)

#### PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN

1. Entwicklung neuer Methoden der extrakorporalen Membranoxygenierung bei Neugeborenen (AG Dr. Köditz und Dr. Florian Schmidt, Kooperation mit Dr. Horke [HTTG] und Dr. Optenhöfel [HTTG])
2. Wach-ECMO bei pädiatrischen Herz-/Lungenversagen (AG Dr. Schmidt und Köditz, Kooperationen Dr. Horke [HTTG], Dr. Optenhöfel [HTTG], Dr. Schwerk [PAP])
3. Entwicklung neuer Methoden des nicht-invasiven Monitorings von Herzzeitvolumina und Shunts in der pädiatrischen Intensivmedizin (AG Dr. Böhne, Kooperation mit Dr. Horke [HTTG])
4. Partikeltoxizität in der pädiatrisch-intensivistischen Infusionstherapie (AG Dr. Jack)
5. Sepsisforschung in der pädiatrischen Intensivmedizin (AG Dr. Sasse)
6. Rolle der intraabdominellen Hypertension und des intraabdominellen Kompartmentsyndroms in der pädiatrischen Intensivmedizin (AG Dr. Kaussen, Kooperation Dr. Horke [HTTG], Prof. Beerbaum, Dr. Sasse)
7. Erworbenes vWJS bei pädiatrischen Patienten an extrakorporalen Unterstützungsverfahren und angeborenen

Herzfehlern (AG Dr. Jack, Kooperation Frau Dr. Wieland [PAO] und Dr. Ingvild Bürschmann [Herzzentrum NRW Bad Oeynhausen; Abteilung Hämatologie])

8. Entwicklung eines Echtzeit-Risiko-Scores basierend auf einem elektronischem PDM-System für pädiatrische Intensivpatienten (AG Dr. Jack und Köditz; Kooperationen Prof. Beerbaum und Dr. Sasse, Prof. Haux [TU Braunschweig], Prof. Marscholke [MHH und TU Braunschweig])

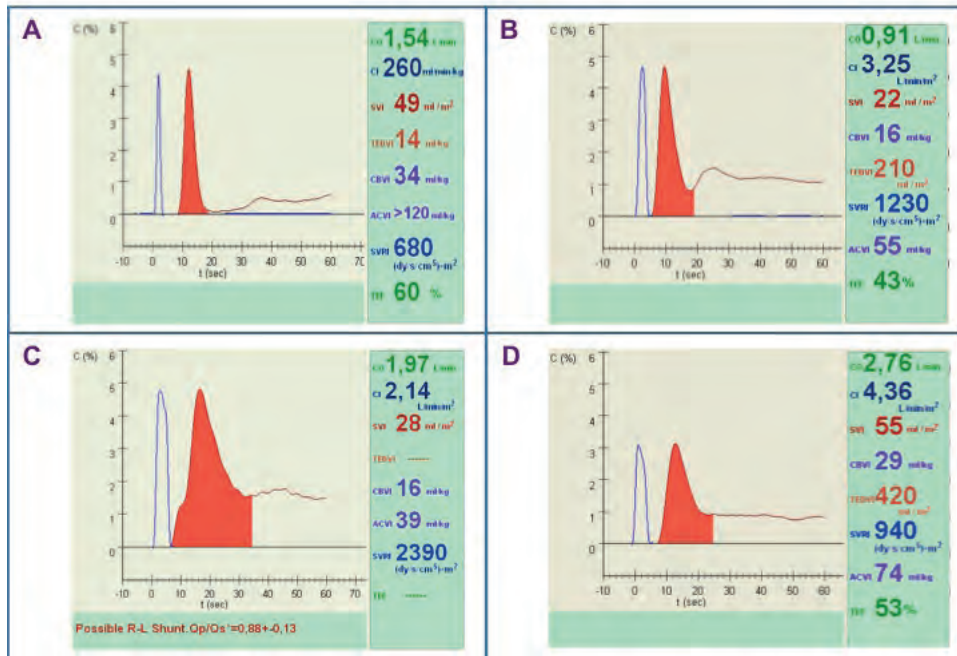
## Forschungsprojekte

### **Ultraschalldilution zur Bestimmung des Herzzeitvolumens und kardialer Shunts in der Pädiatrischen Intensivmedizin**

Nahezu jedes intensivmedizinisch relevante Krankheitsbild geht mit Perfusionsproblemen von Endorganen einher. Diagnostik und Therapie von instabilen Kreislaufverhältnissen stellen eine zentrale Herausforderung bei kritisch kranken Patienten dar. Das Monitoring umfasst neben der klinischen Beurteilung zahlreiche laborchemische und apparative Parameter. Ziel aller Überwachungsmethoden ist es, das Herzzeitvolumen (HZV) und die Organperfusion zu beurteilen. Das HZV ist dabei dasjenige Blutvolumen, welches pro Zeiteinheit vom Herzen in den Blutkreislauf gepumpt wird. Ein adäquates, der klinischen Situation angemessenes HZV ist eine unabdingbare Voraussetzung für die adäquate Sauerstoffversorgung und Organfunktion. Ein zu niedriges HZV geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Daher ist ein zuverlässiges HZV-Monitoring die Voraussetzung für eine erfolgreiche hämodynamische Therapie eines kritisch kranken Patienten. Bereits 1870 beschrieb Fick eine Methode, bei der zur HZV-Bestimmung der systemische Sauerstoffverbrauch als Indikator verwendet wird. Das Indikator-Verdünnungsprinzip ist in vielfachen Variationen auch heute noch als Goldstandard der HZV-Messung etabliert, beispielsweise als transkardiopulmonale Thermodilution in der Erwachsenen-Intensivmedizin. Diese und verwandte Techniken sind jedoch zu invasiv und größenungeeignet für kleine Kinder und Säuglinge.

In jüngerer Zeit ist mit der Ultraschalldilutionstechnik (UDT) eine neuartige Methode für die HZV-Messung verfügbar geworden. Sie ist für den Kinderintensivbereich hochinteressant, weil die UDT bereits vorhandene zentralvenöse und arterielle Katheter zum HZV-Monitoring nutzen kann, unabhängig von deren jeweiliger Größe oder Position im Kreislauf. Die Methode beruht auf der relativen Unterschiedlichkeit der Ultraschallausbreitungsgeschwindigkeit zwischen Blut (normal 1560-1585 m/sec) und physiologischer NaCl 0,9%-Lösung (1533 m/sec) als Indikatorlösung. Nach zentralvenöser NaCl 0,9%-Injektion verringert sich nach Lungenpassage auf der arteriellen Seite die Ultraschallgeschwindigkeit. Dies erlaubt eine HZV-Berechnung nach dem bekannten Stewart-Hamilton-Prinzip.

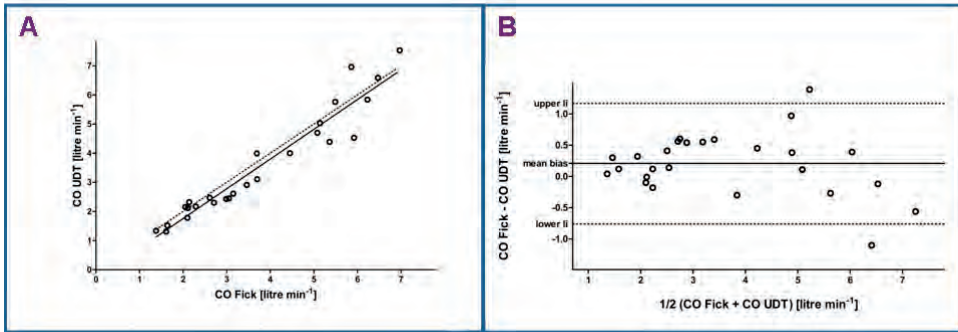
Wir evaluierten systematisch die Praktikabilität, Genauigkeit und Präzision der UDT in verschiedenen pädiatrisch-intensivmedizinischen Konstellationen. Zunächst wurden jedoch in-vitro in einem extrakorporalen Kreislaufmodell die Übereinstimmung der HZV-Messwerte gegen einen Fluss-Sensor als Referenzmethode validiert. In mehreren Versuchsreihen wurden im neonatalen wie pädiatrischen HZV-Modell Blutflussraten von 150-2500 ml/min simuliert.



**Abb. 1:** Unterschiedliche Morphologien von Ultraschaldilutionskurven. In blau ist jeweils die Injektionskurve gezeigt, in rot die Dilutionskurve. 1a) Extrakorporaler Kreislaufs. Im Vergleich zur Dilutionskurve in 1b) findet sich durch die fehlende Rezirkulation des Indikators keine Rezirkulationskurve. 1b) Normale Morphologie einer Dilutionskurve eines Patienten ohne Shunt. Durch die Rezirkulation des Indikators lässt sich am Detektionsort eine zweite Kurve im Anschluss an die primäre Dilutionskurve nachweisen. 1c) Rechts-Links-Shunt. Der Indikator erscheint aufgrund des Rechts-Links-Shunt früher und verursacht im aufsteigenden Schenkel der Dilutionskurve eine Stufenbildung. 1d) Links-Rechts-Shunt. Durch die frühzeitig einfallende Rezirkulation noch im absteigenden Schenkel der Dilutionskurve bei diesem Patient mit hämodynamisch relevantem offenem Ductus arteriosus mit Links-Rechts-Shunt ist die Rezirkulationskurve verstrichen.

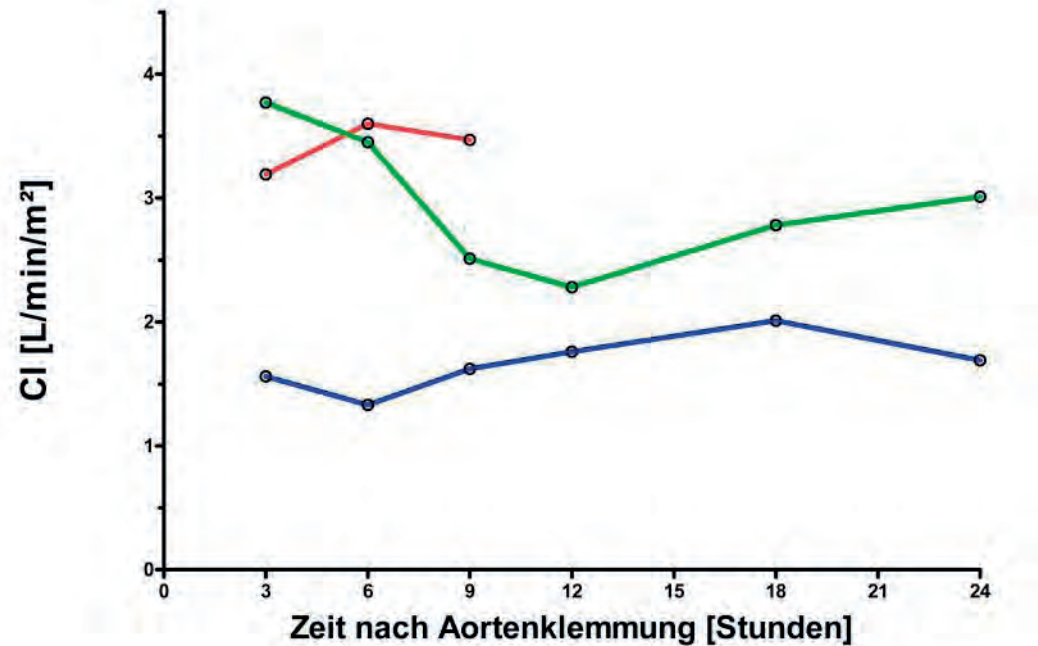
Abbildung 1-A zeigt eine typische UDT-Dilutionskurve im extrakorporalen Kreislaufmodell.





**Abb. 2:** Streudiagramm und Bland-Altman Diagramm 2a) Streudiagramm gepaarter Messwerte für das HVZ mittels Fick-Prinzip (COFick) und UDT(COUDT). Durchgängige Linie: Regressionsgerade, gestrichelte Linie: Identitätslinie. Korrelationskoeffizient  $r=0,96$  ( $p<0,05$ ). 2b) Bland-Altman Diagramm mit einem geringen Bias von 0,26 L/min (durchgehende Linie) bei Übereinstimmungsgrenzen von -0,66 und 1,19 L/min (gestrichelte Linien). (Abbildungen aus Boehne M et al., Br J Anaesth. 2014)

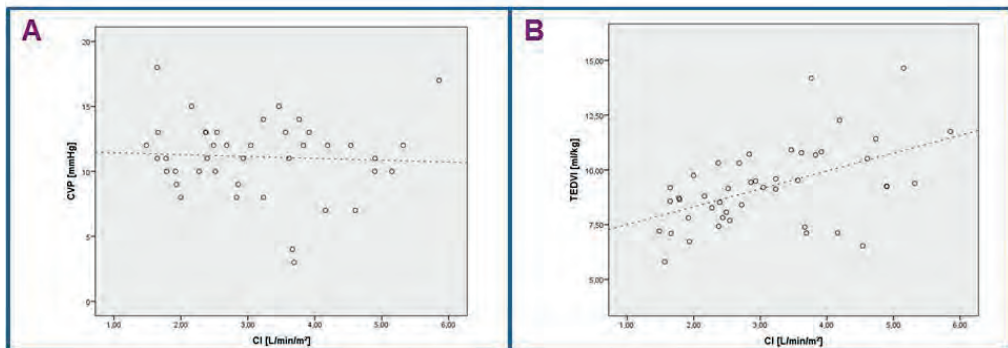
Die vergleichenden Messungen zeigten eine exzellente Korrelation und gutes Agreement beider Methoden. Entsprechendes konnte durch unsere AG auch für den Vergleich zwischen UDT und der klinisch etablierten transkardiopulmonalen Thermodilution in-vivo nachgewiesen werden. Im Tiermodell wurden in Kooperation mit der Kinderanästhesie (Robert Sümpelmann) gepaarte HVZ-Messungen mittels UDT und der Referenzmethode an beatmeten



**Abb. 3:** Exemplarische Verläufe des Herzindex (CI) bei drei Säuglingen nach Verschluss eines Ventrikelseptumdefekts Der erste Patient (rote Kurve) weist einen Herzindex (HI)  $>3$  L/min/m<sup>2</sup> für die ersten Messwerte auf und konnte nach 9 Stunden extubiert werden. Der zweite Patient zeigt in seinem Verlauf ausgehend von einem hohen HI ein typisches Nadir des HI ca. 9 bis 12 Stunden nach Ende der Aortenklammung. Mit einem Herzindex  $<2$  L/min/m<sup>2</sup> befindet sich der dritte Patient (blau) postoperativ kontinuierlich in einen Low-Cardiac-Output-Syndrom.

und narkotisierten Ferkeln durchgeführt. Hierbei erfüllte die UDT die Gleichwertigkeitskriterien bei Normovolämie und isovolumetrischer Hämodilution.

Anschließend wurde die UDT im pädiatrischen Herzkatheterlabor mit der invasiven Oximetrie nach dem Fickschen Prinzip verglichen. Eingeschlossen wurden 26 Kinder zwischen 8 Monaten und 17 Jahren (6-74 kg) mit seriellem Kreislauf ohne Shunts, die einen diagnostischen oder interventionellen Herzkatheter benötigten. Das HZV wurde nach dem Fick-Prinzip und direkt anschließend mit der UDT bestimmt (Dilutionskurve siehe Abbildung 1-B), wobei für die UDT eine hohe Reproduzierbarkeit und ein gutes Agreement mit der invasiven Oximetrie gezeigt werden konnte (Abbildung 2).



**Abb. 4:** Streudiagramm für den Herzindex (HI) im Vergleich zum zentralen Venendruck (CVP) bzw. zum indizierten totalen end-diastolischen Volumen (TEDVI) Streudiagramm für gepaarte Messwerte des HI (=CI = HZV) im Vergleich mit dem zentralen Venendruck (CVP) (4a) und dem auf das Körpergewicht indizierten totalen end-diastolischen Volumen (TEDVI) (4b). Zwischen HI und CVP läßt sich keine Korrelation nachweisen ( $r= 0,16$ ;  $P=0,29$ ). B), indes aber für den Herzindex (CI) und TEDVI ( $r= 0,81$ ;  $P< 0,05$ ).

Auf der Kinderintensivstation bestimmten wir an 56 Kindern (3- 66 kg) das HZV nach Operation eines angeborenen Herzfehlers in festgelegten zeitlichen Intervallen bis zur Extubation resp. bis max. 24 Stunden postoperativ. Exemplarisch sind in Abbildung 3 die unterschiedlichen Verläufe dreier Patienten nach Verschluss eines Ventrikelseptumdefekts dargestellt.

Neben dem HZV erlaubt die UDT zudem die Quantifikation statischer Volumenparametern wie das zentrale ("central") Blutvolumen (CBV) und das totale end-diastolische Volumen (TEDV). Das CBV beinhaltet das intrathorakale Blutvolumen in den Herzkammern, der Lunge und den großen thorakalen Gefäßen, das TEDV ist die Summe der end-diastolischen Volumina der Vorhöfe und Ventrikel. An der obigen Kohorte wurden nach kardiochirurgischem Eingriff die indizierten statischen Volumenparameter und der zentrale Venendruck (ZVD) mittels Regressionsanalyse mit dem HZV verglichen. Es fand sich eine gute Korrelation zwischen dem HZV und dem indizierten CBV ( $r= 0,68$ ;  $P< 0,05$ ) wie auch zwischen Herzindex und indiziertem TEDV ( $r= 0,81$ ;  $P< 0,05$ ; siehe Abbildung 4-B) gezeigt werden. Für den ZVD ergab sich keine Korrelation zum HZV ( $r= 0,16$ ;  $P=0,29$ ; siehe Abbildung 4-A).

Die indizierten Volumenparameter CBV und TEDV scheinen nach kardiochirurgischen Eingriffen dem ZVD überlegen zu sein, zumindest in der Korrelation mit dem HZV.

Anhand der zeitlichen und kinetischen Variationen der Dilutionskurve ist es ferner möglich, Shunts zwischen System- und Pulmonalkreislauf zu quantifizieren. Abbildung 1-C zeigt eine typische Morphologie der Dilutionskurve bei Vorliegen eines Rechts-Links-Shunt (RLS), Abb. 1-D bei einem Links-Rechts-Shunt (LRS). Im pädiatrischen Herzkatheterlabor wurden die diagnostische Genauigkeit der UDT für die Detektion eines RLS prospektiv überprüft. In 16 Kindern mit bekanntem RLS konnte dieser im Vergleich zu 26 Kontrollen ohne Shunt sicher detektiert werden. Eine verkürzte Erscheinungszeit des Indikators sowie ein vermindertes indiziertes CBV stellten sich als Charakteristika des RLS heraus. Zukünftig könnte die UDT bei Vorliegen einer unklaren Hypoxämie auf der Intensivstation in der Differentialdiagnose zwischen einem zugrundeliegendem kardialen RLS oder einer primär pulmonalen Pathologie eingesetzt werden. Darüber hinaus sind auch Einsatzmöglichkeiten bei angeborenen Herzfehlern, so z.B. bei Patienten mit einer fenestrierten Fontan-Zirkulation möglich. Wiederholte Quantifizierungen der Shuntfraktion im Verlauf könnten zur Optimierung der hämodynamischen und respiratorischen Therapie beitragen. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine zielgerichtete Optimierung des Volumenstatus nach HZV-Bedarf die postoperative Morbidität der Patienten in der Erwachsenenintensivmedizin verringerte. Aufgrund der bislang fehlenden Überwachungsmöglichkeit für das HZV liegen hierzu keine Untersuchungen im Kindesalter vor. Auch gibt es insbesondere hinsichtlich der Validität der Indikator-dilutionsmethoden zur Bestimmung des HZV bei Patienten mit Klappeninsuffizienzen diskrepante Studienergebnisse. Hier bietet die kardiale MRT als Referenzmethode die Möglichkeit, das HZV in einem mehrstufigen Modell einer Klappeninsuffizienz unter Veränderungen der Hämodynamik vergleichend zu bestimmen.

■ Projektleitung: Böhne, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Bertram, Harald (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med., HTTG), Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.), Sasse, Michael (Dr. med.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V., MHH

### Weitere Forschungsprojekte

#### **PPARgamma-Regulation bei Pulmonalvaskulären Erkrankungen - Vorteilhafte Wirkung auf pulmonal-arterielle glatte Muskelzellen**

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Professor Dr. Philipp Beerbaum; Professor Dr. Thomas Illig; Professor Dr. Ulrich Kintscher; Professor Dr. Andreas Schmiedl; Professor Dr. Karl Welte; Förderung: DFG

#### **Aufbau eines interdisziplinären Zentrums für Pulmonale Hypertonie im Kindesalter**

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Stiftung KinderHerz Deutschland gGmbH

#### **Neue zelluläre und azelluläre Biomarker bei Patienten mit Pulmonalarterieller Hypertonie (PAH; „Lungenhochdruck“)**

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Murthy, Shashi PhD (Northeastern University), Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: LOM PAK/PAI

#### **In vivo Studien zur Pulmonalarteriellen Hypertonie und Rechtsventrikulären Dysfunktion**

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schmiedl, Andreas (Prof. Dr. Dr.), Jonigk, Danny (PD Dr. med.); Förderung: LOM PAK/PAI

#### **Neue Signalwege und transgene Tiermodelle der PAH und Rechtsventrikulären Dysfunktion**

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM PAK/PAI

### **Nationale und International Vernetzung PVD/RVD**

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Apitz, Christian (PD Dr. med.), Kinderherzzentrum Gießen, et al.; Förderung: Stiftung KinderHerz Deutschland gGmbH

### **Status von Patienten mit angeborenen Herzfehlern in Deutschland- Auswertung von Versorgungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen**

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr. med D. M.Sc.); Kooperationspartner: Horke, Alexander (Dr. med.), MHH, HTTG; Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.), MHH, PAK/PAI; Förderung: LOM PAK/PAI

### **Evaluation der Ultraschalldilutionsmethode zur HZV-Bestimmung bei herzkranken Kindern**

■ Projektleitung: Böhne, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Bertram, Harald (PD Dr. med.), MHH, PAK/PAI; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V., Düsseldorf

### **Prospektive, randomisierte Studie zur Wirksamkeit der In-line Filtration bei kritische kranken Kindern**

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Jack, Thomas (Dr. med.), MHH, PAK/PAI; Böhne, Martin (Dr. med.), MHH, PAK/PAI; Förderung: Industrie

### **Sicherheit in der Infusionstherapie**

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr. med.); Kooperationspartner: Jack, Thomas (Dr. med.), MHH, PAK/PAI; Böhne, Martin (Dr. med.), MHH, PAK/PAI; Schröder, Frank (Apotheker für Klinische Pharmazie, Zentrum für Kompatibilitätsforschung, Klinikum Bremen Mitte; Förderung: Industrie

### **Langzeitverhalten unterschiedlicher Conduits im rechtsventrikulären Ausflußtrakt**

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr. med D. M.Sc.); Kooperationspartner: Sandica, Eugen (Dr. med.), Herzzentrum NRW Bad Oeynhausen; Doll, Nicolas (Prof. Dr. med.), Sana-Klinik Stuttgart; Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Universitatea de Stat de Medicina si Farmacie „Nicolae Testemitanu“, Republic of Moldova; Krämer, (Prof. Dr. med.), Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel; Loukanov, Tsvetomir (Prof. Dr. med.), Universität Heidelberg; Cesnjevar, Anton (Prof. Dr. med.), Universität Erlangen; (Mammen CherianKotturatu, (Prof. Dr. med.), Chennai Lifeline Frontier Hospital, Indien; Förderung: LOM PAK/PAI

### **ESPOIR (European Clinical Study for the Application of Regenerative Heart Valves)**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med., Dr. h.c.); Kooperationspartner: Haverich, Axel (Prof. Dr. med., Dr. h.c.), MHH; Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Universitatea de Stat de Medicina si Farmacie „Nicolae Testemitanu“, Republic of Moldova; Meyns, Bart (Prof. Dr. med.), Academisch Ziekenhuis Leiden, Netherlands; Meyns, Bart (Prof. Dr. med.), Tsang, Victor (Prof. Dr. med.), Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, United Kingdom; Stellin Giovanni (Prof. Dr. med.), Università degli studi di Padova, Italy; Vouhé, Pascal (Prof. Dr. med.), Université Paris Descartes, France; Padalino, Massimo (Dr. med.), Azienda Ospedaliera di Padova, Italy; Prêtre, René, (Prof. Dr. med.) Universität Zürich, Switzerland; Harder, Michael (Dr. med.), Corlife, Hannover; Börgel, Martin, Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation gGmbH, Hannover; Jashari, F. Ramadan (M.D., FETCS), European Homograft Bank, International Association, Belgium; Hoppe, Nils (Prof. Dr. iur.), Gottfried Wilhelm Leibniz Universität, Hannover; Meyns, Bart (Prof. Dr. med.), University Hospital Gasthuisberg Leuven, Belgium; Förderung: EU

### **ARISE (Aortic Valve Replacement using Individualised Regenerative allografts: Bridging the Therapeutic Gap)**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med., Dr. h.c.); Kooperationspartner: Haverich, Axel (Prof. Dr. med., Dr. h.c.), MHH; Corlife, Harder, Michael (Dr.), Pepper, John (Prof. Dr.), Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, United Kingdom; Pomar, José Luis (Prof.), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer, Spain; Hazekamp, Mark (Prof. Dr.), Klautz, J. (Prof.), Leids Universitair Medisch Centrum, Netherlands; Stellin, Giovanni (Prof. Dr. med.)

Università degli Studi di Padova, Italy; Padalino, Massimo (Dr.), Azienda Ospedaliera di Padova, Italy; Meyns, Bart (Prof. Dr. med.), Katholieke Universiteit Leuven, Belgium; Hoppe, Nils (Prof. Dr. iur.), Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover; Förderung: EU

**LEONARDO- Klinische Evaluation einer nahtlosen Anastomosenkupplung „corVCD“ bei einem kompletten Aortenbogensersatz**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med D. M.Sc.); Kooperationspartner: Dr. Harder, Corlife oHG; Förderung: LOM

**Leben mit einer Herzklappenprothese im rechtsventrikulären Ausflusstrakt: Erkenntnisse unter Verwendung des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler**

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr. med D. M.Sc.); Kooperationspartner: Bauer, Ulrike (Dr. med.), Kompetenznetz Angeborene Herzfehler, Nationales Register Angeborene Herzfehler; Förderung: LOM

**pedAKS-Studie: Prospektive Beobachtungsstudie zur Optimierung der Diagnostik eines pathologisch erhöhten intra-abdominellen Druckes (IAD) bei kritisch kranken Kindern**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.), MHH, PAK/PAI; Sasse, Michael (Dr.), MHH, PAK/PAI, Horke, Alexander (Dr.), MHH, HTTG.; Förderung: MHH (Programm Junge Akademie)

**Intra-abdominelle Hypertonie (IAH) und Abdominelles Kompartmentsyndrom (AKS) bei kritisch kranken Kindern unter und nach extrakorporaler Zirkulation (HLM, ECMO etc.)**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Horke, Alexander (Dr.), MHH, HTTG. Köditz, Harald (Dr.), MHH, PAK/PAI. Schmidt, Florian (Dr.); Förderung: MHH (Programm Junge Akademie)

**Einfluss von IAH und AKS auf das Outcome nach Organ-Transplantationen - Entwicklung und Evaluation risiko-minimierender Diagnostik- und Interventions-Algorithmen**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Jack, Thomas (Dr. med.), MHH, PAK/PAI; Böhne, Martin (Dr. med.), MHH, PAK/PAI; Förderung: MHH (Programm Junge Akademie)

**Evaluation und Validierung eines intra-gastralen Druckmonitors zur kontinuierlichen Überwachung des intra-abdominellen Druckes bei kritisch kranken Kindern und Jugendlichen**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.), MHH, PAK/PAI; Sasse, Michael (Dr.), MHH, PAK/PAI, Horke, Alexander (Dr.), MHH, HTTG; Förderung: MHH (Programm Junge Akademie)

**Evaluation und Validierung der dynamischen Gewebep erfusionsmessung als non-invasives Instrument zur Abschätzung der Mikrozirkulation bei kritisch kranken Kindern**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Köditz, Harald (Dr.), MHH, PAK/PAI; Böhne, Martin (Dr.), MHH, PAK/PAI; Förderung: MHH (Programm Junge Akademie)

**Evaluation und Identifikation von Biomarkern zur Früherkennung okkultter Ischämie- und/oder Reperfusionssyndrome bei kritisch kranken Kindern**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Hansmann, Georg (Prof. Dr.), MHH, PAK/PAI; Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.), MHH, PAK/PAI; Sasse, Michael (Dr.), MHH, PAK/PAI; Horke, Alexander (Dr.), MHH, HTTG; Förderung: MHH (Programm Junge Akademie)

**Wertigkeit des intra-abdominellen Druckes als Prognose-Parameter des kurz- und mittelfristigen Outcomes nach operativem Verschluss angeborener Bauchwanddefekte**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Kübler, Joachim (Dr.), MHH-Kinderchirurgie; Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr.), MHH, Päd. Pneumologie; Förderung: LOM PAK/PAI

**Entwicklung alters-, gewichts- und geschlechtsadaptierter Perzentilen zur Beschreibung grenzwertiger abdomineller Perfusionsdrücke und renaler Filtrationsgradienten bei kritisch kranken Kindern mit erhöhtem intra-abdominalem Druck**

■ Projektleitung: Kausen, Torsten (Dr. med.); Kooperationspartner: Sasse, Michael (Dr.), MHH, PAK/PAI; Jack, Thomas (Dr.), MHH, PAK/PAI; Horke, Alexander (Dr.), MHH, HTTG; Förderung: MHH (Programm Junge Akademie)

**„Wach-ECMO“ als Therapiekonzept bei pädiatrischen Patienten im kardiopulmonalen Versagen.**

■ Projektleitung: Schmidt, Florian (Dr.), MHH, PAK/PAI; Köditz, Harald (Dr.), MHH, PAK/PAI; Horke, Alexander (Dr.), MHH, HTTG; Kooperationspartner: Horke, Alexander (Dr.), MHH, HTTG. Kühn, Christian (PD Dr.), MHH, HTTG; Optenhöfel, Jörg, MHH, HTTG; Schwert, Nicolaus (Dr.), MHH, Päd. Pneumologie; Förderung: LOM PAK/PAI

**Deutschlandweite Etablierung eines Myokardisregisters für Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr.**

■ Projektleitung: Schmidt, Florian (Dr.), MHH, PAK/PAI; Jack, Thomas (Dr.), MHH, PAK/PAI; Kooperationspartner: Kinderkardiologische Zentren Deutschlands; Förderung: Kompetenznetz Angeborene Herzfehler (Berlin), Deutsche Herzstiftung (Essen).

**Characterization of YAP1, the nuclear target of Hippo signaling, as new regulator of nuclear-encoded mitochondrial gene expression and metabolism in cardiomyocytes**

■ Projektleitung: von Gise, Alexander (Dr. med.); Kooperationspartner: Pu, William T, (Prof.), Department of Cardiology, Boston Children's Hospital, Boston, USA, Latini, Alexandra (PhD), Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo Florianópolis, Brasil; Förderung: HiLF, MHH, LOM, private Spenden (AvG); BCH: NIH HL095712 (WTP)

**Assessment of mesenchymal contributions from fetal and adult pulmonary mesothelium to lung development, homeostasis, and fibrosis**

■ Projektleitung: von Gise, Alexander (Dr. med); Kooperationspartner: Pu, William T, (Prof.), Department of Cardiology Boston Children's Hospital, Boston, USA; Förderung: MHH: LOM (AvG); BCH: NIH HL100401 (WTP)

**Spatio-Temporal Tensor Decomposition of a Polyaffine Motion Model for a Better Analysis of Pathological Left Ventricular Dynamics - Normals versus tetralogy of Fallot post-repair**

■ Projektleitung: McLeod, Kristin (PhD), Cardiac Modelling department of Simula Research Laboratory, Norway, the Centre for Cardiological Innovation (CCI), Norway and the Asclepios Research Group, INRIA, Sophia Antipolis, France; Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pennec, Xavier (PhD); Sermesant, Maxime (PhD), Asclepios Research Group, INRIA, Sophia Antipolis, France; Förderung: Care4Me ITEA2 project and the MD Paedegree European project ICT-2011.5.2 grant no. 600932

**Discriminant and Intuitive Population-Based Cardiac Motion Analysis via Sparsity Constrained Tensor Decomposition**

■ Projektleitung: McLeod, Kristin (PhD), Cardiac Modelling department of Simula Research Laboratory, Norway, the Centre for Cardiological Innovation (CCI), Norway and the Asclepios Research Group, INRIA, Sophia Antipolis, France; Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pennec, Xavier (PhD); Sermesant, Maxime (PhD), Asclepios Research Group, INRIA, Sophia Antipolis, France; Förderung: Care4Me ITEA2 project and the MD Paedegree European project ICT-2011.5.2 grant no. 600932

**Entwicklung eines prädiktives Modell für Auftreten von SIRS/Sepsis auf der Intensivstation**

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.), MHH, PAK/PAI; Jack, Thomas (Dr.), MHH, PAK/PAI; Kooperationspartner: Helmholtz Institut für Infektionsforschung; Studienzentrum Hannover; Förderung: Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, LOM

### Entwicklung eines real-time Risk-scores für pädiatrische Intensivpatienten

■ Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.), MHH, PAK/PAI; Köditz, Harald (Dr.), MHH; PAK/PAI, Sasse, Michael (Dr.), MHH; PAK/PAI; Beerbaum, Philipp (Prof.Dr.), MHH, PAK/PAI; Marscholke, Michael (Prof. Dr. Dr.), MHH; Med. Informatik; Haux, Reinhold (Prof. Dr.), TU-Braunschweig, Institut für Med. Informatik; Kohlmann, Martin (Dr.), TU-Braunschweig, Institut für Med. Informatik; Kooperationspartner: Reichartz, Peter L. TU Braunschweig, Institut für Medizininformatik; Förderung: LOM

### Erworbenes vWJS bei pädiatrischen Patienten an extrakorporalen Unterstützungsverfahren

■ Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.), MHH, PAK/PAI; Schmidt, Florian (Dr.), MHH, PAK/PAI; Köditz, Harald (Dr.), MHH, PAK/PAI; Wieland, Yvonne (Dr.), MHH, PAK/PAI; Förderung: LOM PAK/PAI

### Erworbenes vWJS bei Patienten mit Patienten congenitalen Vitien

■ Projektleitung: Wieland, Yvonne (Dr.), MHH,PAK/PAI; Jack, Thomas (Dr.), MHH, PAK/PAI; Birschmann, Ingvild (Dr. med., Dr. rer. nat., Dipl.-Chemiker), Herz-und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin; Kooperationspartner: Herzzentrum NW Bad Oeynhausen; Abteilung Hämatologie; Förderung: LOM PAK/PAI

### Originalpublikationen

Bertoglio C, Barber D, Gaddum N, Valverde I, Rutten M, Beerbaum P, Moireau P, Hose R, Gerbeau JF Identification of artery wall stiffness: in vitro validation and in vivo results of a data assimilation procedure applied to a 3D fluid-structure interaction model. *J Biomech* 2014;47(5):1027-1034

Bobylev D, Ono M, Neumann A, Bertram H, Horke A Surgical repair of aortoventricular tunnel connected to the apex of the right ventricle in a neonate. *Ann Thorac Surg* 2014;97(4):1433-1436

Körperich H, Barth P, Gieseke J, Müller K, Burchert W, Esdorn H, Kececioglu D, Beerbaum P, Laser KT Impact of respiration on stroke volumes in paediatric controls and in patients after Fontan procedure assessed by MR real-time phase-velocity mapping. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(2):198-209

Lin Z, von Gise A, Zhou P, Gu F, Ma Q, Jiang J, Yau AL, Buck JN, Gouin KA, van Gorp PR, Zhou B, Chen J, Seidman JG, Wang DZ, Pu WT Cardiac-specific YAP activation improves cardiac function and survival in an experimental murine MI model. *Circ Res* 2014;115(3):354-363

Lin Z, Zhou P, von Gise A, Gu F, Ma Q, Chen J, Guo H, van Gorp PR, Wang DZ, Pu WT Pi3kcb Links Hippo-YAP and PI3K-AKT Signaling Pathways to Promote Cardiomyocyte Proliferation and Survival. *Circ Res* 2015;116(1):35-45

Miller S, Jungheim M, Schwemmler C, Schoof S, Ptok M Belastungs-induzierte laryngeale Obstruktion in Abgrenzung zum Asthma bronchiale. *Laryngorhinootologie* 2014;93(10):677-681

Sallmon H, Barikbin P, Koehne P, von Gise A, Hansmann G Platelet-rich plasma for the treatment of patent ductus arteriosus: not quite ready for prime time. *Cardiol Young* 2015;25(1):139-140

Tudorache I, Sommer W, Kühn C, Wiesner O, Hadem J, Fühner T, Ius F, Avsar M, Schwerk N, Böthig D, Gottlieb J, Welte T, Bara C,

Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G Lung Transplantation for Severe Pulmonary Hypertension-Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postoperative Left Ventricular Remodelling. *Transplantation* 2015;99(2):451-458

Vitali Sally H, Hansmann Georg, Rose Chase, Fernandez-Gonzalez Angeles, Scheid Annette, Mitsialis SAlex, Kourembanas Stella. The Sugen 5416/hypoxia mouse model of pulmonary hypertension revisited: long-term follow-up. *Pulm Circ* 2014;4(4):619-629

Zhang H, von Gise A, Liu Q, Hu T, Tian X, He L, Pu W, Huang X, He L, Cai CL, Camargo FD, Pu WT, Zhou B Yap1 is required for endothelial to mesenchymal transition of the atrioventricular cushion. *J Biol Chem* 2014;289(27):18681-18692

### Übersichtsarbeiten

Hansmann G Interdisciplinary networks for the treatment of childhood pulmonary vascular disease: what pulmonary hypertension doctors can learn from pediatric oncologists. *Pulm Circ* 2013;3(4):792-801

### Abstracts

2014 wurden 25 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Jahn, Andreas Matthias (Dr. med.): Häufigkeit und Spektrum von Hörstörungen beim Williams-Beuren-Syndrom.

Naieb, Sarah al (Dr. med.): Creation of digital videos of the beating chick heart from the earliest visual stage to the stage of a completely formed heart as a reference catalogue of in vivo cardiac development.

Welte, Lena (Dr. med.): Testing the suitability of a new non-invasive laser based Doppler system for cardiodynamic flow studies in the chick embryo in shell-less culture under stable conditions in a modified new environmental chamber.

### Stipendien

Nicolai Kruschinski, (can. med.): Differential microRNA expression induced by acute and hypoxia in the right and left ventricle.

Torsten Kaussen, (Dr. med.): Konzept zur Erprobung non-invasiver, mikrozirkulatorischer Monitoringverfahren und neuer molekularbiologischer Marker bei an intra-abdomineller Hypertonie (IAH) und Abdominellem Kompartmentsyndrom (ACS) erkrankten Kindern sowie deren Translation in Klinik und Lehre.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hansmann, Georg (Prof. Dr. med.): Editorial Board: Journal of Clinical and Experimental Cardiology, Pulmonary Circulation. Fellow, European Society of Cardiology (FESC). Sprecher der AG Pulmonale Hypertonie im Kindesalter (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.). AHA Co-Chair, "AHA/ATS Guidelines for Pediatric Pulmonary Hypertension". Task Force Member, ESC/ERS Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. Gutachter: Circulation, Circ Imaging, J Clin Invest Promotions- und Habilitationsausschuss, HBRS-Faculty Etablierung des Subzentrum B "Pulmonale Hypertonie im Kindesalter" im Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE) der MHH. Leitung des Pulmonary Vascular Research Center (PVRC) und des "Zentrum für Pulmonale Hypertonie im Kindesalter".

Beerbaum, Philipp (Prof. Dr. med.): Associate Editor, Circulation-Cardiovascular Imaging. Mitglied im Lenkungsausschuss Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e.V. (Projekt im DZHK seit Januar 2015). Co-Projektleiter für Kardiovaskuläre MRT sowie multizentrische Studien zur Fallot'schen Tetralogie, Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e.V. (Projekt im DZHK). Co-Chair, Pediatric Programme Committee (Annual Scientific Meeting 2014), Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (SCMR). Mitglied des "EuroCMR Congenital Examination Board".

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.

Bertram, Harald (PD Dr. med.): Mitglied der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK). Mitglied der Arbeitsgemeinschaft „Interventionelle Kinderkardiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK). Multicenter-Studie 'Kopfschmerzen und Migräne nach ASD-Verschluss' der AG Interventionelle Kardiologie der DGPK Europäische Multicenter-Studie 'VSD-Verschluss' mit Nit-Occlud-Spiralen'.

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 (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V.). Co-Editor und Reviewer: The Thoracic and Cardiovascular Surgeon. Reviewer: European Journal of Cardiothoracic Surgery. Invited key lectures, Japanese Society for the Promotion of Sciences (JSPS), Osaka, Japan.

Seidemann, Kathrin (PD Dr. med.): Zertifizierte Ausbilderin EPLS und EPILS des European Resuscitation Council. Mitglied der EPILS-Steuerungsgruppe. Mitglied der nationalen Arbeitsgruppe "Arbeitskreis Kinder-Intensivmedizin (AKKI)". Studienbeauftragte für AKKI-Studien an der MHH. Leiterin des Kooperationsprojektes der MHH mit dem Karapitiya-Krankenhaus in Galle/Sri Lanka zum Aufbau der pädiatrischen Intensivmedizin in Sri Lanka.

Kaussen, Torsten (Dr. med.): Reviewer für PLOS one Ambassador der World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) für den deutschsprachigen Raum Mitglied des pädiatrischen Guidelines Sub-Komitees der WSACS.

Schmidt, Florian (Dr. med.): Studienkoordinator an der MHH der deutschlandweiten Registerstudie "MYKKE - Myokarditis im Kindesalter" des Kompetenznetzes Angeborene Herzfehler e.V.



## Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen

### ■ Direktor: Prof. Dr. Dieter Haffner

Tel.: 0511/532-3213 • E-Mail: Haffner.Dieter@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de

■ Keywords: Transplantation, Pädiatrie, Niere, Leber, Stoffwechselerkrankungen, Neuropädiatrie, Dialyse

### Forschungsprofil

Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit der Klinik sind das akute und chronische Organversagen von Niere und Leber sowie angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Hierbei stehen einerseits Ursachen und Vermeidung eines Organversagens im Vordergrund, andererseits die Möglichkeiten einer Organersatztherapie. Infolge der verbesserten Prognose eines Leber- oder Nierenversagens im Kindesalter durch die Option einer Organtransplantation kommt der langfristigen Prognose bezüglich der Funktion des Transplantates und der Komorbidität (Herz-Kreislaufsystem, ZNS, Wachstum) besondere Bedeutung zu. Hierbei greifen grundlagenorientierte Untersuchungen zum Energiestoffwechsel sowie Untersuchungen zu Wirksamkeit und Verträglichkeit immunsuppressiver Behandlungsstrategien und Untersuchungen zu Wachstum, Herz-Kreislaufsystem, Entwicklung und Neurologie der Kinder und Jugendlichen ineinander. In einer Vielzahl von Projekten kooperieren wir mit anderen Zentren der MHH und weiteren wissenschaftlichen Einrichtungen.

### Forschungsprojekte

#### Optimierte Betreuung von Kindern vor und nach Lebertransplantation

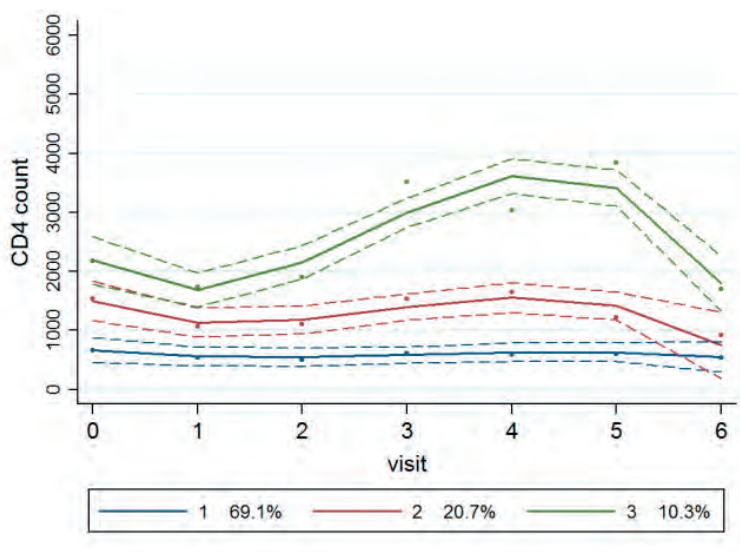
Das Langzeitüberleben nach Lebertransplantation im Kindesalter liegt mittlerweile bei über 90%. Damit rückt sowohl in der klinischen wie in der wissenschaftlichen Arbeit der pädiatrischen Hepatologie statt der Mortalität die Krankheits- und Transplantations-assoziierte Morbidität immer mehr in den Fokus.

Die Verbesserung der Transplantationserfolge beginnt dabei sowohl in klinischer wie in wissenschaftlicher Hinsicht vor Transplantation. Ein Aspekt, der in der Vor- und Nachsorge lebertransplantierender Kinder lange vernachlässigt wurde, ist die kardiale Beteiligung bei Leberzirrhose und ihre Auswirkung auf Komplikationsraten und Langzeitüberleben nach Transplantation. In der internistischen Hepatologie konnte kürzlich ein erheblicher Einfluss einer zirrhotischen Kardiomyopathie prä-Transplant auf das Transplantations-Ergebnis gezeigt werden. Für die pädiatrische Hepatologie sind diese Zusammenhänge bislang nur unzureichend untersucht. Unsere Arbeitsgruppe hat daher unter anderem im Rahmen einer Dissertation in einer Querschnittsuntersuchung bei 209 Kindern, die zwischen 2002 und 2014 an unserem Zentrum lebertransplantiert wurden, systematisch die vor Transplantation im Rahmen der Evaluationsuntersuchungen gewonnenen Echokardiographien analysiert. Als Maß für eine zirrhotische Kardiomyopathie wurden dabei der end-diastolische Durchmesser des linken Ventrikels (enddiastolic left ventricular diameter LVDD) und der end-diastolische Durchmesser der Wand des linken Ventrikels (end-diastolic left ventricular thickness LVWTD) angesetzt. Die Ergebnisse wurden in Relation zum im Explantat bestimmten Leberfibrosegrad gesetzt. Dabei zeichnet sich diese Analyse dadurch aus, dass als interne Vergleichsgruppe Daten der Kinder dienen können, die aufgrund nicht-zirrhotischer Lebererkrankungen (z.B. Stoffwechseldefekte) transplantiert wurden. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen LVDD und Fibrosegrad ( $p=0,044$ ); diese ließ sich für LVWTD jedoch nicht zeigen. Dabei lag der durchschnittliche Z-Score für LVDD noch innerhalb von 2 Standardabweichungen. Auch eine Untersuchung zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität nach Lebertransplantation im Kindesalter hat keine klaren Zusammenhänge zur Herzfunktion prä transplantationem ergeben. Als nächster Schritt soll der funktionelle Einfluss der beobachteten kardialen Veränderungen bei Kindern mit fortgeschrittener Leberzirrhose in einem prospektiven Ansatz in Bezug zum Transplantationserfolg gesetzt werden.

Nach Transplantation bildet die Immunsuppression die zentrale Säule der Therapie. Eine optimale Immunsuppression erlaubt eine Balance zwischen Über-Therapie mit dem Risiko für Infektionen und Transplant-assoziierte Tumorerkrankungen, und nicht ausreichender Therapie mit dem Risiko für Abstoßungen. Gleichzeitig gilt es, die Wahl des Immunsuppressivums an dem Risiko für spezifische medikamenten-assoziierte Morbiditäten, wie Hypertonie, Nephropathie und kognitive Funktionseinschränkungen, auszurichten.

Die Dosis-Steuerung der Immunsuppression erfolgt bislang auf der Basis von Talspiegeln. Dabei ist bekannt, dass messbare Talspiegel nicht das tatsächliche funktionelle Ausmaß der Immunsuppression widerspiegeln. Es besteht eine erhebliche inter-individuelle Variabilität in der Reaktion auf die immunsuppressive Medikation. Bislang fehlen jedoch verlässliche Marker, die das Ausmaß der funktionellen Immunsuppression beschreiben und darüber hinaus als prädiktive Marker herangezogen werden können.

Die von unserer Arbeitsgruppe entworfene und geleitete ChilSFree-Studie ist eine internationale multizentrische Beobachtungsstudie, die sich zum Ziel gesetzt hat, funktionelle Veränderungen im Immunsystem nach Lebertransplantation im Kindesalter zu beschreiben und zu klinischen Ereignissen, insbesondere zum Auftreten von Infektionen, Rejektionen und Tumorerkrankungen, in Relation zu setzen. In sieben teilnehmenden Zentren werden Kinder zum Zeitpunkt der Transplantation eingeschlossen und erhalten für ein Jahr nach Transplantation ein intensives Immun Monitoring. Übergeordnetes Ziel ist dabei die Identifikation von Biomarkern, die eine suffiziente Immunsuppression kennzeichnen, das Auftreten von Rejektionen vorhersagen können und im Idealfall die Entwicklung einer Toleranz beschreiben.



**Abb. 1:** Verlauf der CD4+ T-Lymphozyten nach Transplantation. Die Gesamtdaten von 41 Patienten lassen sich drei unterschiedlichen Grundmustern zuordnen.

Die Charakterisierung immunologischer Veränderungen erfolgt dabei zum einen über eine Analyse der Lymphozyten-Subpopulation mittels Tru-Count. Zum Zweiten erlaubt die luminex-basierte Multiplex-Technologie die gleichzeitige Bestimmung von bis zum 50 verschiedenen Zytokinen, Chemokinen und Wachstums-Faktoren aus geringsten Mengen Blut. Eine biostatistische Analyse mit Pattern Recognition Programmen ermöglicht es, über den Vergleich der Zytokin-Spiegel an einzelnen Messpunkten hinaus Langzeitverläufe darzustellen, zu charakterisieren und zu vergleichen.

In einer ersten Zwischenauswertung wurden 41 Kinder (19 Jungen, 22 Mädchen, Alter 2.9 (0.3-18) Jahre) analysiert, welche aufgrund von Gallengangatresie (n=13), Hepatoblastom (n=6), akutem Leberversagen (n=6) oder anderen terminalen Lebererkrankungen (n=16) lebertransplantiert worden waren. 12/41 Kinder erhielten eine initiale Immunsuppression mit Cyclosporin, 27/41 erhielten Tacrolimus. Eine in der Biopsie gesicherte akute zelluläre Abstoßung trat bei 9/41 Kindern auf.

Über die Pattern Recognition Analyse konnten wir zeigen, dass sowohl CD8+Lymphozyten als auch CD4+ T-Lymphozyten und B-Lymphozyten im peripheren Blut nach Transplantation zwei bzw. drei distinkten Verlaufsmustern folgen. Dabei gibt es jeweils eine Gruppe von Patienten, deren Zellzahlen sich unter Immunsuppression kaum verändern, während in den anderen Gruppen nach einem transienten Absinken der Zellzahlen ein mäßiger (Gruppe 2) bzw. überschießender (Gruppe 3), meist ebenfalls transients Anstieg der Zellzahlen im peripheren Blut zu verzeichnen ist. In der Analyse von 60 Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren von vor Transplantation bis 12 Monate nach Transplantation ließen sich ebenfalls drei unterschiedliche Reaktionsmuster identifizieren. Dabei folgen die TH1 Zytokine (IL4, IL-5, IL-10, IL-13), CC (CCL2, CCL5) und CXC (CXCL9, CXCL10) Chemokine dem Verlauf der Lymphozyten-Subpopulationen (CD4+/CD8+ T, CD16+56+ NK). Dies weist darauf hin, dass die Plasma-Konzentration dieser Zytokine durch Anzahl und Aktivität der entsprechenden Subpopulationen beeinflusst wird. Es lassen sich ebenfalls distinkte Verlaufsmuster darstellen.

Die einzelnen Verlaufsmuster korrelieren dabei mit dem Auftreten einer akuten zellulären Rejektion. Gruppe 1 zeigt wenig Änderungen in T-Zell-Aktivierungsmarkern und Zytokinen (z.B. sCD25, IL-1RA, IFN-g, IL-17) sowie einen Abfall und dann konstant niedrigen Pegel an Monozyten-derivierten Zytokinen (z.B. IL-12p40, TRAIL) bei gleichzeitig stabiler Transplantat-Funktion. In Gruppe 2 wird der Beginn einer effektiven Immunsuppression durch eine anhaltende Reduktion der Zytokinspiegel im peripheren Blut markiert, obwohl die Zellzahlen sich nach einem ersten Tief innerhalb weniger Wochen auf Prä-Transplant-Niveau erholen. Die T-Zell-Aktivierungsmarker (sCD25) zeigen einen transienten Anstieg, der jedoch nicht von einem Zytokinanstieg begleitet wird. In Gruppe 3 läßt sich zunächst eine IL-12p40-geführte Th1 Aktivierung beobachten, sichtbar an einem Anstieg von sCD25/IFN-g/IL-2/CXCL10, bei gleichzeitiger Th2 Suppression, sichtbar an einem Abfall von IL-4, IL-5, IL-10, IL-1. Ein begleitender Zytokin-Anstieg (IL-1RA, IFN-g, IL-17) korreliert mit dem Auftreten von akuten Rejektionen, mit einem konsekutiven Abfall aller gemessenen Cytokine unter Änderung der Immunsuppression.

Die beobachteten Muster legen nahe, dass der Beginn der Immunsuppression nach Transplantation von einer individuellen Reaktion des Empfänger-Immunsystems begleitet wird, die durch die Verlaufsbeobachtung der entsprechenden Marker sichtbar gemacht werden kann. Eine effektive Immunsuppression kann demnach als Reduktion der Zytokinzahlen im peripheren Blut bei gleichzeitiger Erholung der Zellzahlen definiert werden. Weitere Verlaufsbeobachtungen sollen zeigen, ob sich das Auftreten von Rejektionen aus dem Verhalten einiger weniger Marker vorhersagen lässt. Die angestrebte Patientenzahl von 200 Patienten ist aktuell zur Hälfte erfüllt. Weitere Fragestellungen für die Analyse des kompletten Datensets sind der Einfluss der Primärdiagnose auf das Verhalten des Immunsystems vor und nach Transplantation, der Einfluss des Immunsuppressivums, der Einfluss von Lebend- versus Leichenspende sowie die mögliche Vorhersage von Toleranzentwicklung und Tumorentstehung.

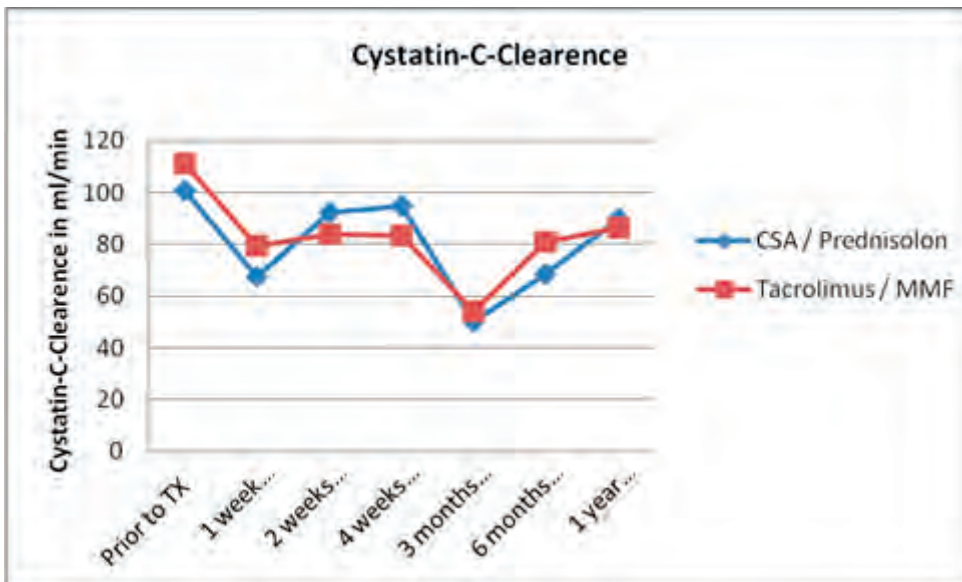


Abb. 2:

Neben der Steuerung der Medikamenten-Dosis beeinflusst die Wahl des Immunsuppressivums erheblich die Morbidität nach Transplantation. Verschiedene Regime stehen zur Verfügung, um z.B. die nephrotoxische Wirkung von Calcineurin-Inhibitoren zu reduzieren. Unsere Arbeitsgruppe hat sich in einem retrospektiven Vergleich der IS-Regime Cyclosporin + Decortin versus Tacrolimus in reduzierter Dosis mit zusätzlicher Gabe von Mycophenolat mofetil mit Risikoprofil und Nebenwirkungen dieser Ansätze beschäftigt. Hier für wurden Verlaufsdaten von 38 im Jahre 2012 an der MHH lebertransplantierten Kindern analysiert (18 Mädchen, 20 Jungen, Alter 2 Monate bis 17 Jahre, Primär Diagnosen Gallengangatresie n=13, cholestatische Leberzirrhose anderer Ursache n=5, akutes Leberversagen n=4, Malignom n=3, andere n=14). Das 12-Monatsüberleben lag bei 94,3 %, 12-Monats-Transplantatüberleben lag bei 89,5%. 32,5 % der Transplantation wurden als Verwandten-Lebendspende durchgeführt. 22 Patienten (10 w, 12 m, Altersmedian bei Tx 6 5/12 Jahre) erhielten als primäre IS Tacrolimus plus MMF, 11 (4 w, 7 m, Altersmedian 4 4/12 Jahre) erhielten Cyclosporin und Prednisolon. 3 Patienten wurden aufgrund von kombinierter Leber-Nieren-Transplantation (n=2) bzw. einer IS mit Tacrolimus und Prednisolon (n=1) von der Analyse ausgeschlossen. Alle Patienten erhielten an Tag 0 und Tag 4 Basiliximab. Die retrospektive Datenanalyse zeigte keinen Unterschied in der immunsuppressiven Wirksamkeit der beiden Regime. Die Raten für biopsie-gesicherte akute zelluläre Abstoßungen lagen bei 28,6% (Tac/MMF) bzw. 27,3%. Patienten mit der Kombination Tac/MMF hatten insgesamt kompliziertere Verläufe mit längerem Intensivaufenthalt (Median 15 (1-64) Tage vs. 9,5 (1-41) Tage), längeren Beatmungszeiten (Median 10,9 (1-99) Tage vs. 4,4 (1-8) Tage) und längerer Gesamt-Verweildauer (53,7 (13-141) versus 41,9 (16-127) Tage). Patienten mit Tac/MMF zeigten einen nicht-signifikanten Trend zu mehr Infektionen (76,1% vs 63,6%) und therapie-bedürftiger Hypertonie (72,7% vs 66,7%). Wundheilungsstörungen traten ausschließlich in der Gruppe Tac/MMF auf (n=5, 23,8%). Eigentliches Ziel einer IS mit reduzierter Calcineurin-Inhibitor-Dosis und MMF ist die Verbesserung der renalen Funktion. Die Analyse unseres Patientenkollektivs zeigte in beiden Studiengruppen einen Abfall der Nierenfunktion bis 3 Monate nach Transplantation mit anschließender Erholung bzw. Stabilisierung, unabhängig von der Art der gewählten IS.

Zusätzlich zur Optimierung somatischer Parameter nach Lebertransplantation liegt das Augenmerk der Forschung

und Therapie auch zunehmend auf einer verbesserten psychosozialen Rehabilitation. Dabei bearbeitet unsere Arbeitsgruppe das Thema der kognitiven Funktion nach Lebertransplantation. In einer kombinierten Quer- und Längsschnittstudie untersuchen wir die Anwendbarkeit zweier kurzer Screening-Verfahren bei Kindern nach Lebertransplantation. Die genutzten Tests sind der Zahlenverbindungstest CCTT (Children's Colour Trail Test) 1&2, sowie das Modul kognitive Funktion des Fragebogens PedsQL. Das Modul kognitive Funktion (MCF) des PedsQL ist für dieses Projekt von unserer Arbeitsgruppe in einem validierten Verfahren in die deutsche Sprache übertragen worden. Beide Testverfahren eignen sich aufgrund ihrer Kürze und Einfachheit für die Anwendung in einer Ambulanz. Für die Querschnittstudie wurden bislang 151 Kinder (77w, 74 m, Altersmedian 10,4 (1,2-18,3) Jahre eingeschlossen, deren Lebertransplantation zu diesem Zeitpunkt im Median 5(0,1-17 Jahre) zurücklag. Die Analyse der Ergebnisse für PedsQL CFM und CCTT1&2 erfolgt dabei zum einen im Vergleich sowohl zu bereits publizierten Normdaten aus den USA, sowie im Vergleich zu eigens an einer deutschen Kontrollgruppe erhobenen Normdaten. Hier ist der Prozess der Datenerhebung noch nicht abgeschlossen. Zusätzlich sollen die Ergebnisse der Tests in Bezug gesetzt werden zu den klinischen Daten der Patienten. Hierbei stehen neben Parametern, die die Schwere der Erkrankung widerspiegeln, wie Grunderkrankung, Alter bei Transplantation, Komplikationen nach Transplantation und Dauer von Intensivtherapie und Krankenhaus-Aufenthalt, Aspekte der Immunsuppression im Vordergrund. Erste Daten weisen darauf hin, dass Kinder nach Lebertransplantation im Vergleich zu publizierten Normkollektiven sowohl im PedsQL CFM als auch im CCTT2 schlechter abschneiden, und dass diese Ergebnisse sich in den Schulleistungen widerspiegeln. Von einer differenzierten Analyse der Immunsuppression erhoffen wir uns Auskunft darüber, inwieweit Art des gewählten Immunsuppressivums, Dauer der Therapie und mögliche toxische Spiegel einen Einfluss auf die kognitive Funktion haben können. In einer Längsschnitt-Studie soll diesem letzten Aspekt ergänzend nachgegangen werden, indem Patienten, die im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren die Immunsuppression wechseln, verglichen werden mit denen, die eine konstante Therapie erhalten. Hierbei wird nicht nur die Frage behandelt, ob bestimmte Substanzen einen Vorteil erbringen, sondern auch, ob die galenische Zubereitung, z.B. Retard Präparat versus zweimal tägliche Applikationen, einen Effekt hat.

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Goldschmidt, Imeke (Dr. med.); Förderung: IFB, Astellas, Appenrodt-Stiftung, Helmholtz-Zentrum

### Weitere Forschungsprojekte

**Allo-EBT: Safety evaluation of allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells (EBV-CTLs) in children and adults with relapsed or refractory EBV-associated post-transplant malignancies (PTLD and soft tissue tumors)**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr. med.), Mynarek, Martin (Dr. med.); Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Mutschler, Frauke (Dr. med.), Goldschmidt, Imeke (Dr. med.), Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation

**Genexpression und phänotypische Charakterisierung des M. Wilson**

■ Projektleitung: Pfister, Eva-Doreen (Dr. med), Amelie Stahlke; Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH Familien LOM

**Immunhistochemie im Leberbiopsat bei M. Wilson**

■ Projektleitung: Pfister, Eva-Doreen (Dr. med), von Neuhoff, Nils (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH Familien LOM

**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: Förderung: IFB Transplantation

**Zinc-finger nuclease based gene therapy approach for correction of metabolic liver disorder in mouse model**

■ Projektleitung: Sharma, Amar (PhD), Junge, Norman (Dr. med.), Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.), Ott, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: REBIRTH

**Cognitive functioning after Paediatric Liver Transplantation in relation to immunosuppressive regime**

■ Projektleitung: Goldschmidt, Imeke (Dr. med.); van Dick, Rolf (Prof. Dr. rer. nat.); Bockisch, Sonja-Stephanie (Dr. med.), Pfister, Eva-Doreen D (Dr. med.); Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: Astellas Pharma

**Lipid Zusammensetzung, Lipid-raft-associated Proteine und Enzyme Trafficking bei M. Fabry**

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Naim Hassan (Prof. Dr. rer. nat.; Physiologische Chemie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: Shire

**Beeinflussung des Energie- und Membranstoffwechsels sowie Proteintraffickings bei M. Niemann-Pick Typ C**

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Shamas Hadeel; Kooperationspartner: Naim Hassan (Prof. Dr. rer. nat.; Physiologische Chemie, 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: Bundesministerium für Gesundheit

**Regulation des Energiestoffwechsels über Sirtuine bei Hypoxie im HUVEC-Modell**

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med); Sandvoß, Mareike; Kooperationspartner: Von Versen-Höyneck, F. (PD Dr. med., Gynäkologie, MHH; Förderung: strucmed Programm

**Regulation des Energiestoffwechsel unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen: Rolle der Sirtuine**

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Förderung: Vitaflo International Ltd.

**Open, prospective, diagnostic, multicentre study in healthy subjects, patients with urea cycle disorders (UCD), and carriers of UCD mutations, to evaluate in vivo ureagenesis measured after a single application of Sodium [1,2 <sup>13</sup>C]- Acetate**

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Mayorandan Sebene; Förderung: Cytonet GmbH

**Clinical Course of Pediatric Patients with Urea-Cycle Disorders: A Retrospective Database Study**

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Mayorandan Sebene; Förderung: Cytonet GmbH

**Hepatorenale Tyrosinämie: Retrospektive Datenerhebung auf Europäischer Ebene**

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.), Meyer Uta, Mayorandan Sebene; Förderung: Milupa Metabolics GmbH

**Einfluss einer Wachstumshormontherapie auf das Längenwachstum und Körperproportionen bei Kindern mit hereditärer hypophosphatämischer Rachitis (XLHR), ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov); Identifier: NCT00473187)**

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.); Zivicnjak, Miroslav (PhD); Förderung: Pfizer

**Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD): Einfluss der Interaktion zwischen**

**Fibrocystin und dem Aktinzytoskelett auf die Nierenepithel-Morphogenese.**

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Ziegler, Wolfgang (Dr. rer. nat.), Gutsch, Romina (Dipl. Biotechnologen); Soetja, Birga (Dipl. Biologen); Förderung: Dr. August und Erika Appenrodt Stiftung

**Kardiovaskuläre Komorbidität und Störungen im Mineralstoffwechsel - zwei Seiten einer Medaille: eine prospektive Studie bei Kindern und Jugendlichen mit progredienter chronischer Niereninsuffizienz; Verbundprojekt im Rahmen der multizentrischen europäischen Studie 4C-Study**

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.), Leifheit-Nestler, Maren (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fischer, Dagmar-Christiane (Dr. rer. nat.), Universität Rostock; Förderung: Pfizer

**Lupus-Nephritis: Online registry der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)**

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Staude, Hagen (Dr. med.), Universität Rostock; Förderung: Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie

**The Hyp mouse as an animal model of post transplantation hypophosphatemia: effects of cinacalcet on the FGF-23 vitamin D - PTH axis**

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.), Leifheit-Nestler, Maren (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fischer, Dagmar-Christiane (Dr. rer. nat.), Universität Rostock; Förderung: Amgen

**Untersuchung der funktionellen Bedeutung von neu identifizierten Aberrationen in vier Kandidatengen für kongenitale Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT)**

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Ziegler, Wolfgang (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Weber, Ruthild (Prof. Dr. med.), Institut für Humangenetik MHH; Förderung: Else-Kröner-Fresenius Stiftung

**Laserdoppler-Fluximetrie zur Detektion einer endothelialen Dysfunktion bei Kindern nach akutem Nierenversagen durch ein typisches Hämolytisch Urämisches Syndrom**

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Kreuzer, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Querfeld, Uwe (Prof. Dr. med.), Charite Berlin, Hoyer, Peter (Prof. Dr. med.), Univ.-Kinderklinik Essen, Fischer, Dagmar (PD Dr. rer. nat.), Univ.-Kinderklinik Rostock; Förderung: Jackstädt-Stiftung

**Opportunities for Life in Pediatric Solid Organ Recipients (IFB Tx CORE\_4)**

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

**Krankheitserleben und Bedürfnisse bei Geschwistern von Kindern mit chronischer Erkrankung, insbesondere neurologischen Erkrankungen mit auditiven oder visuellen Beeinträchtigungen**

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr.med.), Prüfe, Jenny (PhD); Förderung: Maximilian-May Stiftung

**The International Pyridoxine-Dependent Epilepsy Registry**

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr.med); Förderung: Rare Diseases Foundation (Ca), CFRI Establishment Award

**Tuberous sclerosis registry to increase disease awareness (TOSCA)**

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr.med), Illsinger, Sabine (PD Dr.med); Förderung: Novartis

**Cardiovascular disease after transplantation - causes and prevention**

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.), Schmidt, Bernhard (PD Dr. med.), Nephrologie, MHH, Beutel, Gernot (Dr. med.), Hämatologie; Kooperationspartner: Goldschmidt, I. (Dr. med.), Päd. Hepatologie; Beier, R. (Dr. med.), Päd. Hämatologie; Schwert, N. (Dr. med.), Müller, C. (Dr. med.), Päd. Pneumologie; Europäische 4C-Studiengruppe (Leitung: Schaefer, F, Universität Heidelberg); Jäckel, E. (Dr. med.), Hepatologie; Vogel-Claussen (PD Dr. med.), Radiologie; Gottlieb, J. (PD Dr. med.), Pneumologie; Falk, C. (Prof. Dr.) Transplantations-Immunologie, MHH; Thum, T. (Prof. Dr. Dr.) IMTTS, MHH; Förderung: IFB Transplantation (BMBF)

**Cardiovascular risk profile in children and young adults after renal transplantation, the 4C-T study**

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.), Schmidt, Bernhard (PD Dr. med.), Nephrologie, MHH; Kooperationspartner: Europäische 4C-Studiengruppe (Leitung: Schaefer, F, Universität Heidelberg); Thum, T. (Prof. Dr. Dr.), IMTTS, MHH; Förderung: Roche Organ Transplantation Research Foundation

**Senescence in vascular regeneration**

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.); Kooperationspartner: Heineke J (Prof. Dr. med.), Hilfiker-Kleiner D (Prof. Dr. Ph.D.) Kardiologie, Thum T (Prof. Dr. Dr.) IMTTS, Tegtbur U (Prof. Dr. med.) Sports Medicine; Förderung: Exzellenzcluster Rebirth (DFG)

**Influence of chronic oral infections on senescence and vascular degeneration**

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med., Dr. Ph.D.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med.) Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Monitoring of senescence and IF/TA in renal allografts by transcript analysis of urinary exosomes**

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med., Dr. Ph.D.), Schmitt R, (PD Dr. med.) Nephrologie; Kooperationspartner: Schmidt B (Nephrologie, MHH), Kliem (Hannoversch Münden); Förderung: Roche Organ Transplantation Research Foundation

**Interference with senescence-dependent mechanisms to improve renal transplant outcome**

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med., Dr. Ph.D.), Schmitt R, (PD Dr. med.) Nephrologie; Kooperationspartner: Jacobs R. (Immunologie, MHH), Jäckel E (Gastroenterologie, MHH), Einecke G. (Nephrologie, MHH) Falk C (Transplantationsimmunologie); Förderung: SFB 738 (DFG)

**Optimization of transfection and delivery conditions for siRNAs targeting senescence-associated genes using in vitro and in vivo experiments**

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med., Dr. Ph.D.); Berkenkamp, Birgit (Dipl. Biochem.); Förderung: Novartis

**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-Grunow, Thurid (Dr. med.); Förderung: Novartis

**Bestimmung polyomaviruspezifischer T-Zellen nach Nierentransplantation bei Erwachsenen und Kindern**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel-Grunow, Thurid (Dr. med.); Förderung: Peter-Stiftung

**Bestimmung polyomaviruspezifischer T-Zellen nach Nierentransplantation bei Erwachsenen und Kindern**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel-Grunow, Thurid (Dr. med.); Förderung: Peter-Stiftung

**Bestimmung Virusspezifischer T-Zellen (Tvis) nach pädiatrischer Nierentransplantation**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel-Grunow, Thurid (Dr. med.); Förderung: Novartis

**Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative | Paediatric Renal Transplant Registry**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel-Grunow, Thurid (Dr. med.), Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. PhD); 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-Grunow,, Thurid (Dr. med.); Förderung: Novartis

**Transition von Adoleszenten nach Nierentransplantation in die Erwachsenenbetreuung - Analyse der Versorgungssituation und prospektive, multizentrische Untersuchung eines neuen Transitionsmodells unter Einsatz von Fallmanagement und zeitgemäßer Telemedizin über Smartphones (TRANSNephro)**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.); Förderung: KfH-Stiftung Präventivmedizin

**Immune Response of Pediatric Renal Transplant Recipients challenged by Sensitization, Vaccination or Non-Adherence: Cross-Sectional and Prospective Analyses of the International CERTAIN Registry Cohort**

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med.), Pape, Lars (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

**Anthropometrische Veränderungen bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel vor und nach Therapie mit Wachstumshormon**

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.); Förderung: Novo Nordisk

**Endothelfunktion bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz**

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.); Kreuzer, Martin (Dr. med.)

**Störungen des Energiestoffwechsels sowie der Fettsäureoxidation einschließlich ATPsynthase Regulation bei Organdysfunktion**

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.), Illsinger, Sabine (PD Dr. med.)

**Wachstum und Entwicklung chronisch kranker Kinder: Einfluss von Frühgeburtlichkeit, SGA, Gender und Ätiologie**

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.)

**Anthropometrische und psychomotorische Untersuchungen vor und nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern mit Morbus Hurler**

■ Projektleitung: Zivicnjak, Miroslav (Ph.D.), Grigull Lorenz (PD Dr. med.)

**Entwicklungsneurologische Untersuchungen bei Kindern mit angeborenen lysosomalen Speicher-erkrankungen nach Stammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Prüfe, Jenny (PhD), Illsinger, Sabine (PD Dr. med), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.)

**Originalpublikationen**

Ahlenstiel-Grunow T, Koch A, Grosshennig A, Frömke C, Sester M, Sester U, Schröder C, Pape L. A multicenter, randomized, open-labeled study to steer immunosuppressive and antiviral therapy by measurement of virus (CMV, ADV, HSV)-specific T cells in addition to determination of trough levels of immunosuppressants in pediatric kidney allograft recipients (IVIST01-trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:324-6215-15-324

Amayreh W, Meyer U, Das AM. Treatment of arginase deficiency revisited: guanidinoacetate as a therapeutic target and

biomarker for therapeutic monitoring. *Dev Med Child Neurol* 2014;56(10):1021-1024

Bauer A, Loos S, Wehrmann C, Horstmann D, Donnerstag F, Lemke J, Hillebrand G, Lobel U, Pape L, Haffner D, Bindt C, Ahlenstiel T, Melk A, Lehnhardt A, Kemper MJ, Oh J, Hartmann H. Neurological involvement in children with E. coli O104:H4-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29(9):1607-1615

Berkenkamp B, Susnik N, Baisanry A, Kuznetsova I, Jacobi C, Sörensen-Zender I, Broecker V, Haller H, Melk A, Schmitt R. In vivo

- and in vitro analysis of age-associated changes and somatic cellular senescence in renal epithelial cells. *PLoS One* 2014;9(2):e88071
- D'Antiga L, Nicastro E, Papadopoulou A, Mearin ML, Tzivnikos C, Vandenplas Y, van Goudoever H, Baumann U, Troncone R, Koletzko B. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition syllabus for subspecialty training: moving towards a European standard. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(3):417-422
- Dezsöfi A, Baumann U, Dhawan A, Durmaz O, Fischler B, Hadzic N, Hierro L, Lacaille F, McLin VA, Nobili V, Socha P, Vajro P, Knisely AS. Liver Biopsy in Children: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(3):408-420
- Franke D, Thomas L, Steffens R, Pavicic L, Gellermann J, Froede K, Querfeld U, Haffner D, Zivicnjak M. Patterns of Growth after Kidney Transplantation among Children with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(1):127-134
- Goldschmidt I, Brauch C, Poynard T, Baumann U. Spleen stiffness measurement by transient elastography to diagnose portal hypertension in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(2):197-203
- Goldschmidt I, Migal K, Rückert N, van Dick R, Pfister ED, Becker T, Richter N, Lehner F, Baumann U. Personal decision-making processes for living related liver transplantation in children. *Liver Transpl* 2015;21(2):195-203
- Haffner D, Schüller U. Metabolic bone disease after renal transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2014;26(2):198-206
- Hartmann H, Hawellek N, Wedekin M, Vogel C, Das AM, Balonwu K, Ehrlich JH, Haffner D, Pape L. Early kidney transplantation improves neurocognitive outcome in patients with severe congenital chronic kidney disease. *Transpl Int* 2015;28(4):429-436
- Herlyn PK, Cornelius N, Haffner D, Zaage F, Kasch C, Schober HC, Mittlmeier T, Fischer DC. Fibroblast Growth Factor-23, Sclerostin, and Bone Microarchitecture in Patients With Osteoporotic Fractures of the Proximal Femur: A Cross-sectional Study. *J Clin Densitom* 2014;DOI: 10.1016/j.jocd.2014.09.003
- Kanzelmeyer NK, Pape L, Chobanyan-Jürgens K, Tsikas D, Hartmann H, Fuchs AJ, Vaske B, Das AM, Haubitz M, Jordan J, Lücke T. L-arginine/NO pathway is altered in children with haemolytic-uraemic syndrome (HUS). *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:203512
- Koletzko B, Kolacek S, Phillips A, Troncone R, Vandenplas Y, Baumann U, van Goudoever J, de Swarte C, Benninga M, Mearin L. Research and the promotion of child health: a position paper of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59(2):274-278
- Kreuzer M, Prüfe J, Bethé D, Vogel C, Großhennig A, Koch A, Oldhafer M, Dierks ML, Albrecht UV, Mütter S, Brunkhorst R, Pape L. The TRANSNephro-study examining a new transition model for post-kidney transplant adolescents and an analysis of the present health care: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15(1):505
- Kumarswamy R, Volkmann I, Beermann J, Napp LC, Jabs O, Bha-yadia R, Melk A, Ucar A, Chowdhury K, Lorenzen JM, Gupta SK, Batkai S, Thum T. Vascular importance of the miR-212/132 cluster. *Eur Heart J* 2014;35(45):3224-3231
- Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra N, de Baulny H, van Spronsen F, Zeman J, de Laet C, Spiekerkoetter U, Thimm E, Maiorana A, Dionisi-Vici C, Moeslinger D, Brunner-Krainz M, Lotz-Havla A, Cocho de Juan J, Couce Pico M, Santer R, Scholl-Bürgi S, Mandel H, Bliksrud Y, Freisinger P, Aldamiz-Echevarria L, Hochuli M, Gautschi M, Endig J, Jordan J, McKiernan P, Ernst S, Morlot S, Vogel A, Sander J, Das A. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):107
- Mayorandan S, Meyer U, Hartmann H, Das A. Glycogen storage disease type III: modified Atkins diet improves myopathy. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):196
- Melk A, Tegtbur U, Hilfiker-Kleiner D, Eberhard J, Saretzki G, Eulert C, Kerling A, Nelius AK, Hömme M, Strunk D, Berliner D, Röntgen P, Kück M, Bauersachs J, Hilfiker A, Haverich A, Bara C, Stiesch M. Improvement of biological age by physical activity. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1187-1189
- Osipova J, Fischer DC, Dangwal S, Volkmann I, Widera C, Schwarz K, Lorenzen JM, Schreiber C, Jacoby U, Heimhalt M, Thum T, Haffner D. Diabetes-associated microRNAs in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(9):E1661-5
- Pape L, Becker JU, Immenschuh S, Ahlenstiel T. Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2015;30(3):417-424
- Rong S, Hueper K, Kirsch T, Greite R, Klemann C, Mengel M, Meier M, Menne J, Leitges M, Susnik N, Meier M, Haller H, Shushakova N, Gueler F. Renal PKC-epsilon deficiency attenuates acute kidney injury and ischemic allograft injury via TNF-alpha-dependent inhibition of apoptosis and inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(6):F718-26
- Schmidt T, Adam C, Hirsch HH, Janssen MW, Wolf M, Dirks J, Kardas P, Ahlenstiel-Grunow T, Pape L, Rohrer T, Fliser D, Sester M, Sester U. BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication. *Am J Transplant* 2014;14(6):1334-1345
- Sörensen-Zender I, Rong S, Susnik N, Zender S, Pennekamp P, Melk A, Haller H, Schmitt R. Renal tubular Notch signaling triggers a pro-senescent state after acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;306(8):F907-15
- Steinmann M, Abbas C, Singer F, Casaulta C, Regamey N, Haffner D, Fischer DC, Simonetti GD. Arterial stiffness is increased in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 2015;174(4):519-523
- van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S, Jaggamantri S, Assmann B, Baxter P, Buhas D, Bok LA, Cheng B, Coughlin CR 2nd, Das AM, Giezen A, Al-Hertani W, Ho G, Meyer U, Mills P, Plecko B, Struus

E, Ueda K, Albersen M, Verhoeven N, Gospe SM Jr, Gallagher RC, Van Hove JK, Hartmann H. Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations. *JIMD Rep* 2014;15:1-11

Whitby T, Schroeder D, Kim HS, Petersen C, Dirsch O, Baumann U, Auth MK. Veränderungen der Integrin-Expression und Zusammensetzung der extrazellulären Matrix bei Kindern mit Gallangangsarteriose. *Klin Padiatr* 2015;227(1):15-22

Witt L, Glage S, Schulz K, Lichtinghagen R, Simann A, Pape L, Sümpelmann R. Impact of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Paediatr Anaesth* 2014;24(9):974-979

Zebec MS, Budimir S, Merkas M, Szivovicza L, Zivicnjak M. Sex-specific age-related changes of information processing rate indicators during childhood and adolescence. *Coll Antropol* 2014;38(2):397-408

### Übersichtsarbeiten

Pfister ED, McLin VA, Hierro L, Tizzard SA, Baumann U. „Current state and prospects in managing liver transplanted children“. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014;DOI: 10.1016/j.clinre.2014.08.005

### Buchbeiträge, Monografien

Das AM. Spezielle Laboruntersuchungen bei angeborenen Stoffwechselstörungen. In: Vom Dahl S, Lammert F, Ullrich K, Wendel U[Hrsg.]: *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen: mit 109 größtenteils farbigen Abbildungen*. Berlin: Berlin: Springer, 2014. S. 129-139

Franke D. Doppler Sonography of the Liver in Infants and Children. In: Deeg KH, Rupprecht T, Hofbeck M[Hrsg.]: *Doppler Sonography in Infancy and Childhood*. Berlin: Springer, 2015. S. 311-378

Franke D. Doppler Sonography of the Pancreas. In: Deeg KH, Rupprecht T, Hofbeck M[Hrsg.]: *Doppler Sonography in Infancy and Childhood*. Berlin: Springer, 2015. S. 415-432

Franke D. Doppler Sonography of the Spleen. In: Deeg KH, Rupprecht T, Hofbeck M[Hrsg.]: *Doppler Sonography in Infancy and Childhood*. Berlin: Springer, 2015. S. 379-414

Haffner D. Systemischer Lupus erythematoses bei Kindern und Jugendlichen. In: Aringer M, Berger SP[Hrsg.]: *Aktuelle Therapieoptionen beim systemischen Lupus erythematoses*. 3. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED Verl, 2014. S. 92-96 (UNI-MED Science)

Haffner D. Vaskulitiden mit renaler Beteiligung. In: Hoffmann GF, Lentze MJ[Hrsg.]: *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. 4., voll. überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2014. S. 1617-1619

Meyer U, Das A, Ernst G, Weber L, Lange K. Mit PKU gut leben - Schulungsprogramm und Curriculum für Eltern und betroffene Jugendliche. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. (ModuS - Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Eltern)

Weber L, Kozlik-Feldmann R, Birnbaum J, Pfister ED, Baumann U, Schwerk N, Müller C. Organtransplantation. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer KP[Hrsg.]: *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 9., überarb. u erw. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. S. 1501-1513

### Herausgeberschaften

Meyer U, Das A, Ernst G, Weber L, Lange K[Hrsg.]: *Mit PKU gut leben - Schulungsprogramm und Curriculum für Eltern und betroffene Jugendliche*. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. 66 S. (ModuS - Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Eltern)

### Abstracts

2014 wurden 83 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Bhayadia, Raj (PhD M.Sc. Life Sciences): *The role of oxidative stress in vascular senescence and cardiovascular disease*.

Burmeister, Greta (Dr. med.): *Längsschnittanalyse einer Everolimus-basierten Immunsuppression bei nierentransplantierten Kindern und Jugendlichen*.

Steffens, Rena (Dr. med.): *Einfluss von „Appropriate for Gestational Age“ (AGA)- und „Small for Gestational Age“ (SGA)-Konstellationen auf das Wachstum von Kindern nach Nierentransplantation*.

Weißbrodt, Andrea Mareke (Dr. med.): *Nierentransplantation bei Telomerase-Knockout-Mäusen*.

### Wissenschaftspreise

Franke, Doris (Dr. med): *Bestes Abstract zum Thema Onkologie und Ultraschall bei der Euroson in Tel Aviv, Israel: Walter-Krienitz-Wissenschaftspreis*.

### Auszeichnungen

Lange, Matthias (Dr. med.): *Auszeichnung, 63. Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, gemeinsam mit der Vereinigung der Rheinisch-Westfälischen Kinder- und Jugendärzte und Kinderchirurgenärzte<sup>1</sup> für sein Poster mit anschließendem Kurzvortrag mit dem Titel 'Thiamin-Responsive Anämie (TRMA)' mit einem Posterpreis in der Rubrik 'Perlen der Praxis'*.

Franke, Doris (Dr. med): *Ehrenmitgliedschaft Walter-Krienitz-Gesellschaft. „What can contrast-enhanced ultrasound (CEUS) add to the diagnosis and management of childhood malignancies?“*.

Franke, Doris (Dr. med): *DEGUM Zentrums-Rezertifikation über die qualifizierte Ultraschall-Weiterbildung (Ausbilderin: Dr. Doris Franke)*.

Leifheit, Nestler (Dr. rer. nat.): *Freier Vortrag bei Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Berlin*.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.): *Chair Hepatology Committee der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology*

and Nutrition (ESPGHAN): Sprecher Kinderlebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ).

Das, Anibh Martin (Prof. Dr. med.): Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke: Pädiatrisches Mitglied der Ethikkommission der MHH.

Hartmann, Hans (Dr. med.): Treasurer of the Pediatric Commission, International League against Epilepsy (ILAE): Chairman, Task Force for Guideline Implementation, Pediatric Commission, International League against Epilepsy (ILAE).

Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.): Council Member of the International Pediatric Nephrology Association (IPNA): Council Member of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN e.V.); Chair of the CKD-MBD working group of the European Society for Paediatric Nephrology; Sprecher des Arbeitskreises Systemischer Lupus erythematodes der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN); Chair of the Scientific Committee of the Joint Meeting of Paediatric Nephrology GPN and WGPN CPS.

Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.): Mitglied, Scientific Advisory Boards Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums (IFB) Transplantation: Leiter des Teilbereichs C des Sonderforschungsbereichs 738 "Optimierung konventioneller und innovativer

Transplantate"; Mitglied, Forschungskommission, Medizinische Hochschule Hannover; Sprecherin des Arbeitskreises Experimentelle Nephrologie der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN); Mitglied der "Working group Transplantation", European Society of Paediatric Nephrology (ESPN); Mitglied des "Publications and Communications Committee", International Pediatric Transplantation Association (IPTA); Vorsitzende des Nutzerrates, Pädiatrisches Forschungszentrum, Medizinische Hochschule Hannover; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, Friedrich-Schiller-Universität Jena.

Pape, Lars (Prof. Dr. med): Stv. Sprecher des Arbeitskreises Nierentransplantationsforschung der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie: Chairman des Education Committee der International Pediatric Transplant Association (IPTA); Mitglied der "Working group Transplantation", European Society of Paediatric Nephrology; Mitglied des Vorstands, Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie; Mitglied des Vorstands, Deutsche Gesellschaft für Transitionsmedizin; Co-Chair of the Scientific Committee of the Annual Meeting of the International Pediatric Transplant Association (IPTA).

## Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Gesine Hansen

Tel.: 0511/532-9138 • E-Mail: hansen.gesine@mh-hannover.de

- Keywords: Asthma bronchiale, Mukoviszidose, interstitielle Lungenerkrankungen, perinatale immunologische Prägung, Immundefekte, rheumatische Erkrankungen, Lungeninfektionen

### Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie wird maßgeblich durch Forschungen zu pädiatrisch-pneumologischen Themen wie Asthma bronchiale, Mukoviszidose, interstitielle Lungenerkrankungen, Atemwegsinfektionen sowie zu immunologischen Themen wie der perinatalen immunologischen Prägung, Immundefekten und rheumatischen Erkrankungen geprägt. Für alle Themenbereiche werden sowohl grundlagenwissenschaftliche als auch klinische Studien durchgeführt. Im Deutschen Zentrum für Lungenerkrankungen (DZL) sowie in verschiedenen DFG-geförderten Projekten stehen vor allem die Themen Asthma bronchiale und Mukoviszidose im Mittelpunkt. Es wurden die immunologischen Mechanismen der Entstehung von Toleranz gegenüber Allergenen und den Entwicklungen anderer kausaler immunmodulatorisch geprägter Strategien zur Behandlung von Allergien und Asthma bronchiale analysiert. Die Klinik ist maßgeblich beteiligt an dem Aufbau einer nationalen pädiatrischen Asthma-Kohorte zur Identifikation von Subphänotypen und Biomarkern des Asthma bronchiale auf der Basis von klinischen und molekularen Parametern. Die Forschergruppen der Klinik sind an verschiedenen genomweiten Assoziationsstudien zur Identifikation von neuen Genen teilweise leitend beteiligt, deren Rolle bei Asthma und Atopie bisher unbekannt waren. Für die Mukoviszidose stehen Untersuchungen der Pathogenese der Erkrankung, Entwicklung neuer Therapiekonzepte und die Genomik von *Pseudomonas aeruginosa* im Mittelpunkt. Darüber hinaus werden die Mechanismen der Kolonisation, Invasion und Persistenz von *Pseudomonas aeruginosa* im Respirationstrakt analysiert. Auch hier bestehen neben verschiedenen DFG-geförderten Projekten internationale EU-geförderte Netzwerke. Als Teil eines EU-geförderten Netzwerkes arbeitet die Klinik an der Entwicklung neuer Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten bei interstitiellen Lungenerkrankungen. Gemeinsam mit Arbeitsgruppen aus Rebirth führt sie Untersuchungen zur intrapulmonalen Zelltherapie bei der Pulmonalen Alveolarproteinose durch. Schwerpunkte sind auch die Erforschung von Ursachen und neuen Behandlungsmöglichkeiten verschiedener Immundefekte und rheumatischen Erkrankungen.

### Forschungsprojekte

#### **Das *Pseudomonas aeruginosa* Pangenom: Bedeutung der Genomdiversität für die bakterielle Pathogenität und die Wirtsantwort bei Atemwegsinfektionen**

*Pseudomonas aeruginosa* ist ein metabolisch vielseitiges, opportunistisches, pathogenes Bakterium. Pneumonien mit *P. aeruginosa* haben sich in den letzten 10 Jahren zu einem globalen Gesundheitsproblem entwickelt. Infektionen mit dem multiresistenten Keim sind mittlerweile die häufigste Ursache für die Pneumonie im immunkompromittierten Patienten mit einem Gram-negativen Pathogen und werden zunehmend ein für die Morbidität und Mortalität hochrelevanter Risikofaktor für Individuen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), der vierthäufigsten Todesursache in Deutschland. Der metabolisch versatile, ubiquitäre und multi drug-resistente Gram-negative Erreger *P. aeruginosa* verursacht beim Menschen eine Vielzahl von Infektionen, wobei in erster Linie die Infektionen an Auge, Ohr, den ableitenden Harnwegen, Pneumonien und Sepsis zu nennen sind. Dank verbesserter Prävention und Therapieprogrammen hat unter den schweren *Pseudomonas*-infektionen die Frequenz der posttraumatischen Infektionen

von Auge und Brandwunden hochsignifikant abgenommen.

Im Gegensatz dazu ist in den letzten 30 Jahren das Vorkommen der Atemwegsinfektionen mit *P. aeruginosa* weltweit kontinuierlich angestiegen. Mitterweile ist *P. aeruginosa* der häufigste Gram-negative Erreger bei der Community Acquired Pneumonia (CAP, 17%), der Health Care Associated Pneumonia (HCAP, 25%) und der Beatmungspneumonie (VAP, 28%) auf Intensivstationen. Die Mortalität der Beatmungspneumonie wird in der Literatur zwischen 33% bis 72% angegeben. Zudem entwickeln sich die chronischen Atemwegsinfektionen mit *P. aeruginosa* bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium von COPD zu einem hochrelevanten, gesundheitspolitischen Problem. Die intermittierende Kolonisation der Atemwege mit *P. aeruginosa* wird in ca. 30% aller COPD-Patienten beobachtet. In 5% der COPD-Patienten wird die *Pseudomonas*-Infektion chronisch. Die prognostisch ungünstige Komplikation hat allein in Deutschland eine Prävalenz von 600.000 Fällen.

Aufgrund der großen Bedeutung von *P. aeruginosa* in der Infektions- und Umweltmikrobiologie waren vor Beginn dieses Forschungsvorhabens schon mehrere *P. aeruginosa*-Stämme in ihrem Genom sequenziert. Allerdings kommen diese Genome von Stämmen, die nur selten aus Umwelt oder Klinik isoliert werden. Unser Forschungsvorhaben setzte es sich daher zum Ziel, die Genome der am häufigsten weltweit vorkommenden *P. aeruginosa*-Stämme aufzuklären und zu prüfen, ob die genomischen Differenzen zwischen den Stämmen mit einer unterschiedlichen Pathogenität assoziiert sind. Als Vertreter für die 15 häufigsten Klone in der globalen *P. aeruginosa* Population wurden Isolate aus respiratorischen Sekreten von Patienten mit akuter Beatmungspneumonie oder von Patienten mit chronischen Atemwegsinfektionen ausgewählt. Weiterhin wurden fünf Umweltstämme ausgewählt, die zu Klonen gehören, von denen bisher kein Stamm aus der Infektion eines Menschen isoliert worden war. Diese Umweltsolate stammten von Pflanzen, Flusswasser, Boden oder sogar der Tiefsee im Pazifischen Ozean.

Die Pathogenität der sequenzierten 20 *P. aeruginosa*-Stämme wurde in Infektionsmodellen geprüft. Mäuse wurden nasal mit jeweils derselben Dosis des entsprechenden *P. aeruginosa*-Stammes infiziert. Der Verlauf der sich daraufhin entwickelnden Atemwegsinfektionen wurde über einen Zeitraum von fünf Tagen durch die Bestimmung des Verhaltens, des Körpergewichts, der Körpertemperatur und der Lungenfunktion verfolgt. Als Endpunkte wurden zum Zeitpunkt 6 bzw. 24 Stunden nach Beginn der Infektion die Zahl der Bakterien in der Lunge, die Histologie der Atemwege und Entzündungswerte in den Mäuselungen ermittelt. Abbildung 1 fasst die wichtigsten Ergebnisse zusammen.

Die Experimente deckten einen unerwartet starken interklonalen Gradienten der Virulenz zwischen den einzelnen sequenzierten *P. aeruginosa*-Stämmen auf. Im Falle von zwei Stämmen verhielten sich die Mäuse wie ihre gesunden Kontrollen, die lediglich physiologische Kochsalzlösung erhalten hatten. Diese Mäuse zeigten keine klinischen Zeichen einer Infektion, hatten eine annähernd normale Lungenfunktion während des gesamten Beobachtungszeitraums und produzierten lokal in der Lunge wenig oder gar keine Entzündungszeichen. Das Lungengewebe sah normal gesund aus (Abbildung 1).

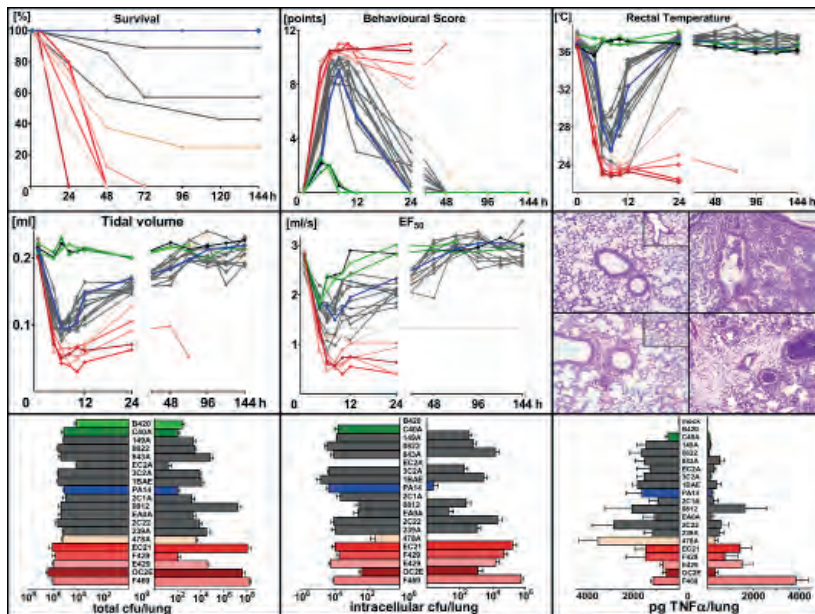
Das andere Extrem wurde bei einer Gruppe von fünf sequenzierten Stämmen beobachtet. Dieselbe Dosis, die bei den apathogenen Stämmen eingesetzt worden war, war mit diesen fünf Stämmen zu 100% tödlich. Innerhalb von 72 Stunden verstarben alle Mäuse (Abbildung 1). Binnen weniger Stunden nahmen Körpertemperatur, Körpergewicht und Lungenfunktion irreversibel ab. Der lokale Befund war durch eine hohe Produktion von entzündungsfördernden Signalstoffen gekennzeichnet und einen massiven Einstrom von Entzündungszellen. Die Mäuse waren nicht in der Lage, die Infektion zu kontrollieren. Einige Stämme konnten sich sogar intra- und extrazellulär vermehren. Ein intermediärer Phänotyp wurde in den 13 weiteren untersuchten Stämmen beobachtet. Die Mäuse verloren unter der Infektion an Gewicht und Lungenfunktion, aber die Körpertemperatur und das Verhalten normalisierten sich nach zwei Tagen wieder. Die Lungenfunktion war aber erst vier bis fünf Tage nach Beginn der Infektion wieder normal.

Die Infektionsexperimente in unserem standardisierten akuten Atemwegsinfektionsmodell konnten einen drama-

tischen Gradienten der akuten Pathogenität von *P. aeruginosa* aufdecken, der in dieser Form in der Literatur bisher noch nicht beschrieben ist. Das Spektrum der Wirtsantworten auf die *P. aeruginosa*-Infektion reichte von kompletter Gesundheit bis hin zu 100%iger Letalität. Dieser Gradient der Virulenz wurde sowohl von Klinikisolaten als auch Umweltisolaten beobachtet. Diese Daten lassen die für die klinische Medizin wichtige Schlussfolgerung zu, dass das differentielle genetische Repertoire der *P. aeruginosa*-Klone einen habitatunabhängigen Gradienten der Virulenz in der *P. aeruginosa*-Population aufrechterhält.

Es wurden nun die beiden Genome vertieft analysiert, die sich in den Mäuseinfektionsexperimenten als Extreme mit höchster bzw. fehlender Virulenz erwiesen hatten. In dem Genom des hochvirulenten Isolats fiel auf, dass das Bakterium zahlreiche Gene besitzt, die für die Persistenz von *P. aeruginosa* in der Säugergunge und die Abgabe von Pathogenitätsfaktoren in die Lunge von entscheidender Bedeutung sind. Im Gegensatz dazu fehlten im Genom des apathogenen Stammes zahlreiche Virulenzgene. Außerdem war das Repertoire an Genen eingeschränkt, mit denen sich die Bakterien an menschliches Gewebe und Zellen anheften können, und zudem fehlte ein spezifischer Genkomplex, mit dem *P. aeruginosa* die Funktion der Atemwegsepithelzellen spezifisch stören kann. Anhand dieser Genomanalysen lässt sich also plausibel erklären, warum der eine Stamm weitgehend apathogen und der andere hochpathogen ist.

Neue genetische Information entsteht bei Bakterien entweder durch neu aufgetretene Mutationen oder aber den Austausch von genetischem Material mit anderen Bakterien. Über gesamtgenomische Vergleiche der Sequenzdiversität ist es uns gelungen, nachzuweisen, dass es sich bei *P. aeruginosa* um eine Art handelt, die ihr genetisches Material frei zwischen den einzelnen Klonen der Bakteriengemeinschaft miteinander austauschen kann. Dieser freie Austausch genetischer Information dürfte zur hohen Fitness von *P. aeruginosa* beitragen, seit hunderten von Millionen Jahren Lebensräume in Boden, Wasser, Pflanze und Tier zu besiedeln und auch ungewohnte neue Nischen wie die Lunge eines Patienten mit COPD oder mit Mukoviszidose mit hoher Effizienz zu besiedeln.



**Abb. 1:** Atemwegsinfektion von C57Bl6J Mäusen mit den 20 sequenzierten *P. aeruginosa* Stämmen. Die sechs virulentesten Stämme (F469, Oc2E, E429, F429, EC21, 478A) sind in Rottönen gezeichnet, der avirulenteste Stamm B420 in Hellgrün und die zwei häufigsten Klone C und PA14 in Dunkelgrün und Blau. Alle anderen Stämme sind in Grau markiert. Im zeitlichen Verlauf wird der Medianwert der untersuchten Mäuse für Überleben, Verhaltensscore, Rektaltemperatur und Lungenfunktion (tidal volume, EF50) gezeigt. Die Schnitte zeigen die Inflammation der Lunge nach Infektion mit B420 (links) und F469 (rechts) nach 6 h (oben) bzw. 24 h (unten). CFU und Zytokinspiegel in der Lunge beziehen sich ebenfalls auf 6 h (jeweils links) und 24 h (rechts) nach Infektion.

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gulbins, Erich (Prof. Dr. med.), Institut für Molekularbiologie, Universitätsklinikum Essen, Goesmann, Alexander (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Bioinformatik und Systembiologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, Hecker, Michael (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Mikrobiologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.; Förderung: BMBF

## Weitere Forschungsprojekte

### **Vernebelung und anschließende pulmonale sowie nasale Applikation von aus menschlichem Blutplasma isolierten Immunglobulinen.**

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: CLS Behring GmbH, Pari GmbH; Förderung: CLS Behring GmbH

### **Development an IgM-specific anti PnPS ELISA for in vivo assessment of functional MZB defects.**

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: The Binding Site, Birmingham, UK

### **Effects of transfusion thresholds on neurocognitive outcome of extremely low birth weight infants (ETTNO)**

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Franz, Axel (PD Dr. med.), Universität Tübingen; Förderung: DFG

### **German Neonatal Network (GPP)**

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr. med.), Peter, Corinna (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Göpel, Wolfgang (Prof. Dr. med.), Universität Lübeck; Förderung: DFG

### **An Oligo-Center Observational Study to Collect Data in Preterm Neonates Born at or Above 27 + 0 Weeks of Gestational Age who are Sufficiently Stable on Non-Invasive Ventilatory Support.**

■ Projektleitung: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Herting, Egbert (Prof. Dr. med.), Universität Lübeck; Förderung: MDT

### **Mechanismen der IL-17A-vermittelten pulmonalen Entzündung: Ansätze für therapeutische Interventionen.**

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.); Förderung: DFG

### **Evaluation anti-inflammatorischer Substanzen zur Behandlung der Th17-abhängigen Atemwegs-entzündung bei zystischer Fibrose.**

■ Projektleitung: Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.); Förderung: Christiane-Herzog-Stiftung

### **Randomisierte PRINTO-Studie zur Juvenilen Dermatomyositis (Steroide versus Steroide und Methotrexat versus Steroide und Cyclosporin A).**

■ Projektleitung: Dressler, Frank (Dr. med.); Förderung: Pediatric Rheumatology International Trials Organisation

### **DAISY-Studie zu Neugeborenen mit Clostridienenteritis**

■ Projektleitung: Dressler, Frank (Dr. med.); Förderung: Astellas Pharma

### **Die Rolle des kostimulatorischen Moleküls CD137 beim Asthma bronchiale und bei der Toleranz gegen Allergene**

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

### **Cellular Approaches for rare pulmonary diseases (CARPuD II), Projekt RP3**

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO, MHH; Förderung: BMBF



**Deutsches Zentrum für Lungenforschung "Disease Area Asthma", Standort Hannover**

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Standortsprecher: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Mutius, Erika (Prof. Dr. med.), LMU München; Kopp, Matthias V. (Prof. Dr. med.), UKSH Campus Lübeck; Förderung: BMBF

**Intratracheale Transplantation gentherapeutisch korrigierter Monozyten als innovativer Therapieansatz bei der pulmonalen Alveolarproteinose**

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner Stiftung

**Innovative Gentherapie bei seltenen monogenen Erkrankungen der Lunge**

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Eva Luise und Horst Köhler Stiftung

**Experimentelle Neonatologie (W2-Stiftungsprofessur)**

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ure, Benno (Prof. Dr. med.), Kinderchirurgie/MHH; Förderung: Appenrodt-Stiftung

**GO-Bio 4: Chipzytometrie als neue Technologie zur tiefgreifenden Zellanalyse**

■ Projektleitung: Hennig, Christian (Dr. med.); Förderung: BMBF/PTJ

**Sport als Therapie im Alltag der CF**

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: CF-Selbsthilfe "Mehr Aktion für Kinder"

**Epidemiologische Erhebungen zu Ernährung und körperlichem Status von CF Patienten im Zusammenhang mit körperlicher Aktivität**

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Institut für Sportmedizin, MHH; Förderung: Abbott Arzneimittel GmbH

**Prospective randomized, placebo-controlled, double blind, multicenter study (phase III) to evaluate clinical efficacy and safety of avian polyclonal anti-Pseudomonas antibodies (IgY) in prevention of recurrence of Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients**

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Mukoviszidose e.V.

**Evaluation eines ganzheitlichen patientenzentrierten Versorgungsmodells für Patienten mit seltenen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der psychosozialen Versorgung am Beispiel der Mukoviszidose (VEMSE)**

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Förderung: Mukoviszidose Institut gGmbH, gemeinsamer Bundesausschuss

**Deutsches Zentrum für Lungenforschung "Disease Area Asthma", Standort Hannover**

■ Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Standortsprecher: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Mutius, Erika (Prof. Dr. med.), LMU München; Kopp Matthias V (Prof. Dr. med.), UKSH Campus Lübeck; Förderung: BMBF

**NGFN Plus Verbundprojekt: Genomnetz Umweltbedingte Erkrankungen: Genetische Ätiologie des Asthma bronchiale**

■ Projektleitung: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

**Allergie-relevante Analytik mit Nano-Reagenzien (nanoARA): Gewinnung und Kultivierung primärer und immortalisierter basophiler Granulozyten (AiF Teilprojekt VP 3150701SB3)**

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Förderung: BMWi

#### **Reciprocal Modulation of Basophils and B cells in Health and Disease**

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.), MHH; Renner, Ellen (PD Dr. med.), LMU München; Förderung: DFG

#### **Investigating the role of the B cell compartment in the pathogenesis of asthma. Deutsches Zentrum für Lungenerkrankungen. Teilprojekt AA2.1**

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), MHH; Förderung: BMBF

#### **Investigating the role of B cells and basophils in systemic lupus erythematosus**

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Förderung: Wolfgang Schulze Stiftung

#### **Investigating the effect of Etanercept on the peripheral B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis**

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Thon, Angelika (Dr. med.), MHH; Huppertz, Hans-Iko (Prof. Dr. med.), Prof. Hess-Kinderklinik Bremen; Förderung: Pfizer

#### **Charakterisierung humaner B-Zellen Subpopulationen im peripheren Blut.**

■ Projektleitung: Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.); Kooperationspartner: von Kaisenberg, Constantin (Prof. Dr. med.), MHH; Morbach, Henner (Dr. med.), Universitätskinderklinik Würzburg; Geffers, Robert (Dr. med.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG

#### **Opportunities for life in paediatric organ transplant recipients: Teilprojekt Studie zur Verbesserung der Therapiemitarbeit bei lungentransplantierten Kindern und Jugendlichen**

■ Projektleitung: Müller, Carsten (Dr. med.); Förderung: BMBF

#### **Kinderlungenregister - Internationales Register und Biobank für seltene Lungenerkrankungen**

■ Projektleitung: Schwerk, Nicolaus (Dr. med.); Griese, Matthias (Prof. Dr. med.), München; Seidenberg, Jürgen (Prof. Dr. med.), Oldenburg; Kooperationspartner: Brasch, Frank (Prof. Dr. med.) Bielefeld; Ahrens, Frank (Dr. med.) Hamburg; Schulze, Johannes (Dr. med.) Frankfurt; Förderung: BMBF

#### **Inzeptionskohorte für neu diagnostizierte Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (ICON)**

■ Projektleitung: Thon, Angelika (Dr. med.); Förderung: BMBF

#### **Beschreibung und funktionelle Analyse der beta-Untereinheit des epithelialen Natriumkanals SCNN1B als krankheitsmodifizierendes Gen bei Patienten mit Mukoviszidose**

■ Projektleitung: Stanke, Frauke (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nürnberg, Peter (Prof. Dr. rer. nat.) Cologne Center for Genomics, Universität Köln; Förderung: Fritz Thyssen Stiftung

#### **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)

#### **Deutsches Zentrum für Lungenforschung „Disease Area CF“, Standort Hannover**

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Dr. med. Dr. rer. nat.); Standortsprescher: 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 Cootherapy in Subjects with Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation**

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: Vertex Inc., Cambridge, Ma., USA

### **A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor Monotherapy and in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation**

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.); Förderung: Vertex Inc., Cambridge, MA, USA

### **Charakterisierung molekularer Prozesse der mikrobiellen Toleranzinduktion in Neonaten und ihre Bedeutung für die Pathogenese der neonatalen Sepsis**

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: Appenrodt Stiftung

#### **Originalpublikationen**

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

Amoah AS, Obeng BB, May L, Kruize YC, Larbi IA, Kabesch M, Wilson MD, Hartgers FC, Boakye DA, Yazdanbakhsh M. Urban-rural differences in the gene expression profiles of Ghanaian children. *Genes Immun* 2014;15(5):313-319

Austermann J, Friesenhagen J, Fassl SK, Ortkras T, Burgmann J, Barczyk-Kahlert K, Faist E, Zedler S, Pirr S, Rohde C, Muller-Tidow C, von Kockritz-Blickwede M, von Kaisenberg CS, Flohe SB, Ulas T, Schultze JL, Roth J, Vogl T, Viemann D. Alarmins MRP8 and MRP14

Induce Stress Tolerance in Phagocytes under Sterile Inflammatory Conditions. *Cell Rep* 2014;9(6):2112-2123

Autengruber A, Gereke M, Hansen G, Hennig C, Bruder D. Impact of enzymatic tissue disintegration on the level of surface molecule expression and immune cell function. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2012;2(2):112-120

Baumann U, Miescher S, Vonarburg C. Immunoglobulin replacement therapy in antibody deficiency syndromes: are we really doing enough? *Clin Exp Immunol* 2014;178 Suppl 1:83-85

Blümchen K, Beder A, Beschoner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, Heinzmann A, Nemat K, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut

- allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(2):390-398
- Chillappagari S, Venkatesan S, Garapati V, Mahavadi P, Munder A, Seubert A, Sarode G, Guenther A, Schmeck BT, Tümmler B, Henke MO. Impaired TLR4 and HIF expression in cystic fibrosis bronchial epithelial cells downregulates hemeoxygenase-1 and alters iron homeostasis in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;ajplung.00167.2014
- Dag F, Dolken L, Holzki J, Drabig A, Weingartner A, Schwerk J, Lienenklaus S, Conte I, Geffers R, Davenport C, Rand U, Koster M, Weiss S, Adler B, Wirth D, Messerle M, Hauser H, Cicin-Sain L. Reversible silencing of cytomegalovirus genomes by type I interferon governs virus latency. *PLoS Pathog* 2014;10(2):e1003962
- Depner M, Ege MJ, Genuneit J, Pekkanen J, Roponen M, Hirvonen MR, Dalphin JC, Kaulek V, Krauss-Etschmann S, Riedler J, Braun-Fahrlander C, Roduit C, Lauener R, Pfefferle PI, Weber J, von Mutius E, PASTURE Study Group. Atopic sensitization in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(3):781-788
- Dijkstra D, Hennig C, Hansen G, Biller H, Krug N, Hohlfeld JM. Identification and quantification of basophils in the airways of asthmatics following segmental allergen challenge. *Cytometry A* 2014;85(7):580-587
- Fassl SK, Austermann J, Papantonopoulou O, Riemenschneider M, Xue J, Bertheloot D, Freise N, Spiekermann C, Witten A, Viemann D, Kirschnek S, Stoll M, Latz E, Schultze JL, Roth J, Vogl T. Transcriptome Assessment Reveals a Dominant Role for TLR4 in the Activation of Human Monocytes by the Alarmin MRP8. *J Immunol* 2015;194(2):575-583
- Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW, Dutch WID, van Beem RT, Guzman D, Workman S, Soler-Palacin P, De Gracia J, Witte T, Schmidt RE, Litzman J, Hlavackova E, Thon V, Borte M, Borte S, Kumararatne D, Feighery C, Longhurst H, Helbert M, Szaflarska A, Sediva A, Belohradsky BH, Jones A, Baumann U, Meyts I, Kutukculer N, Wagstrom P, Galal NM, Roesler J, Farmaki E, Zinovieva N, Ciznar P, Papadopoulou-Alataki E, Bienemann K, Velbri S, Panahloo Z, Grimbacher B, European Society for Immunodeficiencies Registry Working Party. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(1):116-126
- Gaubitz M, Dressler F, Huppertz HI, Krause A. Diagnostik und Therapie der Lyme-Arthritis. Empfehlungen der Kommission Pharmakotherapie der DGRh. *Z Rheumatol* 2014;73(5):469-474
- Gaubitz M, Dressler F, Huppertz HI, Krause A, Kommission Pharmakotherapie der DGRh. Diagnostik und Therapie der Lyme-Arthritis. Empfehlungen der Kommission Pharmakotherapie der DGRh. *Z Rheumatol* 2014;73(5):469-474
- Ge S, Hertel B, Susnik N, Rong S, Dittrich AM, Schmitt R, Haller H, von Vietinghoff S. Interleukin 17 receptor A modulates monocyte subsets and macrophage generation in vivo. *PLoS One* 2014;9(1):e85461
- Glaesener S, Quach TD, Onken N, Weller-Heinemann F, Dressler F, Huppertz HI, Thon A, Meyer-Bahlburg A. Distinct effects of methotrexate and etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(9):2590-2600
- Hansen G. Atemwegsinfektionen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014;162(2):114
- Hansen G. Nahrungsmittelallergien. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014;162(10):861-861
- Hansen G. Chronische Atemwegserkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2013;161(5):389
- Happle C, Lachmann N, Skuljec J, Wetzke M, Ackermann M, Brenning S, Mucci A, Jirno AC, Groos S, Mirenska A, Hennig C, Rodt T, Bankstahl JP, Schwerk N, Moritz T, Hansen G. Pulmonary transplantation of macrophage progenitors as effective and long-lasting therapy for hereditary pulmonary alveolar proteinosis. *Sci Transl Med* 2014;6(250):250ra113
- Hartwig C, Munder A, Glage S, Wedekind D, Schenk H, Seifert R, Neumann D. The histamine H<sub>2</sub>-receptor (HR) regulates eosinophilic inflammation in ovalbumin-induced experimental allergic asthma in mice. *Eur J Immunol* 2014;DOI: 10.1002/eji.201445179
- Hebestreit H, Schmid K, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Roth K, Hebestreit A, Schenk T, Schindler C, Posselt HG, Kriemler S. Quality of life is associated with physical activity and fitness in cystic fibrosis. *BMC Pulm Med* 2014;14:26-2466-14-26
- Hetzl M, Lachmann N, Happle C, Kuhn A, Ackermann M, Brenning S, Schambach A, Hansen G, Moritz T. Preclinical assessment of improved lentiviral vectors for gene and cell therapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Pneumologie* 2014;68(6):A76
- Heuser M, Schlarmann C, Dobbernack V, Panagiota V, Wiehlmann L, Walter C, Beier F, Ziegler P, Yun H, Kade S, Kirchner A, Huang L, Koenecke C, Eder M, Brümmendorf TH, Dugas M, Ganser A, Thol F. Genetic characterization of acquired aplastic anemia by targeted sequencing. *Haematologica* 2014;99(9):e165-7
- Hildebrandt J, Yalcin E, Bresser HG, Cinel G, Gappa M, Haghghi A, Kiper N, Khalilzadeh S, Reiter K, Sayer J, Schwerk N, Sibbersen A, Van Daele S, Nübling G, Lohse P, Griesse M. Characterization of CSF2RA mutation related juvenile pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):171
- Hilker R, Munder A, Klockgether J, Moran Losada P, Chouvarine P, Cramer N, Davenport CF, Dethlefsen S, Fischer S, Peng H, Schönfelder T, Türk O, Wiehlmann L, Wölbeling F, Gulbins E, Goesmann A, Tümmler B. Interclonal gradient of virulence in the *Pseudomonas aeruginosa* pangenome from disease and environment. *Environ Microbiol* 2015;17(1):29-46
- Kabesch M. Epigenetics in asthma and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14(1):62-68
- Lluis A, Ballenberger N, Illi S, Schieck M, Kabesch M, Illig T, Schleich I, von Mutius E, Schaub B. Regulation of T17 markers

early in life through maternal farm exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):864-871

Maroz A, Stachorski L, Emmrich S, Reinhardt K, Xu J, Shao Z, Käbler S, Dertmann T, Hitzler J, Roberts I, Vyas P, Juban G, Hennig C, Hansen G, Li Z, Orkin S, Reinhardt D, Klusmann JH. GATA1s induces hyperproliferation of eosinophil precursors in Down syndrome transient leukemia. *Leukemia* 2014;28(6):1259-1270

Mechelli R, Umeton R, Policano C, Annibali V, Coarelli G, Ricigliano VA, Vittori D, Fornasiero A, Buscarinu MC, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Romano S, Salvetti M, Ristori G. A „candidate-interactome“ aggregate analysis of genome-wide association data in multiple sclerosis. *PLoS One* 2013;8(5):e63300

Meyer-Bahlburg A, Dressler F, Baumann U. Chronic arthritis in a boy with Cernunnos immunodeficiency. *Clin Immunol* 2014;154(1):47-48

Moura-Alves P, Fae K, Houthuys E, Dorhoi A, Kreuchwig A, Furkert J, Barison N, Diehl A, Munder A, Constant P, Skrahina T, Gühlich-Bornhof U, Klemm M, Koehler AB, Bandermann S, Goosmann C, Mollenkopf HJ, Hurwitz R, Brinkmann V, Fillatreau S, Daffe M, Tümmler B, Kolbe M, Oschkinat H, Krause G, Kaufmann SH. AhR sensing of bacterial pigments regulates antibacterial defence. *Nature* 2014;512(7515):387-392

Munder A, Tümmler B. Assessing *Pseudomonas* virulence using mammalian models: acute infection model. *Methods Mol Biol* 2014;1149:773-791

Munder A, Wöbeling F, Klockgether J, Wiehlmann L, Tümmler B. In vivo imaging of bioluminescent *Pseudomonas aeruginosa* in an acute murine airway infection model. *Pathog Dis* 2014;72(1):74-77

Mustonen K, Orivuori L, Keski-Nisula L, Hyvärinen A, Pfefferle PI, Riedler J, Dalphin JC, Genuneit J, Lauener R, Roudit C, Braun-Fahränder C, Weber J, Schaub B, von Mutius E, Pekkanen J, Vaarala O, PASTURE Study Group. Inflammatory response and IgE sensitization at early age. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24(4):395-401

Peter C, Boberski B, Bohnhorst B, Pirr S. Prescription of Home Oxygen Therapy to Very Low Birth Weight Infants in Germany: A Nationwide Survey. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53(8):726-732

Pewzner-Jung Y, Tavakoli Tabazavareh S, Grassme H, Becker KA, Japtok L, Steinmann J, Joseph T, Lang S, Tuemmler B, Schuchman EH, Lentsch AB, Kleuser B, Edwards MJ, Futerman AH, Gulbins E. Sphingoid long chain bases prevent lung infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *EMBO Mol Med* 2014;6(9):1205-1214

Pirr S, Boberski B, Bohnhorst B, Peter C. Entlassungssituation Frühgeborener unter 1500 g Geburtsgewicht. Erste Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage. *Päd Praxis* 2014;82(3):369-379

Pohl S, Klockgether J, Eckweiler D, Khaledi A, Schniederjans M, Chouvarine P, Tümmler B, Häussler S. The extensive set of accessory *Pseudomonas aeruginosa* genomic components. *FEMS Microbiol Lett* 2014;356(2):235-241

Raile K, Schober E, Konrad K, Thon A, Grulich-Henn J, Meissner T, Wolfle J, Scheuing N, Holl RW, The DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Treatment of young patients with HNF1A mutations (HNF1A-MODY). *Diabet Med* 2015;32(4):526-530

Reiner G, Bertsch N, Hoeltig D, Selke M, Willems H, Gerlach GF, Tuemmler B, Probst I, Herwig R, Drungowski M, Waldmann KH. Identification of QTL affecting resistance/susceptibility to acute *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection in swine. *Mamm Genome* 2014;25(3-4):180-191

Reiner G, Dreher F, Drungowski M, Hoeltig D, Bertsch N, Selke M, Willems H, Gerlach GF, Probst I, Tuemmler B, Waldmann KH, Herwig R. Pathway deregulation and expression QTLs in response to *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection in swine. *Mamm Genome* 2014;25(11-12):600-617

Scheuing N, Badenhoop K, Borkenstein M, Konrad K, Lilienthal E, Laubner K, Naeke A, Rami-Merhar B, Thon A, Wiemann D, Holl RW, for the German/Austrian Diabetes Prospective Documentation Initiative. Why is insulin pump treatment rarely used in adolescents and young adults with cystic fibrosis-related diabetes? *Pediatr Diabetes* 2015;16(1):10-15

Scheuing N, Berger G, Bergis D, Gohlke B, Konrad K, Laubner K, Lilienthal E, Moser C, Schütz-Fuhrmann I, Thon A, Holl RW, German/Austrian Diabetes Prospective Documentation (DPV) Initiative. Adherence to clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes in 659 German/Austrian patients. *J Cyst Fibros* 2014;13(6):730-736

Scheuing N, Holl RW, Dockter G, Hermann JM, Junge S, Koerner-Rettberg C, Naehrlich L, Smaczny C, Staab D, Thalhammer G, van Koningsbruggen-Rietschel S, Ballmann M. High Variability in Oral Glucose Tolerance among 1,128 Patients with Cystic Fibrosis: A Multicenter Screening Study. *PLoS One* 2014;9(11):e112578

Scheuing N, Konrad K, Thon A, Holl R. Diabetes bei Mukoviszidose: Was sollten Kinder- und Jugendärzte wissen? *Päd Praktische Pädiatrie* 2014;20:365-369

Scheuing N, Thon A, Konrad K, Bauer M, Karsten C, Meissner T, Seufert J, Schönau E, Schöfl C, Woelfle J, Holl RW, German/Austrian Diabetes Prospective Documentation Initiative and the BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Carbohydrate intake and insulin requirement in children, adolescents and young adults with cystic fibrosis-related diabetes: A multicenter comparison to type 1 diabetes. *Clin Nutr* 2014;DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.016

Schieck M, Michel S, Suttner K, Illig T, Zeilinger S, Franke A, Vogelberg C, von Berg A, Bufer A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Kerzel S, Kabisch M. Genetic variation in TH17 pathway genes, childhood asthma, and total serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(3):888-891

Schieck M, Sharma V, Michel S, Toncheva AA, Worth L, Potaczek DP, Genuneit J, Kretschmer A, Depner M, Dalphin JC, Riedler J, Frei R, Pekkanen J, Tost J, Kabisch M. A polymorphism in the TH2 locus control region is associated with changes in DNA methylation and

gene expression. *Allergy* 2014;69(9):1171-1180

Schubert D, Bode C, Kenefick R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, Bulashevskaya A, Petersen BS, Schäffer AA, Grüning BA, Unger S, Frede N, Baumann U, Witte T, Schmidt RE, Dueckers G, Niehues T, Seneviratne S, Kanariou M, Speckmann C, Ehl S, Rensing-Ehl A, Warnatz K, Rakhmanov M, Thimme R, Hasselblatt P, Emmerich F, Cathomen T, Backofen R, Fisch P, Seidl M, May A, Schmitt-Graeff A, Ikemizu S, Salzer U, Franke A, Sakaguchi S, Walker LS, Sansom DM, Grimbacher B. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med* 2014;20(12):1410-1416

Schwerk N, Hansen G. Allergieprävention. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014;162(6):511-517

Sharma V, Michel S, Gaertner V, Franke A, Vogelberg C, von Berg A, Buße A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Frischer T, Genuneit J, Zeilinger S, Illig T, Schedel M, Potaczek DP, Kabesch M. Fine-mapping of IgE-associated loci 1q23, 5q31, and 12q13 using 1000 Genomes Project data. *Allergy* 2014;69(8):1077-1084

Stöcklin L, Loss G, von Mutius E, Weber J, Genuneit J, Horak E, Sozanska B, Danielewicz H, Cullinan P, Heederick D, Braun-Fahrlander C, GABRIEL study group. Health-related quality of life in rural children living in four European countries: the GABRIEL study. *Int J Public Health* 2013;58(3):355-366

Sudarsan S, Dethlefsen S, Blank LM, Siemann-Herzberg M, Schmid A. The Functional Structure of Central Carbon Metabolism in *Pseudomonas putida* KT2440. *Appl Environ Microbiol* 2014;80(17):5292-5303

Tang AC, Turvey SE, Alves MP, Regamey N, Tümmler B, Hartl D. Current concepts: host-pathogen interactions in cystic fibrosis airways disease. *Eur Respir Rev* 2014;23(133):320-332

Thol F, Bollin R, Gehlhaar M, Walter C, Dugas M, Suchanek KJ, Kirchner A, Huang L, Chaturvedi A, Wichmann M, Wiehlmann L, Shahswar R, Damm F, Göhring G, Schlegelberger B, Schlenk R, Döhner K, Döhner H, Krauter J, Ganser A, Heuser M. Mutations in the cohesin complex in acute myeloid leukemia: clinical and prognostic implications. *Blood* 2014;123(6):914-920

Tillack C, Ehmman LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, Stallhofer J, Beigel F, Bedynek A, Wetzke M, Maier H, Koburger M, Wagner J, Glas J, Diegelmann J, Koglin S, Dombrowski Y, Schaubert J, Wollenberg A, Brand S. Anti-TNF antibody-induced psoriasisiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon-gamma-expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014;63(4):567-577

Tran DD, Saran S, Williamson AJ, Pierce A, Dittrich-Breiholz O, Wiehlmann L, Koch A, Whetton AD, Tamura T. THOC5 controls 3'-end-processing of immediate early genes via interaction with polyadenylation specific factor 100 (CPSF100). *Nucleic Acids Res* 2014;42(19):12249-12260

Tudorache I, Sommer W, Kühn C, Wiesner O, Hadem J, Fühner T,

lus F, Avsar M, Schwerk N, Böthig D, Gottlieb J, Welte T, Bara C, Haverich A, Hoeper MM, Warnecke G. Lung Transplantation for Severe Pulmonary Hypertension-Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postoperative Left Ventricular Remodelling. *Transplantation* 2015;99(2):451-458

Tümmler B. Genotyping methods. *Methods Mol Biol* 2014;1149:33-47

Tümmler B. The stony road to phe508del CFTR pharmacotherapy: smoothing the first rock. *Lancet Respir Med* 2014;2(7):508-509

Tümmler B, Haas D. Gerd Döring (1948-2013). *FEMS Microbiol Lett* 2014;356(2):250-251

Wehr C, Gennery AR, Lindemans C, Schulz A, Hoenig M, Marks R, Recher M, Gruhn B, Holbro A, Heijnen I, Meyer D, Grigoleit G, Einsele H, Baumann U, Witte T, Sykora KW, Goldacker S, Regairaz L, Aksoylar S, Ardeniz O, Zecca M, Zdziarski P, Meyts I, Matthes-Martin S, Imai K, Kamae C, Fielding A, Seneviratne S, Mahlaoui N, Slatter MA, Güngör T, Arkwright PD, van Montfrans J, Sullivan KE, Grimbacher B, Cant A, Peter HH, Finke J, Gaspar HB, Warnatz K, Rizzi M, the Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. Multicenter experience in hematopoietic stem cell transplantation for serious complications of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.029

Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(29-30):509-20, i

Winterberg T, Vieten G, Meier T, Yu Y, Busse M, Hennig C, Hansen G, Jacobs R, Ure BM, Kuebler JF. Distinct phenotypic features of neonatal murine macrophages. *Eur J Immunol* 2015;45(1):214-224

Zepp F, Hansen G. Prävention. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014;162(6):494-495

## Übersichtsarbeiten

Alvermann S, Hennig C, Stüve O, Wiendl H, Stangel M. Immunophenotyping of cerebrospinal fluid cells in multiple sclerosis: in search of biomarkers. *JAMA Neurol* 2014;71(7):905-912

Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. Diagnostik und Stufentherapie der Neurodermitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(29-30):509-520

## Abstracts

2014 wurden 84 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Bokel, Kyra (Dr. med.): Der Einfluss von Knochenmarkstammzellen auf eine LPS-induzierte Verzögerung der pränatalen Lungenausreifung unter Einfluss des ErbB4-Rezeptors.

Happle, Christine (PhD): Novel macrophage-based treatment strategies for hereditary pulmonary alveolar proteinosis.

Hoyng, Carina Anneliese (Dr. med. dent.): Klinische Relevanz ausgewählter Parameter der bioelektrischen Impedanzanalyse (Phasenwinkel-Z-Score, ECM/BCM-Quotient) bei Kindern und Jugendlichen mit zystischer Fibrose.

Knoll, Alexandra Barbara (Dr. med.): Adult rat bone marrow-derived stem cells promote late fetal type II cell differentiation in a co-culture model.

Michel, Sven Erik (Dr. rer. nat.): Genetic and epigenetic variants in bronchial asthma = Genetische und epigenetische Variationen bei Asthma Bronchiale.

Schütz, Katharina (Dr. med.): Etablierung eines neuen 23 valenten PnPS IgM und IgA ELISA zur Bestimmung der PnPS IgM und IgA Antikörperkinetik nach Polysaccharidvakzinierung als mögliche prognostische Parameter für primäre Immundefekte.

Sharma, Vishwas (PhD M.Sc. Microbiology): Functional characterization of genetic variants influencing IgE levels.

Toncheva, Antoaneta Antonova (Dr. rer. nat.): Genetic and functional investigation of childhood asthma susceptibility loci.

### Stipendien

Pirr, Sabine (Dr. med.): Untersuchung der postpartalen TNF-alpha-Blockade als neues Konzept in der Prävention und Therapie der neonatalen Sepsis.

### Wissenschaftspreise

Cramer, Nina (Dr. rer. nat.): Intracloal genome diversity of the major *Pseudomonas aeruginosa* clones C and PA14.

Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.): Illuminating neonatal sepsis as age-specific systemic inflammatory response syndromes playing up between neonatal monocytes and endothelia.

Michel, Sven: Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS, Gutachter für Clinical Immunology, Case Reports in Immunology.

Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.): Mitwirkung an der IMPACCT Studie des CT und ECFS, der VEMSE Studie des Mukoviszidose-Instituts und des BMBF sowie verschiedener Modulatorstudien im CF-Bereich. Vorsitzende der AG Experimentelle Pneumologie der GPP und Vorstandsmitglied der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose des Muko e.V., Gutachtertätigkeiten für die DFG sowie für die Zeitschriften Journal of Immunology, PLoSOne, Thorax, Clinical and Experimental Allergy und das Red Journal.

Dressler, Frank (Dr. med.): Beteiligung an internationalen Therapiestudien zur juvenilen idiopathischen Arthritis und zur juvenilen Dermatomyositis.

Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.): Präsident der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Beiratsmitglied des NGFN, Bundesministerium für Bildung und Forschung; Vorstandsmitglied der

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie; Berufenes Mitglied der Kommission Arzneimittel für Kinder und Jugendliche (KAKJ) des Bundesministeriums für Gesundheit; Mitglied im Organizing Committee der jährlichen American Thoracic Society Konferenzen; Mitglied im Kuratorium des Zentrums für Gesundheitsethik an der Evangelischen Akademie Loccum; Gutachter für Organe der Drittmittelförderung (DFG, BMBF, Wellcome Trust); Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: Journal of Allergy and Clinical Immunology, Journal of Immunology, Journal of Clinical Investigation, Clinical Experimental Allergy, Allergy, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Allergy. Gewähltes Mitglied der Leopoldina (Nationale Akademie der Wissenschaften).

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 Feuchthinalationen mit dem Ziel einer Therapieoptimierung Mitarbeit bei den Studien VX12-809-104 und VX12-809-105, zwei Phasen 3 Studien zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor und Lumacaftor bei CF-Patienten ab 12 Jahre. Evaluation und Optimierung der Transition von Kindern und Jugendlichen mit Cystischer Fibrose.

Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied im EU-GABRIEL Konsortium; Koordinator GABRIEL PEDIATRICS; Leiter der AG „Experimentelle Pneumologie“ der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Section Editor „Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology“; Editorial Board Member für „Allergy“; Gutachter für AsthmaUK, Wellcome Trust; Gutachter für: Acta paediatrica, American Journal of Human Genetics, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Allergy, European Journal of Human Genetics, European Respiratory Journal, International Archives of Allergy, JAMA, Journal of Allergy, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Nature Genetics, PlosOne, Respiratory Research, Thorax.

Thon, Angelika (Dr. med.): Beteiligung an internationalen Therapiestudien zur juvenilen idiopathischen Arthritis und zur juvenilen Dermatomyositis.

Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med., Dr. rer. nat.): Mitglied der 'Faculty of 1000' für 'Microbial Evolution & Genomics'; Koordinator der Disease Area 'Cystic Fibrosis' im Deutschen Zentrum für Lungenforschung; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Christiane Herzog Stiftung; Mitglied des Clinical Trials Network der European Cystic Fibrosis Society; Mitglied des Editorial Boards von environmental microbiology, environmental microbiology reports, Journal of Bacteriology, Pathogens, Peer Journal; Gutachter für Organe der Drittmittelförderung (ANR, BBRC, DFG, ESF, EU, MRC, NIH, German-Israeli Foundation, Rustaveli National Science Foundation, Schweizerischer Nationalfonds); Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine; American Journal of Respiratory, Cellular and Molecular Biology; Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Applied Environmental Microbiology; BMC Bioinformatics; BMC Genetics; BMC Genomics; BMC Microbiology; Cellular Microbio-

logy; Clinical Microbiology Reviews; European Respiratory Journal; FEMS Microbiology Reviews; Infection and Immunity; International Journal of Medical Microbiology; Journal of Antimicrobial Chemotherapy; Journal of Cell Science; Journal of Clinical Investigation; Journal of Clinical Microbiology; Journal of Cystic Fibrosis; Journal of Medical Genetics; Lancet Respiratory Medicine; Microbiology; Microbiology and Molecular Biology Reviews; Nature Biotechnology; Nature Communications; Nature Genetics; Nature Medicine; Nature Methods; Nature Protocols; Nature Reviews Microbiology; New England Journal of Medicine; Pediatric Pulmonology; PLoS ONE; PLoS Pathogens, Respiration; Respiration Research; Thorax; Trends in Genetics; Trends in Microbiology.

Stanke, Frauke (PD Dr. rer. nat.): Vertreterin des Unterzentrums "Mukoviszidose" beim Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE) der MHH. Delegierte des Mukoviszidose e.V. bei der "Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte Forschung" (TMF) e.V. Mitglied im "Expertenrat Mukoviszidose" (ECORN-CF). Gutachtertätigkeit für das "Journal of Cystic Fibrosis". Gutachtertätigkeit für den "Alphonse and Jean Forton Fund" und den Mukoviszidose e.V.

Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeit für die Drittmittelförderung der DFG. Gutachtertätigkeit für die Journale "Pediatric Allergy and Immunology, Journal of Immunology, Pediatric Research, Physiological Genomics, The Pediatric Infectious Disease Journal, Circulation Research.



## Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich

Tel.: 0511/532-6581 • E-Mail: Haverich.Axel@mh-hannover.de • www.httg.de

■ Keywords: HTTG, LEBAO, Chirurgie, Klinische Forschung, Experimentelle Forschung

## 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)artificialen 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 BioMedimplant zu nennen, welches neben anderen HTTG-Forschungsprojekten in dem von Land und Bund finanzierten (53,4 Mio.) und derzeit noch im Bau befindlichen Niedersächsischen Zentrum für Implantatforschung und Entwicklung (NIFE) ab Herbst 2015 seine neue Heimat finden wird.

### B. Klinische Forschung

Die Klinik ist eines der drei weltweit führenden Lungentransplantationszentren. Innerhalb des Deutschen Zentrums für Lungenforschung 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 Verantwortungs-

bereichen, deren oberärztliche Leiter Klinik, Forschung und Krankenversorgung weitgehend selbständig bearbeiten. Es sind dies die Bereiche Allgemeine Herzchirurgie (Klappen- und Koronarchirurgie), Aortenchirurgie, Vaskuläre und endovaskuläre Gefäßchirurgie, kardiale Elektrophysiologie, Thoraxchirurgie, Herzunterstützungssysteme, Thorakale Organtransplantation und Transplantationsnachsorge sowie Kinderherzchirurgie. Seit 2012 leitet und koordiniert unsere Klinik die durch die EU geförderte "European Clinical Study for the Application of Regenerative Heart Valves - ESPOIR". Im Jahr 2015 startet eine weitere EU-weite Studie unter Leitung der HTTG zu „Aortic Valve Replacement using Individualised Regenerative Allografts - ARISE“. In beiden Projekten wird ein in der HTTG-Chirurgie entwickeltes neuartiges Verfahren für den Herzklappenersatz bei angeborenen und erworbenen Herzfehlern in der breiten klinischen Anwendung untersucht.

## Forschungsprojekte

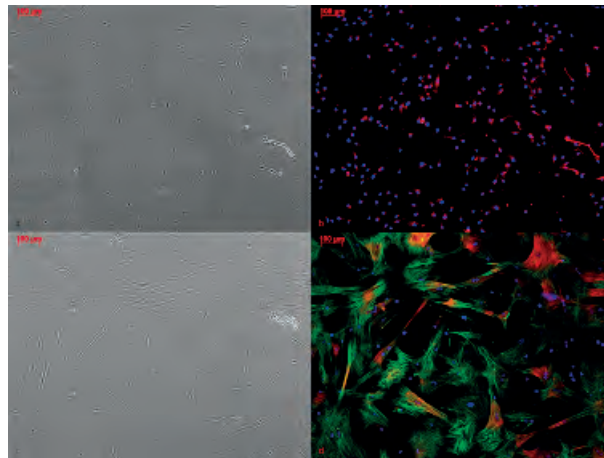
### Der bioartifizielle autologe Gefäßersatz

Die großen Fortschritte in der Gefäßchirurgie in den letzten Jahrzehnten sind eng verknüpft mit den Entwicklungen auf dem Gebiet der Bypassmaterialien. Mit der Einführung von synthetischen Prothesen aus Polyethylenterephthalat (Dacron) und expanded Polytetrafluorethylen (ePTFE) waren diese nun ständig und mit immer gleicher Qualität verfügbar, insbesondere auch in Notfallsituationen. Dennoch steht bis heute kein ideales Bypassmaterial für den klinischen Gebrauch zur Verfügung. Diese Prothesen rufen nach ihrer Implantation keine akuten gegen sie gerichteten Reaktionen hervor. Allerdings provozieren sie Reaktionen im umgebenden Gewebe und durchströmenden Blut wie die Ablagerung von Gerinnungsprodukten und zirkulierenden Zellen und die Aktivierung von zirkulierenden Monozyten. Während sich diese Reaktionen beim Ersatz großlumiger Gefäße wie der Aorta aufgrund der Größe des Lumens und der hohen Flussrate nicht negativ auswirken, mit Offenheitsraten von bis zu 97% nach 5 Jahren, so sind synthetische Prothesen nicht für einen kleinelumigen Gefäßersatz mit einem Durchmesser von  $\leq 5$  mm wie im Bereich der aorto-koronaren Bypasschirurgie geeignet. Hier werden weiterhin routinemäßig autologe Gefäße wie die V. saphena magna und die A. radialis verwendet. Diese sind jedoch nur begrenzt und mitunter mit schlechter Qualität verfügbar. Venenbypässe zeigen überdies degenerative Veränderungen nach Implantation in das arterielle Stromgebiet. Demgegenüber steht ein wachsender Bedarf an geeigneten Gefäßersatzstücken bei einer steigenden Inzidenz von Herz-/ Kreislaufkrankungen in einer älter werdenden Gesellschaft.

So bleibt die Konstruktion eines Gefäßersatzes, der die Vorteile synthetischer und autologer Bypassmaterialien in sich vereinigt, eines der großen Ziele des Tissue Engineerings (=Gewebezüchtung). Dessen Grundprinzip besteht in der Ansiedlung autologer Zellen des späteren Empfängers auf einer geeigneten Trägerstruktur, so dass das Implantat nicht als fremd erkannt wird und keine immunologischen Reaktionen hervorruft also vollständig biokompatibel ist. Für die Konstruktion kardiovaskulärer Implantate hat sich die Besiedlung der Oberfläche mit autologen Endothelzellen etabliert, um so auch die Thrombogenität des Implantats zu minimieren. Die Besiedlung synthetischer Gefäßprothesen mit Endothelzellen zur Verringerung ihrer Thrombogenität war gewissermaßen die Geburtsstunde des Tissue Engineerings. Allerdings zeigte sich, dass das Einwachsen körpereigener Zellen während eines Remodellingprozesses in vivo trotz der Besiedlung der Oberfläche chronische immunologische Reaktionen gegen eine nicht biokompatible Trägerstruktur auslösen kann. Der Trägerstruktur kommt also hinsichtlich der Biokompatibilität eine ähnliche Bedeutung zu wie der Oberfläche des Implantats.

Um der Forderung nach einem Höchstmaß an Biokompatibilität gerecht zu werden, entwickelten wir das Konzept eines vollständig autologen Gefäßersatzes. Als Trägerstruktur eignet sich Fibrin, das als einer der Hauptbestandteile des Gerinnungssystems in ausreichender Menge aus dem Blut des Empfängers separiert und in nahezu jede beliebige Form modelliert werden kann. Es hat sich zudem als nahezu ideale Matrix für die Ansiedlung verschiedener Zelltypen erwiesen, so dass es in der Vergangenheit bereits häufig als Trägerstruktur im Tissue Engineering Verwendung fand.

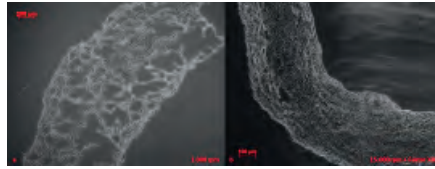
Aus Blut können zudem zirkulierende Vorläuferzellen isoliert werden, die sich in Endothel- und Gefäßmuskelzellen differenzieren (Abb. 1). In einem ersten Ansatz entwickelten wir eine Methode, mit der aus der gleichen Menge Blut (100 ml) neben einer Fibrinpräparation auch Endothelzellen und Muskelzellen isoliert werden, aus denen ein 12-15 cm langes bioartifizielles Gefäßsegment mit einem Durchmesser von 5mm generiert werden kann. Diese Größen erscheinen im Hinblick auf eine mögliche klinische Anwendung praktikabel.



**Abb. 1:** Aus Blut isolierte Endothelzellen (a und b) und glatte Muskelzellen (c und d). Die Endothelzellen bilden das Enzym NO-Synthase (b: rot + Kernfärbung mit DAPI), während die Muskelzellen kontraktile Filamente wie Alpha-Actin (d: rot) und Calponin (grün) exprimieren.

Wesentlicher Nachteil des Fibrins ist jedoch seine mangelnde Stabilität. Gerade kardiovaskuläre Implantate sind aber in vivo einer großen mechanischen Belastung ausgesetzt. So bedurfte es in diesem Ansatz einer Reifung des Konstrukts in einem Bioreaktorsystem, der durch einen Ersatz des Fibrins durch neu gebildete Matrixproteine durch die angesiedelten Zellen charakterisiert ist. Insbesondere die Bildung von Kollagen führt zu einer erheblichen Zunahme der Stabilität. Dieser Reifungsprozess ist allerdings aufwändig und zeitraubend, so dass zusammen mit der notwendigen Vermehrung der Zellen in vitro Wochen bis Monate für die Konstruktion eines fertigen Implantats benötigt werden. Im Hinblick auf eine klinische Nutzung ist aber die unmittelbare oder zumindest schnelle Verfügbarkeit eine der grundlegenden Anforderungen an ein bioartifizielles Konstrukt.

Mit einem von uns entwickelten für die Herstellung von Fibrinstrukturen neuartigen Verfahren wird die Struktur des Fibrins während der Herstellung der Trägerstruktur so verändert, dass sie bereits initial eine für die Implantation in das arterielle Stromgebiet ausreichende Stabilität aufweist. Das Verfahren beruht im Wesentlichen auf der Verwendung einer mit hoher Geschwindigkeit (bis zu 15.000 Umdrehungen pro Minute) rotierenden Form, in die das Fibrin appliziert wird. Die durch die Rotation der Form entstehenden Fliehkräfte führen nicht nur zu einer gleichmäßigen Verteilung des Fibrins an der Wand der Form, so dass ein tubuläres Segment entsteht. Es kommt darüber hinaus zu einer Verdichtung des Fibrins, indem überschüssige Flüssigkeit herausgepresst wird. Die Fibrinfibrillen werden durch diese Verdichtung enger aneinander gelagert. Dadurch kommt es zu einer erheblichen Zunahme der Quervernetzung (Abb. 2). Dieser Effekt kann durch die Zugabe von Faktor XIII noch bis zu einer 15-fachen Zunahme der Stabilität und bis zu einem Berstungsdruck von bis zu 250 mmHg gesteigert werden. Das Herstellungsverfahren erlaubt zudem eine sequentielle Besiedlung des Konstrukts mit der dreidimensionalen Anordnung von Muskelzellen in der Wand des Segments und der Auskleidung des Lumens mit Endothelzellen entsprechend dem Aufbau einer Gefäßwand.



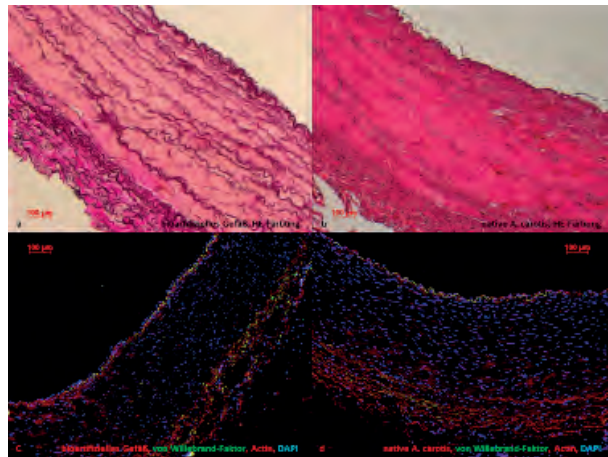
**Abb. 2:** Exemplarischer Vergleich der Struktur der Fibrinmatrix, die mit einer Rotationsgeschwindigkeit der Form von 1.000 rpm (a) und 15.000 rpm + Zugabe von Faktor XIII (b) generiert wurde.

In Kombination mit einem automatisierten Verfahren zur Separierung einer Fibrinpräparation aus Blut (Vivostat) können nun innerhalb einer Stunde aus 100 ml Blut 10 cm lange bioartifizielle Gefäßersatzstücke hergestellt werden (Abb. 3). In einer ersten in vivo-Studie wurde in einem Schafmodell jeweils ein Segment der A. carotis mit einem direkt vor der Implantation hergestellten bioartificialen Gefäßsegment ersetzt. Zur Verringerung der Thrombogenität wurden die Segmente in dieser Studie noch mit Endothel- und Gefäßmuskelzellen besiedelt, die vier Wochen zuvor aus dem Blut des Empfängers isoliert und in vitro expandiert wurden. In einem sequentiellen Besiedlungsverfahren wurde eine innere Auskleidung der Segmente mit Endothelzellen erreicht.



**Abb. 3:** Aus Fibrin generiertes bioartifizielles Gefäßsegment.

Die histologische Aufarbeitung ergab, dass die implantierten Gefäßersatzstücke in vivo einem ausgeprägten Remodelling unterlagen. Während die Wände der Implantate nach einem Monat noch überwiegend aus Fibrin bestanden und insgesamt wenig strukturiert wirkten, fand sich ein Einwachsen von Zellen aus dem umgebenden Gewebe. Die nach 6 Monaten explantierten Segmente wiesen dann strukturell eine große Ähnlichkeit mit einer nativen Arterie auf. Das Lumen war mit Endothelzellen vollständig ausgekleidet auf einer mehrlagigen Schicht aus glatten Muskelzellen in der Wand. Das Fibrin wurde durch neugebildete Matrixproteine ersetzt mit einer entsprechenden Zunahme der Stabilität, die nach 6 Monaten mit einem maximalen Berstungsdruck von 560 mmHg etwa 75% der Stabilität einer nativen A. carotis aufwies. Ausgehend von dem ausgeprägten Remodelling der bioartificialen Gefäßsegmente in vivo kann ein Langzeitverlauf wie der einer nativen Arterie erwartet werden (Abb. 4).



**Abb. 4:** Im Großtierversuch wiesen nach 6 Monaten explantierte bioartifizielle Gefäßsegmente (a und c) bereits eine große Ähnlichkeit mit einer nativen Arterie (b und d) auf. Die Abbildung zeigt HE-Färbungen (a und b) und Immunfluoreszenzfärbungen (c und d) gegen Alpha-Actin (rot) und von Willebrand-Faktor (grün) sowie eine Kernfärbung mit DAPI (blau).

Allerdings zeigte sich auch, dass es einer weiteren Optimierung des Ansatzes bedarf. So ist die Besiedlung, zur Verringerung der Thrombogenität, der bioartifiziellen Gefäßsegmente mit Endothelzellen nicht praktikabel. Unser Ansatz zielt auf eine perioperative Herstellung des Grafts, da trotz einer kurzen Herstellungszeit bereits initial eine sehr hohe Stabilität hinreichend für eine unmittelbare Implantation in das arterielle Gefäßsystem erreicht wird. Für die Besiedlung mit Endothelzellen des Empfängers ist dagegen erneut eine zeitaufwändige Differenzierung und Expandierung der Zellen *in vitro* notwendig. Im Tierversuch fand sich zudem auf den nach einem Monat explantierten Segmenten keine zusammenhängende Endothelschicht mehr. Die angesiedelten Zellen wurden offenbar vom Blutstrom abgeschwemmt, während die nach sechs Monaten das Lumen auskleidenden Endothelzellen aus dem umgebenden Gewebe oder dem Blutstrom eingewandert sind. Denkbar ist, dass die angesiedelten aus zirkulierenden Vorläuferzellen differenzierten Zellen zwar keine vollständige Endothelschicht in den Implantaten bildeten, das Remodelling möglicherweise aber entscheidend moduliert haben. In einer derzeit laufenden zweiten *in vivo*-Versuchsreihe soll daher evaluiert werden, inwieweit es der Besiedlung bedarf oder ob die Implantation nicht besiedelter Fibrinsegmente mit einer entsprechenden Modifikation der Oberfläche (Beschichtung mit Heparin) bereits ausreicht. Denkbar ist, dass die Implantation nicht besiedelter Fibrinsegmente oder aber die Besiedlung mit unmittelbar vor der Generierung isolierten zirkulierenden Vorläuferzellen ausreicht, damit in dem Remodelling nach Implantation eine Neoarterie entsteht. Mit einem optimierten Herstellungsverfahren können inzwischen bioartifizielle Gefäßsegmente mit einer Stabilität >450 mmHg generiert werden.

Unabhängig von den noch ausstehenden Ergebnissen dieser Versuchsreihe steht mit dem entwickelten Verfahren ein geeignetes Werkzeug für die Herstellung stark belastbarer Trägerstrukturen für das Tissue Engineering bis hin zur perioperativen Herstellung bioartifizieller kardiovaskulärer Implantate zur Verfügung.

■ Projektleitung: Aper, Thomas (Dr. med.), Arbeitsbereich Tissue Engineering, Hilfiker, Andreas (Dr. phil.); Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: HTTG intern; Wissenschaftspreis Hannover Impuls

## Weitere Forschungsprojekte

### A. Experimentelle Forschung

#### **An in vitro model for Familial Hypertrophic Cardiomyopathy based on cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Abteilung für Molek.-/Zellphysiologie: Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Förderung: DFG

#### **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

#### **Aureka: Entwicklung einer autologisierten Herzkammer als patienteneigenes Herzunterstützungssystem**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: BMBF

#### **Beurteilung der Effekte von oxidativem Stress auf die Endothelzellfunktion**

■ Projektleitung: Korossis, Sotirios (Dr.); Förderung: DFG (REBIRTH)

#### **Biology of xenogeneic cell, tissue and organ transplantation - from bench to bedside; Biomatrices - heart valves**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: DFG (TRR 127, Projekt C7)

#### **Comparison of the Effectiveness of Various Sealants for Preventing Alveolar Air Leak in an Ex-vivo Lung Model**

■ Projektleitung: Krüger, Marcus (Dr. med.); Förderung: Covidien GmbH, NyMed, Inc., Lamed GmbH

#### **Development and preclinical evaluation of a tissue-engineered vascularized bone implant**

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Stiehler, Maik (Dr. med. Maik, PhD), Vater, Corina (Dr.-Ing.), Carl-Gustav Carus Universität Dresden; Förderung: AO-Foundation

#### **ECMO und künstliche Lunge - experimentelle Forschung**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Kühn, Christian (PD Dr.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Co-Investigator: Korossis, Sotirios (PhD), Pflaum, Michael (Dipl. Biol.); Förderung: DZL, Projekt ELD 2.1

#### **Einfluss von Strahlentherapie auf die Interaktion von Perizyten und Endothelzellen und deren Rolle bei der Fibrogenese**

■ Projektleitung: Schimpf, Claudia (Dr. med.), Wilhelmi Mathias (Prof. Dr. med.), Haverich Axel (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Strahlentherapie: Henkenberens Christoph (Dr. med.), Christiansen Hans (Prof. Dr. med.); Förderung: Junge Akademie MHH

#### **Endothelial progenitor cell (EPC)-based revascularisation of the lung**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Voswinkel, Robert (PD Dr. med.), Schermuly, Ralph (Prof. Dr. rer. nat.), Justus-Liebig Universität Gießen, Braun, Thomas (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Max-Planck Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim; Förderung: BMBF (DZL, BREATH, Projekt PH 2.4)

#### **Enhancing Cardiovascular Repair - Bioartificial and Technical Implants**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Schmitto, J.D. (PD Dr. med.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Kardiologie, MHH; Förderung: NDS-MWK

**Entwicklung einer Bioartifizienten Lunge - Verhindern der Abstoßung allogener Endothelzellen durch HLA-Klasse I Silencing**

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Kooperationspartner: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr.), Figueiredo, Constanca (Dr.), Transfusionsmedizin; MHH; Förderung: DFG

**Entwicklung einer Biohybridlunge**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Co-Investigator: Korossis, Sotiris (Dr.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Pflaum, Michael (Dipl. Biol.); Förderung: REBIRTH

**Entwicklung eines Computer-Programmes zur Beurteilung verschiedener ECMO Kanülierungstechniken in verschiedenen klinischen Szenarien**

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.); Förderung: BMBF (DZL-BREATH)

**Entwicklung eines in-vitro-Modells des vaskulären Aneurysmas**

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.); Förderung: DFG (REBIRTH), HTTG

**Entwicklung eines miniaturisierten Organ-Care-System zur Anwendung im Rattenmodell**

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**Entwicklung eines Tissue-Engineering Annuloplastieringes für die Mitralklappen Rekonstruktion**

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr.phil.), Cebotari, Sergei (PD Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr.med.); Kooperationspartner: Harder, Michael (Dr.), Corlife GbR; Förderung: REBIRTH

**Entwicklung und präklinische Testung von gefriergetrockneten Pulmonalklappenmatrices für die Herzklappenersatztherapie**

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Tudorache, Igor (Dr. med.); Kooperationspartner: Wolkers, Wim (Prof. Dr.-Ing.), Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover; Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

**Entwicklung von Methoden zur Besiedlung von tissue-engineerten Mitralklappen**

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.); Förderung: Europäische Kommission, Marie Skłodowska-Curie Actions

**Entwicklung von Methoden zu Endothelialisierung von Gefäßstents**

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.); Förderung: DFG (REBIRTH)

**Entwicklung von Tissue-Engineering-Lösungen für die Mitralklappen Rekonstruktion**

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Cebotari, Sergei (PD Dr. med.); Förderung: REBIRTH

**Etablierung eines optimierten Prototypen im Rahmen der Entwicklung einer Biohybridlunge zur intrakorporalen Implantation**

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Seume, Jörg (Prof. Dr. Ing.), von Seggern, Heide (M. Eng.), Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover; Förderung: REBIRTH

**Ex-vivo high dose intravascular Cisplatin therapy for Ovine pulmonary adenocarcinoma (OPA) within the Organ Care System (OCS)**

■ Projektleitung: Krüger, Marcus (Dr. med.), Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Zinne, Normann (Dr. med.); Förderung: HTTG Intern

**Ex vivo Lungenperfusion zur therapeutischen Intervention in malignen / infektiösen Lungenerkrankungen**

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Krüger, Marcus (Dr. med.); Förderung: DZL

**Fluid-solid-interaction modelling of the left heart**

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Cebotari, Sergei (PD Dr. med.); Förderung: REBIRTH

**Generierung einer optimierten bioartificialen Gefäßprothese und Charakterisierung ihres immuno-genen Potentials durch in vitro und in vivo Untersuchungen**

■ Projektleitung: Böer, Ulrike (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

**Generierung einer Bioartificialen Gefäßprothese im Rahmen des Moduls Tissue Engineering der Initiative Biofabrication for NIFE**

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.); Förderung: Land Niedersachsen, VW Stiftung

**Generierung von Kapillarnetzen durch Perizyten-Endothelzell Co-Kulturen zur Charakterisierung von Pathomechanismen bei Arteriosklerose**

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Böer, Ulrike (Dr. med.), Wilhelmi, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

**Generation of iPS cells specific for hereditary pulmonary diseases**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperation mit Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.), JRG Stammzellbiologie, MPI Münster, MHH; Förderung: BMBF (CARPuD 2, Central Project A)

**Generation of iPS-derived endothelial cells (EC) for a biohybrid lung and therapies targeting pulmonary hypertension (PH)**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Voswinckel, Robert (Dr. med.), UGMLC, Giessen (BREATH); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 3.1)

**Immunologic transplant tolerance - porcine lung transplantation model**

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.1.2)

**Inbetriebnahme eines pulsierenden Fluss-Bioreaktors für Gefäßprothesen**

■ Projektleitung: Korossis, Sotirios (Dr.); Förderung: DFG (REBIRTH), HTTG

**Induced pluripotent stem cells for Clinically Applicable heart REpair (iCARE)**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF

**In vitro Organisation von kardiovaskulären Zellen aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen zu vaskularisiertem Herzgewebe**

■ Projektleitung: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

**In vivo-Testung eines autologen bioartificialen Gefäßersatzes aus peripherem Blut im Großtiermodell**

■ Projektleitung: Aper, Thomas (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Gebhardt, Christin, Benecke, Nils, Hilfiger, Andres (Dr. phil.), Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG

**iPS cells for treatment of cystic fibrosis: Generation of iPS-derived airway cells and evaluation in a murine disease model**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Mall, Marcus (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Heidelberg); Förderung: BMBF (CARPuD 2, Research Project 2)

**iPS-ECs for Biohybridlung and pulmonary hypertension**

■ Projektleitung: Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.); Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 3.1)



### **iPSCs for disease modelling, drug screening and cell therapy**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, Unit 1.2)

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

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Kraft, Theresia (Prof. Dr. rer. nat.), Brenner, Bernhard (Prof. Dr. med.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Förderung: DFG

### **Klinische Translation**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Lenarz, Thomas (Prof. Dr.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr.), Prenzler, Niels (Dr. med.), Kanaan, Natalie (Dr. med.), Voigt, Henning (Dr. rer. nat.), Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), Loos, Anneke (Dr. rer. nat.), Harder, Dörthe (Dr. rer. nat.), Duda, Franziska; Förderung: Land Niedersachsen (Biofabrication for nife)

### **Large animal models**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Löffler-Institut, Mariensee, Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.), JRG Stammzellbiologie MPI Münster, MHH, Ott, Michael (Prof. Dr. med.), TWINCORE, MHH, Kraft, Theresia (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Förderung: DFG (REBIRTH, Unit 9.1)

### **Large Animal Models for Myocardial Repair**

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Tudorache Igor (Dr. med.); Förderung: REBIRTH

### **Licht-induzierte Stimulation von bioartifiziellem Herzgewebe aus Stammzellen**

■ Projektleitung: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.); Förderung: HTTG-intern

### **LINE-1-mediated retrotransposition in human pluripotent stem cells: Consequences for genomic stability of hES and hiPS cells and its derivatives**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schumann, Gerald (Prof. Dr. rer. nat.), Paul-Ehrlich-Institut, Langen; Förderung: DFG

### **Lung regeneration and repair**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, Unit 4.2)

### **Marie Curie Initial Training Network TECAS: Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery**

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Baaijens, Frank (Prof. Dr.), Technische Universität Eindhoven, Jockenhövel, Stefan (Prof. Dr. med.), RWTH Aachen Universität, Gerosa, Gino (Prof. Dr. med.), Universität Padua, Mavrilas, Demosthenes (Prof. Dr.), Universität Patras, Harder, Michael (Dr.), Corlife GbR; Förderung: Europäische Kommission

### **Mechanisms of bronchiolitis obliterans syndrome**

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Maus, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.2.2)

### **Myokardiales Tissue Engineering; Teilprojekte: TE basierend auf induzierten pluripotenten Stammzellen (Maus, Human und Javaneraffe); Entwicklung und Testung neuartiger Biopolymere für die Verwendung im myokardialen TE (mit Dr. G. Dräger, LUH); Bioartifizielles myokardiales Gewebe als in vitro-Modell für Hypertrophie (mit Prof. J. Heineke, Kardiologie); 3D-Imaging von bioartifiziellem myokardialen Gewebe (mit Prof. E. Ponomaskin, Neurophysiologie); Analyse und Modellierung der Kontraktionskräfte von bioartifiziellem Herzgewebe (mit Prof. B. Rosenhahn, LUH)**

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

**Numerische Simulation der pulsatilen Hämodynamik in anatomischen 3D-Rekonstruktionen abdominaler Aortenaneurysmata**

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Preser, Frank (Prof. Dr. med.)/HTWK Leipzig; Förderung: HTWK Leipzig

**Optimierung der Distribution kardialer Stammzelltransplantate am Beispiel humaner CD133<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup> BMSCs**

■ Projektleiter: Martens, Andreas (Dr. med.); Rojas, Sebastian (Dr. med.); Förderung: DFG (GZ: Ku 2752)

**Pilotprojekt QS angeborene Herzfehler**

■ Projektleitung: Horke, Alexander (Dr. med.); Förderung: Kinderherzchirurgie, HTTG, Kardiologie, Kinderkardiologie, Kompetenznetz angeborene Herzfehler

**Preparing for Drug screening based on Induced pluripotent Stem cells (iPSCs): generation of iPSCs Transgenic for a GFP-based halide INdiCaTor (DISTINCT)**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Galiotta, Luis (Prof. Dr.), Istituto Giannina Gaslini, Genua, Italien; Förderung: BMBF

**Prevention von intrapleuraler Adhäsion nach Thorakotomie mittels biologischem Patchmaterial**

■ Projektleitung: Krüger, Marcus (Dr. med.); Zinne, Norman; Förderung: Synovis Surgical Innovations, Minnesota, USA

**Semi-automatische Methode für die Qualitätskontrolle von Tissue Engineering Konstrukten und Gerüsten**

■ Projektleitung: Korossis, Sotirios (Dr.); Förderung: Europäische Kommission, Marie Skłodowska-Curie Actions

**Service Unit Biocompatibility**

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH)

**Stem cells for biological assays of novel drugs and predictive toxicology (StemBANCC)**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: EU (IMI - Innovative Medicines Initiative)

**Steigerung der Hämokompatibilität der Oberflächen von Mirkoblutpumpen durch Laserpolieren (poliPLANT)**

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med); Kooperationspartner: Elsner, Philip (Dr.), Berlin Heart GmbH; Förderung: BMBF

**Surfactant diseases: generation of iPSC-derived type II alveolar epithelial (AT2) cells and evaluation in a murine disease model**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, Christina Ruth (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Förderung: BMBF (CARPuD 2, Research Project 3)

**Targeted CMV-Therapy - Anwendung im Rahmen des Einsatzes des OCS-Systems**

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Kooperationspartner: Cicin-Sain, Luka (Prof. Dr.), Helmholtzinstitut, Brinkmann, Melanie (Prof. Dr.), Helmholtzinstitut; Förderung: HTTG intern

**Targeted Therapy - Anwendung im Rahmen des Einsatzes des OCS-Systems**

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Sajti, Csaba (Dr. MSc. Phys.), Laserzentrum Hannoversler, Gerhard (Dr. med.), LMU München, Campus Großhadern, Jonigk, Danny (Dr. med.), MHH, Pathologie; Förderung: DZL

**T cell mediated anti-donor immune responses of human transplant recipients in vivo - impact on the development of transplant arteriosclerosis**

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG (SFB 738, Projekt B03)

**Tissue Engineered Valves**

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil); Förderung: DFG (REBIRTH 2, RG-Unit 5.6)

**Tomographisches Monitoring von 3D Zellkulturen aus pluripotenten Stammzellen: TOMOSphere**

■ Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Laser Zentrum Hannover e.V., LaVision BioTec GmbH, SILL Optics, Scivis wissenschaftliche Bildverarbeitung GmbH, Miltenyi BioTec; Förderung: BMBF

**Treatment of pulmonary diseases based on pluripotent stem cells**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (DZL, BREATH, Projekt ELD 3.2)

**Untersuchungen zum Ischämie/Reperfusionsschaden im Rattenherzen unter Verwendung einer Kleintier-Herzlungen-Maschine: Einfluss verschiedener Postkonditionierungsverfahren**

■ Projektleiter: 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 Blutkompatibilität von künstlichen Gasaustauschmembranen mittels Nanostrukturierung**

■ Projektleitung: Korossis, Sotirios (Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: REBIRTH

**Vergleich von Conductance-Katheter-Untersuchung und Kernspintomografie zur funktionellen kardialen Diagnostik im Mausmodell bei kleinen immundefizienten Tieren**

■ Projektleiter: Martens, Andreas (Dr. med.), Rojas, Sebastian (Dr. med.), Umminger, Julia; Förderung: DFG, HTTG intern

**B. Klinische Forschung**

**A multicenter, multinational, retrospective Review of Safety and Efficacy of antifungal prophylaxis using Voriconazole against invasive Aspergillosis in Lung Transplant Recipients**

■ Projektleitung: Fegbeutel, Christina (Dr. med.); Kooperationspartner: Husain, Shahid (MD, MS); Förderung: Pfizer GmbH

**A multi-center, randomized, open-label, parallel group study investigating the renal tolerability, efficacy and safety of a CNI-free regimen (Everolimus and MPA) versus a CNI-regimen with Everolimus in heart transplant recipients. MANDELA - TRIAL**

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

**Aortenklappenersatz mittels Perceval sutureless valve (Perceval Pivotal Trial)**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Sorin GmbH

### **Aortenbogen**

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr.med.), Shrestha, Malakh Lal (Prof. Dr. med.); Förderung: Vascutek Deutschland GmbH, Corlife GbR

### **Aortenklappenersatz mittels Perceval sutureless valve (Perceval Pivotal Trial)**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Sorin GmbH

### **Aortenklappenersatz mittels Perceval sutureless valve (CAVALIER)**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Sorin GmbH

### **Aortenklappenersatz mittels Quick-connect Klappe**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: Edwards Lifescience

### **Aortenklappenrekonstruktion mittels Intra-annular Ring ('HAART' Studie)**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Biostable

### **ARISE - Aortic Valve Replacement using Individualised Regenerative allografts: Bridging the Therapeutic Gap**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: Europäische Kommission (EU)

### **BerlinHeart Tierversuch**

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.); Förderung: Berlin Heart GmbH

### **Bioventrix Brave Registry**

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.); Förderung: BioVentrix, Inc.

### **Coronary artery bypass graft surgery in patients with asymptomatic carotid stenosis, „CABACS“, a randomized controlled clinical trial**

■ Projektleitung: Wilhelmi, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: Universitätsklinikum Essen, DFG

### **C- Pulse System**

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.); Förderung: Sunshine Heart, Inc.

### **Effects of a controlled exercise training program on telomere length in patients after heart transplantation**

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr. med.); Pädiatrische Nierenerkrankungen; Förderung: REBIRTH active

### **Effects of continuous flow ventricular assist devices on baroreflex mediated control of central sympathetic nerve traffic**

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.), Schmitto, Jan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Heusser, Karsten (PD Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr.med.), Institut für Klinische Pharmakologie; Förderung: Thoratec Europe Ltd.

### **Einfluss der psychischen Situation von Patienten auf das medizinische und ökonomische Ergebnis von herzchirurgischen Eingriffen**

■ Projektleitung: Schilling, Tobias (Dr. med.), Rümke, Stefan, Kahl, Kai (Prof. Dr. med.); Förderung: HTTG intern

**ENABLE - Studie zum sutureless Aortenklappenersatz**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Koch-Hoffmann, Annette, (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Medtronic

**Entwicklung eines elektronischen Implantatausweises „PIDI“ zur Verbesserung der Versorgungs- und Informationskette zwischen Patient - Hausarzt - Krankenhaus - Reha-Klinik - Hausarzt**

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Schilling, Tobias (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Elff, Manfred (Dr. med.); Förderung: HTTG intern

**ESPOIR - European clinical study for the application of regenerative heart valves. 15 Implantationen in 2014**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. Med), Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. Med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Cebotari, Serghei (Dr. med.), Ono, Masamichi (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.), Beutel, Gernot (Dr. med.), Neumann, Anneke; Förderung: Europäische Kommission (EU)

**Evaluation for Safety and Performance of the ValveXchange Vitality AorTic PericArDial Bioprosthesis, Trial #2 - ("VITAL-2")**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: ValveXchange, Inc.

**Evaluation of Vascular Coupling Device (LEONARDO)**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Corlife GbR

**Extracorporeal life support in pulmonary hypertension and end-stage right heart failure**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Hoyer, Marius (Prof. Dr.), Pneumologie, MHH, Ghofrani, Ardeschir H. (Prof. Dr.), UGMLC, Gießen; Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 2.2.2)

**Frühe Re-Intervention bei Kleinkindern nach Fallout-Korrektur: Prospektive Analyse der Effektivität mittels kardialer MRT und Myokard-Gewebedoppler, Hauptprojekt 4.2**

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler - BMBF

**GREAT Registry**

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Rustum, Saad, Schimpf, Claudia (Dr. med.); Förderung: W.L. Gore

**HeartMate III CE Mark**

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Avsar, Murat (Dr. med.); Förderung: Thoratec Europe Ltd.

**Immuno-phenotyping of clinical lung transplant recipients before and after transplantation**

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Hatz, Rudolf (Prof. Dr. Dr. med.), CMC-M; München; Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.1.1)

**Impact of Depression and Mood Disorders on Chronic Allograft Vasculopathy after Heart Transplantation**

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Bara, Christoph (Prof. Dr. med.), Fegbeutel, Christine (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: The International Society for Heart and Lung Transplantation

**Intensified immunological monitoring in de novo lung transplantation recipients with de novo tacrolimus based immunosuppression**

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gottlieb, Jens (PD Dr. med.), Pneumologie, MHH; Förderung: Astellas Pharma GmbH

**International Trial to evaluate the safety and effectiveness of the portable organ care system (OCST™) lung for recruiting, preserving and assessing expanded criteria donor lungs for transplantation (Expand Trial)**

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: TransMedics, Inc.

**Kalte vs. warme Organkonservierung im Rahmen der Lungentransplantation - Immunmonitoring mittels in vivo Analyse spezieller immunmodulatorischer Biomarker**

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Falk, Christine (Prof. Dr.), MHH, Transplantationsimmunologie; Förderung: IFB Tx

**Kardiale Funktion unter Belastung zur frühen Detektion rechtsventrikulärer Insuffizienz nach Fallot-Korrektur, Hauptprojekt 4.3**

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler - BMBF

**Kernspintomographische Untersuchungen der in Moldavien implantierten mitwachsenden Herzklappen in Pulmonalposition**

■ Projektleitung: Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.); Förderung: HTTG intern, Verein Kinderherz Hannover

**Klinische und TTE Untersuchungen der in Moldavien implantierten mitwachsenden Herzklappen in Pulmonalposition**

■ Projektleitung: Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: Verein Kinderherz Hannover

**Langfristige Nachuntersuchungsergebnisse der RAD001-B253-Studie (Nr. 1894): Everolimus zur Prophylaxe einer Alлотransplantat-Abstoßung und Vaskulopathie nach Herztransplantation (Nr. 1631-2012) (Internationale, multizentrische Studie)**

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

**Magna Ease Studie (Aortenklappenersatz durch die neue CE-Prothese Magna Ease und Verlaufskontrolle der Patienten über acht Jahre durch Echokardiographie)**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Edwards Lifescience

**Magnetresonanztomographie bei angeborenen Herzfehlern, Querschnittsprojekt 2**

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Kühne, Titus (Prof. Dr. med.), Berlin, Gutberlet, Matthias (Prof. Dr. med.), Leipzig; Beerbaum, Philipp (Dr. med.), London; Förderung: Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler - BMBF

**Medication adherence enhancement in heart transplant recipients: a randomized clinical trial**

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Stiefel, Penelope (Dr. med.), Bara, Christoph (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: BMBF (IFB), Astellas Pharma GmbH

**Nachuntersuchungsreihe der Nationalen Fallot-Kohorte nach dem Protokoll des Kompetenznetzes für Angeborene Herzfehler**

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Herzstiftung

**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

**OPEX\_3; Die Wirkung der langzeit-warmen Ischämie auf thorakale Organe im Schweintransplantationsmodell**

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Schmitto, Jan (PD Dr. med.), Avsar, Murat (Dr. med.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung; HTTG

**Orthotoper Mitralklappenersatz im Schafmodell**

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Yablonski, Pavel (Dr. med.); Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

**Öffentlichkeitsarbeit des SFB599**

■ Projektleitung: Schilling, Tobias (Dr. med.); Förderung: DFG

**Perceval S Studie (Sutureless Aortenklappe), Nahtlose Aortenklappe, Phase II & III**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Höffler, Klaus; Förderung: Sorin GmbH

**PERFECT-Studie: Intramyocardial transplantation of bone marrow stem cells for improvement of post-infarct myocardial regeneration in addition to cabg surgery: a controlled, prospective, randomized, double blinded multicenter trial**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Rojas, Sebastian (Dr. med.); Kooperationspartner: Studienzentren: Lotz, Joachim (Prof. Dr. med.), Radiologie, Universitätsklinikum Göttingen, Steinhoff, Gustav (Prof. Dr. med.), Herzchirurgie Rostock, Hetzer, Roland (Prof. Dr. Dr. h.c.), Deutsches Herzzentrum Berlin; Förderung: BMBF, Fa. Miltenyi Biotec GmbH

**Pharmacokinetics of Mycophenolate Mofetil in de novo lung allograft recipients**

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: Roche Pharma AG

**Preparation for Moldova's integration into the European Research Area and into Community R&D Framework Programs on the basis of scientific excellence (Mold-ERA)**

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.); Förderung: EU FP7 Projekt

**Prospective, multi-center, randomized clinical investigation of TRANSMEDICS® ORGAN CARE SYSTEM™ (OCS) for lung preservation and transplantation (INSPIRE Trial)**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: TransMedics, Inc.

**Prospektive Studie zum Vergleich der Effektivität verschiedener endovaskulärer Verfahren und der Babcock Operation hinsichtlich der Therapie der chronisch venösen Insuffizienz**

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Altus Klinik Munster

**RESPONSE - Entwicklung zukunftsfähiger Medizinprodukte**

■ Projektleitung: Schilling, Tobias (Dr. med.), Jäger, Cornelius (Dipl. Oek.), Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: BMBF

**RESTORE II- Relay Endovascular Registry for Thoracic Disease**

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.), Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD); Förderung: Bolton Medical Inc., USA

**Screening for Advanced Heart Failure Treatment (SEE-HF)**

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.), Avsar, Murat (Dr. med.), Hanke, Jasmin (Dr. med.), Rojas Hernandez, Sebastian (Dr. med.); Förderung: Thoratec Europe Ltd.

**Studie zur Beurteilung der endovaskulären Prothese Zenith TX2 TAA mit Pro-Form und des endovaskulären Stents für Dissektionen Zenith - STABLE Study Zenith Dissection Endovascular Clinical Study**

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.), Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Radiologie, MHH; Förderung: William Cook Europe

**Surface functionalisation to prevent and treat LVAD related infections**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Schmitto, Jan (PD, Dr. med), Avsar, Murat (Dr. med), Chichkov, Boris (Prof. Dr. ), Sajti, Laszlo (Dr. rer. nat.), Loos, Anneke (Dr. rer. nat ), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr.), Stiesch, Meike (Prof. Dr.); Förderung: Thoratec LTD

**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

**Trace Study - Study of reduced anti-coagulation/ anti-platelet therapy in patients with the Heart Mate II LVAS**

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.), Avsar, Murat (Dr. med.), Hanke, Jasmin (Dr. med.), Rojas Hernandez, Sebastian (Dr. med.); Förderung: Thoratec Europe Ltd.

**Triton „Surgical Treatment of Aortic Stenosis with the next Generation Aortic Valve“ Study**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Edwards Lifescience

**Unter welchen Voraussetzungen eignen sich GKV-Routinedaten zur Überprüfung von Leitlinien im Versorgungsalltag?**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Linder, Roland (Prof. Dr. med.), Techniker Krankenkasse, Wissenschaftliches Institut für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen, Graf von der Schulenburg, J.-M. (Prof. Dr. phil.), Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, LUH; Förderung: Zentralinstitut der Krankenkassen

**Use of an advanced EVLP (ex vivo lung perfusion) device for therapeutic intervention in malignant endstage lung disease**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Hatz, Rudolf (Prof. Dr. Dr. med.), Zwissler, Bernhard (Prof. Dr.), CMC-M, München; Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 4.1)

**Vascutek Thoraflex™ Hybrid Post Market Surveillance Study**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Vascutek Limited

**Vascutek Thoraflex™ Hybrid CE Zulassungs Studie**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Vascutek Limited

**VITAL - Studie zum neuartigen Herzklappenersatz**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Koch-Hoffmann, Annette, (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: ValveExchange

**Zenith TX2 Low-Profile TAA Endovascular Graft Clinical Study 08-017**

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.), Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD); Kooperationspartner: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Radiologie, MHH; Förderung: William Cook Europe



## Originalpublikationen

- Andree B, Bela K, Horvath T, Lux M, Ramm R, Venturini L, Ciubotaru A, Zweigerdt R, Haverich A, Hilfiker A. Successful re-endothelialization of a perfusable biological vascularized matrix (BioVaM) for the generation of 3D artificial cardiac tissue. *Basic Res Cardiol* 2014;109(6):441-014-0441-x. Epub 2014 Sep 18
- Assmann A, Heke M, Kropil P, Ptok L, Hafner D, Ohmann C, Martens A, Karlubeta A, Emmert MY, Kutschka I, Sievers HH, Klein HM. Laser-supported CD133+ cell therapy in patients with ischemic cardiomyopathy: initial results from a prospective phase I multicenter trial. *PLoS One* 2014;9(7):e101449
- Athanasopoulos LV, McGurk S, Khalpey Z, Rawn JD, Schmitto JD, Wollersheim LW, Maloney AM, Cohn LH. Usefulness of preoperative cardiac dimensions to predict success of reverse cardiac remodeling in patients undergoing repair for mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 2014;113(6):1006-1010
- Beckmann E, Stiefel P, Shrestha M, Haverich A, Martens A. Surgical experience in a patient with Loays-Dietz syndrome type I. *Ann Thorac Surg* 2014;97(5):e125-7
- Bobylev D, Boethig D, Breyman T, Mathoni A, Horke A, Ono M. Surgical Treatment of Thoracic Aortic Aneurysms in Patients with Congenital Heart Disease. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1376203
- Bobylev D, Breyman T, Boethig D, Haverich A, Ono M. Semilunar valve replacement with decellularized homograft after Damus-Kaye-Stansel anastomosis and fontan procedure. *Ann Thorac Surg* 2014;97(5):1792-1795
- Bobylev D, Breyman T, Ono M. A modified technique of Konno aortoventriculoplasty for redo aortic valve replacement procedures. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(3):222-223
- Bobylev D, Meschenmoser L, Boethig D, Horke A. Surgical repair of Shone's complex with anomalous origin of the left coronary artery arising from the right pulmonary artery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20(3):439-442
- Bobylev D, Meschenmoser L, Boethig D, Horke A. Intrapericardial teratoma in a newborn. *J Card Surg* 2014;29(3):417-418
- Bobylev D, Meschenmoser L, Boethig D, Horke A. Migration of an endovascular stent into the right ventricle following deployment in the inferior vena cava after liver transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;DOI: 10.1093/ejcts/ezu436
- Bobylev D, Ono M, Neumann A, Bertram H, Horke A. Surgical repair of aortoventricular tunnel connected to the apex of the right ventricle in a neonate. *Ann Thorac Surg* 2014;97(4):1433-1436
- Bobylev D, Sommer W, Avsar M, Horke A, Haverich A, Warnecke G. Aortopulmonary window: a rare untreated adult case. *Heart Lung Circ* 2014;23(10):e235-6
- Boer U, Buettner FF, Klingenberg M, Antonopoulos GC, Meyer H, Haverich A, Wilhelmi M. Immunogenicity of intensively decellularized equine carotid arteries is conferred by the extracellular matrix protein collagen type VI. *PLoS One* 2014;9(8):e105964
- Chowdhury A, Herzog C, Hasselbach L, Khouzani HL, Zhang J, Hammerschmidt M, Rudat C, Kispert A, Gaestel M, Menon MB, Tudorache I, Hilfiker-Kleiner D, Mühlfeld C, Schmitto JD, Müller M, Theilmeier G. Expression of fibulin-6 in failing hearts and its role for cardiac fibroblast migration. *Cardiovasc Res* 2014;103(4):509-520
- de Wall C, Dettmer S, Warnecke G, Gregor W, Haverich A, Fuehner T, Welte T, Gottlieb J. Home spirometry as early detector of azithromycin refractory bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Respir Med* 2014;108(2):405-412
- Dettmer S, Peters L, de Wall C, Schaefer-Prokop C, Schmidt M, Warnecke G, Gottlieb J, Wacker F, Shin HO. Bronchial wall measurements in patients after lung transplantation: evaluation of the diagnostic value for the diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome. *PLoS One* 2014;9(4):e93783
- Eberhard J, Haverich A, Bauersachs J, Stiesch M. Gesunde Zähne - ein Beitrag für ein gesundes Herz. *Herz heute* 2014;(3)30-34
- Effenberg A, Stanslowsky N, Klein A, Wesemann M, Haase A, Martin U, Dengler R, Grothe C, Ratzka A, Wegner F. Striatal transplantation of human dopaminergic neurons differentiated from induced pluripotent stem cells derived from umbilical cord blood using lentiviral reprogramming. *Cell Transplant* 2014;DOI: 10.3727/096368914X685591
- Fegbeutel C, Gottlieb J, Warnecke G, Haverich A. Lungtransplantation. *Pneumologie* 2014;11(6):539-550
- Fischer TH, Eiringhaus J, Dybkova N, Forster A, Herting J, Kleinwächter A, Ljubojevic S, Schmitto JD, Streckfuss-Bomeke K, Renner A, Gummert J, Hasenfuss G, Maier LS, Sossalla S. Ca(2+) / calmodulin-dependent protein kinase II equally induces sarcoplasmic reticulum Ca(2+) leak in human ischaemic and dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2014;16(12):1292-1300
- Fleissner F, Molitoris U, Shrestha M, Martens A. Stent distortion after sutureless aortic valve implantation: a new complication seen with a novel surgical technique. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20(3):436-438
- Gillmann HJ, Meinders A, Großhennig A, Larmann J, Bunte C, Calmer S, Sahlmann B, Rustom S, Aper T, Lichtiginghagen R, Koch A, Teebken OE, Theilmeier G. Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients. *Crit Care Med* 2014;42(6):1498-1506
- Haverich A, Wahlers TC, Borger MA, Shrestha M, Kocher AA, Walther T, Roth M, Misfeld M, Mohr FW, Kempfert J, Dohmen PM, Schmitz C, Rahmanian P, Wiedemann D, Duhay FG, Laufer G. Three-year hemodynamic performance, left ventricular mass regression, and prosthetic-patient mismatch after rapid deployment aortic valve replacement in 287 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(6):2854-2860

- Hinrichs JB, Renne J, Schoenfeld C, Gutberlet M, Haverich A, Warnecke G, Welte T, Wacker F, Gottlieb J, Vogel-Clausen J. Cardiac mass and function decrease in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: relationship to physical activity? *PLoS One* 2014;9(12):e114001
- Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014;2(7):573-582
- Hofmann AD, Hilfiker A, Haverich A, Andree B, Kuebler J, Ure B. BioVaM in the Rat Model: A New Approach of Vascularized 3D Tissue for Esophageal Replacement. *Eur J Pediatr Surg* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1370778
- Horke A, Cesnjevar R, Sachweh JS. Re: Lange R, Hoerer J, Schreiber C. What are the obstacles to training in surgery for congenital heart disease in Germany? *Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 273-277. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(4):378
- Horke A, Tzanavaros I. Prävention und Behandlung von Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern: Chirurgische Aspekte. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2014;25(3):188-197
- Ismail I, Fleissner F, Cebotari S, Rustum S, Haverich A. Left-sided mini-maze procedure via the left atrial appendage. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18(6):847-849
- Ius F, Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Hallensleben M, Kieneke D, Greer M, Gottlieb J, Haverich A, Warnecke G. Early donor-specific antibodies in lung transplantation: Risk factors and impact on survival. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(12):1255-1263
- Ius F, Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Hallensleben M, Kieneke D, Greer M, Gottlieb J, Kielstein JT, Boethig D, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Preemptive treatment with therapeutic plasma exchange and rituximab for early donor-specific antibodies after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(1):50-58
- Katsirtaki K, Mauritz C, Olmer R, Schmeckebier S, Sgodda M, Puppe V, Eggenschwiler R, Duerr J, Schubert SC, Schmiedl A, Ochs M, Cantz T, Salwigl, Szibor M, Braun T, Rathert C, Martens A, Mall MA, Martin U. Bronchoalveolar Sublineage Specification of Pluripotent Stem Cells: Effect of Dexamethasone Plus cAMP-Elevating Agents and Keratinocyte Growth Factor. *Tissue Eng Part A* 2015;21(3-4):669-682
- Kempf H, Olmer R, Kropp C, Rückert M, Jara-Avaca M, Robles-Diaz D, Franke A, Elliott DA, Wojciechowski D, Fischer M, Roa Lara A, Kensah G, Gruh I, Haverich A, Martin U, Zweigerdt R. Controlling Expansion and Cardiomyogenic Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells in Scalable Suspension Culture. *Stem Cell Reports* 2014;3(6):1132-1146
- Khalpey Z, Sydow N, Paidy S, Slepian MJ, Friedman M, Cooper A, Marsh KM, Schmitto JD, Poston R. Robotic-assisted implantation of ventricular assist device after sternotomy and pectoralis muscle flap. *ASAIO J* 2014;60(6):742-743
- Kolbe N, Kugler C, Schnepf W, Jaarsma T. Sexual Counseling in Patients With Heart Failure: A Silent Phenomenon: Results From a Convergent Parallel Mixed Method Study. *J Cardiovasc Nurs* 2014;DOI: 10.1097/JCN.0000000000000215
- Konze SA, van Diepen L, Schröder A, Olmer R, Moller H, Pich A, Weissmann R, Kuss AW, Zweigerdt R, Buettner FF. Cleavage of E-cadherin and beta-catenin by calpain affects Wnt signaling and spheroid formation in suspension cultures of human pluripotent stem cells. *Mol Cell Proteomics* 2014;13(4):990-1007
- Krüger M, Schmitto JD, Wiegmann B, Rajab TK, Haverich A. Optimal timing of pulmonary metastasectomy-is a delayed operation beneficial or counterproductive? *Eur J Surg Oncol* 2014;40(9):1049-1055
- Kugler C, Bara C, von Waldhausen T, Einhorn I, Haastert B, Fegbeutel C, Haverich A. Association of depression symptoms with quality of life and chronic artery vasculopathy: A cross-sectional study in heart transplant patients. *J Psychosom Res* 2014;77(2):128-134
- Kugler C, Suhling H, Warnecke G, Haverich A, Welte T, Gottlieb J. Human Animal Bonds Create Better Physical Activities in Lung Transplant Patients - A Cross-Sectional Analysis of 517 Cases. *Clin Res Pulmonol* 2014;2(2):1022
- Lachmann N, Happle C, Ackermann M, Lüttge D, Wetzke M, Merkert S, Hetzel M, Kensah G, Jara-Avaca M, Mucci A, Skuljec J, Dittrich AM, Pfaff N, Brenning S, Schambach A, Steinemann D, Göhring G, Cantz T, Martin U, Schwerk N, Hansen G, Moritz T. Gene correction of human induced pluripotent stem cells repairs the cellular phenotype in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(2):167-182
- Luo J, Korossis SA, Wilshaw SP, Jennings LM, Fisher J, Ingham E. Development and characterization of acellular porcine pulmonary valve scaffolds for tissue engineering. *Tissue Eng Part A* 2014;20(21-22):2963-2974
- Martens A, Rojas SV, Baraki H, Rathert C, Schecker N, Hernandez SR, Schwanke K, Zweigerdt R, Martin U, Saito S, Haverich A, Kutschka I. Macroscopic fluorescence imaging: a novel technique to monitor retention and distribution of injected microspheres in an experimental model of ischemic heart failure. *PLoS One* 2014;9(8):e101775
- Martens A, Rojas SV, Baraki H, Rathert C, Schecker N, Zweigerdt R, Schwanke K, Rojas-Hernandez S, Martin U, Saito S, Schmitto JD, Haverich A, Kutschka I. Substantial early loss of induced pluripotent stem cells following transplantation in myocardial infarction. *Artif Organs* 2014;38(11):978-984
- Mazzitelli D, Stamm C, Rankin JS, Pfeiffer S, Fischlein T, Pirk J, Choi YH, Detter C, Kroll J, Beyersdorf F, Shrestha M, Schreiber C, Lange R. Leaflet reconstructive techniques for aortic valve repair. *Ann Thorac Surg* 2014;98(6):2053-2060
- Melk A, Tegtbur U, Hilfiker-Kleiner D, Eberhard J, Saretzki G, Eulert C, Kerling A, Nelius AK, Hömme M, Strunk D, Berliner D, Röntgen

- P, Kück M, Bauersachs J, Hilfiker A, Haverich A, Bara C, Stiesch M. Improvement of biological age by physical activity. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1187-1189
- Merkert S, Wunderlich S, Bednarski C, Beier J, Haase A, Dreyer AK, Schwanke K, Meyer J, Göhring G, Cathomen T, Martin U. Efficient designer nuclease-based homologous recombination enables direct PCR screening for footprintless targeted human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2014;2(1):107-118
- Meyer AL, Malehsa D, Budde U, Bara C, Haverich A, Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* 2014;2(2):141-145
- Naujock M, Stanslowsky N, Reinhardt P, Sternecker J, Haase A, Martin U, Kim KS, Dengler R, Wegner F, Petri S. Molecular and functional analyses of motor neurons generated from human cord-blood-derived induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev* 2014;23(24):3011-3020
- Noyan F, Lee YS, Zimmermann K, Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Warnecke G, Knoefel AK, Schulde E, Olek S, Manns MP, Jaeckel E. Isolation of human antigen-specific regulatory T cells with high suppressive function. *Eur J Immunol* 2014;44(9):2592-2602
- Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Vogel-Claussen J, Hoepfer MM, Cebotari S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(50):856-862
- Orszag P, Disque C, Keim S, Lorenz MG, Wiesner O, Hadem J, Stiesch M, Haverich A, Kühn C. Monitoring of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for systemic infections by broad-range rRNA gene PCR amplification and sequence analysis. *J Clin Microbiol* 2014;52(1):307-311
- Paniagua Gutierrez JR, Berry H, Korossis S, Mirsadraee S, Lopes SV, da Costa F, Kearney J, Watterson K, Fisher J, Ingham E. Regenerative Potential of Low-Concentration SDS-Decellularized Porcine Aortic Valved Conduits In Vivo. *Tissue Eng Part A* 2015;21(1-2):332-342
- Peter D, Meng M, Hansen S, Braun G, Galante R, Krüger C, Kugler C, Mattner F. Weiterbildung von Hygienefachkräften in didaktischen Methoden zur hausinternen Etablierung hygienebeauftragter Pfleger. *Hyg Med* 2014;39(11):438-444
- Rademacher J, Suhling H, Greer M, Haverich A, Welte T, Warnecke G, Gottlieb J. Safety and efficacy of outpatient bronchoscopy in lung transplant recipients - a single centre analysis of 3,197 procedures. *Transplant Res* 2014;3:11-1440-3-11. eCollection 2014
- Rajab TK, Schmitto JD. Bilateral femoral artery compression as a technique to increase vital organ perfusion during intraoperative hypotension. *Med Hypotheses* 2014;83(1):127-129
- Rojas SV, Avsar M, Khalpey Z, Hanke JS, Haverich A, Schmitto JD. Minimally invasive off-pump left ventricular assist device exchange: anterolateral thoracotomy. *Artif Organs* 2014;38(7):539-542
- Roumieh M, Ius F, Tudorache I, Ismail I, Fleissner F, Haverich A, Cebotari S. Comparison between biological and mechanical aortic valve prostheses in middle-aged patients matched through propensity score analysis: long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;DOI: 10.1093/ejcts/ezu392
- Schima H, Schloglhofer T, zu Dohna R, Drews T, Morshuis M, Rofe D, Schmitto JD, Strüber M, Zimpfer D. Usability of ventricular assist devices in daily experience: a multicenter study. *Artif Organs* 2014;38(9):751-760
- Schmitto JD, Avsar M, Haverich A. Increase in left ventricular assist device thrombosis. *N Engl J Med* 2014;370(15):1463-1464
- Schönfeld C, Cebotari S, Voskrebenez A, Gutberlet M, Hinrichs J, Renne J, Hoepfer MM, Olsson KM, Welte T, Wacker F, Vogel-Claussen J. Performance of perfusion-weighted Fourier decomposition MRI for detection of chronic pulmonary emboli. *J Magn Reson Imaging* 2014;DOI: 10.1002/jmri.24764
- Schrimpf C, Haastert-Talini K, von Falck C, Rustum S, Wilhelmi M, Teebken OE. High sport sneakers may lead to peripheral artery occlusion in Zumba(R) dancers. *Vasa* 2014;43(1):78-80
- Schrimpf C, Teebken OE, Wilhelmi M, Duffield JS. The role of pericyte detachment in vascular rarefaction. *J Vasc Res* 2014;51(4):247-258
- Schwanke K, Merkert S, Kempf H, Hartung S, Jara-Avaca M, Templin C, Göhring G, Haverich A, Martin U, Zweigert R. Fast and efficient multitransgenic modification of human pluripotent stem cells. *Hum Gene Ther Methods* 2014;25(2):136-153
- Shrestha M, Fleissner F, Ius F, Koigeldiyev N, Kaufeld T, Beckmann E, Martens A, Haverich A. Total aortic arch replacement with frozen elephant trunk in acute type A aortic dissections: are we pushing the limits too far? *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47(2):361-366
- Shrestha M, Folliguet TA, Pfeiffer S, Meuris B, Carrel T, Bechtel M, Flameng WJ, Fischlein T, Laborde F, Haverich A. Aortic valve replacement and concomitant procedures with the Perceval valve: results of European trials. *Ann Thorac Surg* 2014;98(4):1294-1300
- Sommer W, Knoefel AK, Izykowski N, Oldhafer F, Avsar M, Jonigk D, Warnecke G, Haverich A. Physical exercise reduces transplant arteriosclerosis in a mouse aorta transplantation model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(1):330-337
- Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Salman J, Ius F, Gras C, Weber P, Welte T, Gottlieb J, Haverich A, Warnecke G. C1-esterase-inhibitor for primary graft dysfunction in lung transplantation. *Transplantation* 2014;97(11):1185-1191
- Stanslowsky N, Haase A, Martin U, Naujock M, Leffler A, Dengler R, Wegner F. Functional differentiation of midbrain neurons from human cord blood-derived induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2014;5(2):35
- Strueber M, Larbalestier R, Jansz P, Zimpfer D, Fiane AE, Tsui S, Simon A, Schmitto JD, Khaghani A, Wieselthaler GM, Najarian K, Schueler S. Results of the post-market Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System (ReVOLVE). *J Heart Lung Transplant* 2014;33(5):486-491

Suhling H, Rademacher J, Zinowsky I, Fuge J, Greer M, Warnecke G, Smits JM, Bertram A, Haverich A, Welte T, Gottlieb J. Conventional vs. tablet computer-based patient education following lung transplantation-a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9(6):e90828

Tillmanns J, Schneider M, Fraccarollo D, Schmitto JD, Länger F, Richter D, Bauersachs J, Samnick S. PET Imaging of Cardiac Wound Healing Using a Novel [Ga]-Labeled NGR Probe in Rat Myocardial Infarction. *Mol Imaging Biol* 2015;17(1):76-86

Tudorache I, Sommer W, Kühn C, Wiesner O, Hadem J, Fühner T, lus F, Avsar M, Schwerk N, Böthig D, Gottlieb J, Welte T, Bara C, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G. Lung Transplantation for Severe Pulmonary Hypertension-Awake Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postoperative Left Ventricular Remodelling. *Transplantation* 2015;99(2):451-458

Weber C, Schröder S, Kugler C. Erleben der eingeschränkten Kommunikation erwachsener, beatmeter Intensivpatienten: eine Literaturanalyse. *DIVI* 2014;5:10-17

Wiegmann B, Figueiredo C, Gras C, Pflaum M, Schmeckebier S, Korossis S, Haverich A, Blasczyk R. Prevention of rejection of allogeneic endothelial cells in a biohybrid lung by silencing HLA-class I expression. *Biomaterials* 2014;35(28):8123-8133

Wilhelmi M, Jockenhoevel S, Mela P. Bioartificial fabrication of regenerating blood vessel substitutes: requirements and current strategies. *Biomed Tech (Berl)* 2014;59(3):185-195

Wunderlich S, Kircher M, Vieth B, Haase A, Merkert S, Beier J, Göhring G, Glage S, Schambach A, Curnow EC, Pääbo S, Martin U, Enard W. Primate iPSCs as tools for evolutionary analyses. *Stem Cell Res* 2014;12(3):622-629

Zardo P, Zhang R, Freermann S, Fischer S. Properties of novel composite meshes in chest wall reconstruction: A comparative animal study. *Ann Thorac Med* 2014;9(3):158-161

Zhang R, Bures M, Höffler K, Jonig D, Haverich A, Krueger M. In vitro comparison of two widely used surgical sealants for treating alveolar air leak. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(8):705-709

Zuckermann A, Schulz U, Deuse T, Ruhpawar A, Schmitto JD, Beiras-Fernandez A, Hirt S, Schweiger M, Kopp-Fernandes L, Barten MJ. Thymoglobulin induction in heart transplantation: patient selection and implications for maintenance immunosuppression. *Transpl Int* 2015;28(3):259-269

## Übersichtsarbeiten

Beekman JM, Sermet-Gaudelus I, de Boeck K, Gonska T, Derichs N, Mall MA, Mehta A, Martin U, Drumm M, Amaral MD. CFTR functional measurements in human models for diagnosis, prognosis and personalized therapy: Report on the pre-conference meeting to the 11th ECFS Basic Science Conference, Malta, 26-29 March 2014. *J Cyst Fibros* 2014;13(4):363-372

Ciubotaru A, Haverich A. Ex vivo Approach to Treat Failing Organs: Expanding the Limits. *Eur Surg Res* 2015;54(1-2):64-74

## Buchbeiträge, Monografien

Akca S, Kugler C. Review zu Prädiktoren für Innovationsfähigkeit in der Akutpflege. In: Kastner M, Falkenstein M, Hinding B [Hrsg.]: *Leistung, Gesundheit und Innovativität im demografischen Wandel*. 1. Aufl. S.L.: Pabst Science Publishers, 2014.

Wolkers WF, Hilfiker A. Freeze-drying of decellularized heart valve tissues. In: *United States*; 2015. S. 499-506

## Abstracts

2014 wurden 181 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Cebotari, Serghei (PD Dr. med.): Gewebezüchtung von Herzklappen. Verbesserung der Lebensdauer eingesetzter pulmonaler Homografts in der Kinderherzchirurgie.

Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.): Myokardiales Tissue Engineering Strategien, Materialien und Zellquellen für die regenerative Therapie.

Kühn, Christian (PD Dr. med.): Besonderheiten der implantatassoziierten Infektion in der kardiovaskulären Chirurgie - Untersuchungen zu Auswirkung, Prävention und Diagnostik.

## Promotionen

Dimitroulis, Dimitrios (Dr. med.): Transplantation von adulten kardialen Stammzellen in infarziertes Mäusemyokard Injektion von „Rhesus Cardiosphere derived cells“ im Mausmodell.

Lux, Marco (Dr. rer. nat.): Influence of mechanical stimulation on in vitro generated large-scale cardiac constructs.

Mashaqi, Bakr (Dr. med.): In-vitro-Untersuchung zur Antibiotika-Vorbehandlung von Herzklappenprothesen zur Prophylaxe der frühen Prothesen-Endokarditis.

Merkert, Sylvia (Dr. rer. nat. M.Sc.): Generation of Cystic Fibrosis patient-specific induced pluripotent stem cells and genetic engineering for cellular therapies and medical research.

Minol, Jan-Philipp (Dr. med.): Trachealknorpel Evaluation des Potentials eines neuartigen Biomaterials für rekonstruktive kardiovaskuläre Anwendungen.

Pflaum, Michael (Dr. rer. nat.): Evaluation and application of the "Laser-assisted Bioprinting" technique for tissue engineering purposes.

Saito, Shunsuke (Dr. med.): Surgical treatment for isolated tricuspid valve endocarditis long-term follow-up at a single institution.

Ueberschär, Carolin (Dr. med.): Körperliche Aktivität, Ernährung und Leistungsfähigkeit bei Patienten nach Left Ventricular Assist Device- Implantation bzw. nach Herztransplantation.

Zinne, Norman (Dr. med.): Magnetic resonance imaging of soft tissue infection with iron oxide labeled granulocytes in a rat model.

Zöllner, Johanna Charlotte (Dr. med.): Primäre Sarkome des Herzens, der Pulmonalarterien und anderer großer herznaher Gefäße Diagnostik, Therapie, klinischer Verlauf sowie ein therapeutischer Ausblick.

### Diplome

Klein, Norman (Dipl.): Entwicklung eines Qualitätsanalyseverfahrens zur Überprüfung auf Einsetzbarkeit des SOLiD 5500 zur Auffindung von Punktmutationen.

### Master

Hochnadel, Inga (M.Sc.): Vergleichende Analysen chemisch definierter Zellkulturmedien in Bezug auf pluripotenz und endodermaler Differenzierungskapazitäten von humanen pluripotenten Stammzellen.

Richter, Jenny (M. Sc.): Development of an in vitro model for studying aneurysms.

### Bachelor

Breuer, Stefanie (B.Sc.): Postoperatives Outcome nach Einsatz ventrikulärer Unterstützungssysteme - eine retrospektive Analyse.

Lippeck, Jaryi (B.Sc.): Development and Commissioning of a Multi-station Vascular Graft Bioreactor.

Schridde, Jan Alexander (B.Sc.): Herstellung und Austestung eines induzierbaren Promo-tors (TetON-System) für den AAVS1-Locus zur Anwendung in pluripotenten Stammzellen.

Siemer, Svenja (B.Sc.): Generierung von Designer-Nukleasen zur gerichteten Integration von Transgenen in humanen pluripotenten Stammzellen.

### Stipendien

Andriopoulou, Sofia: Entwicklung von Methoden zur Besiedlung von tissue-engineerten Mitralklappen, Stipendium: EU, Marie Skłodowska-Curie Actions, 10/2013 - 09/2016; Betreuer: Korossis, Sotirios (Dr.).

Bakar, Mine (M.Sc.): Electrophysiological properties of transplantable stem cell-derived artificial cardiac tissue allowing efficient coupling to the host myocardium, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 06/2015; Betreuer: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.).

Bolesani, Emiliano (M.Sc.): Isolation and scalable culture of Cardiovascular Progenitor Cells from human Pluripotent Stem Cells über PhD Program 'Regenerative Sciences', 09/2013 bis 06/2015; Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.).

Braniste, Tudor (B.Eng.): GaN based nanostructures for biomedical applications, Stipendium DAAD, 08/2014 bis 10/2014; Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.).

Cavalcanti, Paulo: Recife, Brasilien; Betreuer: Horke, Alexander (Dr. med.).

Chauhan, Kanchan: Beurteilung der Effekte von oxidativem Stress auf die Endothelzellfunktion, Förderung über DFG (REBIRTH); BMBF (DZL-BREATH), 12/2013 - 11/2016; Betreuer: Korossis, Sotirios (Dr.).

Coffee, Michelle: 3D cardiomyogenic microtissues for in vitro assays and heart repair über PhD Program 'Regenerative Sciences', 09/2014 bis 04/2016; Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.).

De, Adim: Entwicklung von Methoden zu Endothelialisierung von Gefäßstents, Stipendium über DFG, 10/2014 bis 10/2016; Betreuer: Korossis, Sotirios (Dr.).

Engels, Lena (M.Sc.): TALEN -based targeted transgene integration into safe harbour sites: development of a novel system for generation of multi-transgenic human iPSC lines with pre-defined levels of transgene expression, Stipendium über PhD Program 'Regenerative Sciences', 10/2012 bis 09/2015; Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.).

Gawol, Anke: Genetische Modifikation von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen mittels Zinkfinger-Nukleasen für die Nutzung im kardialen Tissue Engineering, 10/2013 bis 09/2015 (Doktorarbeit); Betreuer: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.).

Granados, Marisa: Entwicklung eines Tissue-Engineering-Annuloplastieringes zur Mitralklappen Rekonstruktion, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2012 bis 09/2015; Betreuer: Korossis, Sotirios (Dr.).

Haller, Ralf (M.Sc.): Differentiation of human pluripotent stem cells into alveolar epithelial cells., Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 06/2015; Betreuer: Olmer, Ruth (Dr rer. nat.).

Halloin, Caroline (Dipl.): Large scale hPSC differentiation into human cardiomyocytes in bioreactors", Stipendium über PhD Program 'Regenerative Sciences', 09/2014 bis 06/2016; Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.).

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 04/2014; Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.).

Kalozoumis, Panagiotis: Fluid-solid-interaction modelling of the left heart, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, HTTG, 12/2012 bis 11/2015; Betreuer: Korossis, Sotirios (Dr.).

Kempf, Henning (M.Sc.): Improving cardiomyogenic differentiation of human pluripotent stem cells (hPSC) by the application of small molecules, Stipendium über PhD-Programm Regenerative Sciences, 10/2010 bis 06/2014; Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.).

Kouvaka, Artemis: Semi-automatische Methode für die Qualitätskontrolle von tissue-engineerten Konstrukten und Gerüsten, Stipendium: EU, Marie Skłodowska-Curie Actions, 11/2013 - 10/2016; Betreuer: Korossis, Sotirios (Dr.).

Kropp (M.Sc.), Christina: Development of a controlled bioreactor process for human Pluripotent Stem Cells über PhD Program 'Regenerative Sciences'; 08/2013 bis 09/2016; Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.).

Malysheva, Svitlana (M.Sc.): Trophoblast-based induction of peripheral immunological tolerance towards pluripotent stem cells derivatives über PhD-Programm 'Regenerative Sciences', 10/2013 bis 09/2016; Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.).

Manikowski, Dominique (M.Sc.): Development of a vascularized myocardial construct for restoration of cardiac muscle, Stipendium HTTG intern, 10/2011 bis 09/2015; Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.).

Merkert, Sylvia (M.Sc.): Generation of CF patient-specific iPSCs and genetic engineering for cellular therapies and medical research über PhD-Programm 'Regenerative Sciences', 10/2008 bis 01/2014; Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.).

Morticelli, Lucrezia: Entwicklung von Tissue-Engineering-Lösungsansätzen für Mitralklappen-Rekonstruktion und die Bewertung dezellularisierter Rattenbauchschlagadern im Nagetiermodell; 04/2013 bis 04/2016; Betreuer: Korossis, Sotirios (Dr.).

Osetek, Katarzyna (M.Sc.): Induction of pluripotent stem cells from young versus aged somatic cells: differences in reprogramming rates, karyotypic abnormalities and frequency of accumulated mutations über PhD-Programm 'Regenerative Sciences', 10/2010 bis 06/2015; Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.).

Ramanan, Sowmya: Chennai, India, Fontan-Preisträgerin 2013 der European Association for Cardiothoracic Surgery; Betreuer: Korossis, Sotirios (Dr.).

Ríos Camacho, Julio César: Development of biocompatible matrices for stem cell-derived bioartificial cardiac tissue for reconstructive therapy; DAAD-Stipendiat im PhD-Programm Regenerative Sciences/REBIRTH; 05/2014 bis 09/2016; Betreuer: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.).

Saint-Marc, Clémence (M.Sc.): Exposure to xenoantigen deprived decellularized matrices: An in vitro analysis of cellular responses, Stipendium PhD-Programm Regenerative Sciences/REBIRTH, 10/2014 bis 09/2015; Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.).

Samaneh, Abdel Rahim: Stipendiat der Stiftung Kinderherz Hannover, Betreuer: Horke, Alexander (Dr. med.).

Samper Martinez, Esther (M.Sc.): In vitro evaluation system of cardiovascular protector agents against potential toxic compounds, EU Marie-Curie-Programm "TECAS", 10/2013 bis 09/2016; Betreuer: Korossis, Sotirios (Dr.).

Schubert, Madline (M.Sc.): Generation of disease-specific iPSCs and development of transgenic reporter lines for cystic fibrosis disease modelling and drug screening über PhD-Programm 'Regenerative Sciences', 10/2013 bis 09/2016; Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.).

Szepes, Mónika: Investigation of the role of pericytes for vascularization in the in vitro model of bioartificial cardiac tissue formation from human iPSC-derived cardiovascular cell types, PhD-Programm Regenerative Sciences/REBIRTH, 10/2013 bis 03/2015; Betreuer: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.).

Ulrich, Saskia (M. Sc.): Differentiation of human induced pluripotent stem (iPS) cells into airway epithelial cells, Doktorandin, Stipendium über PhD Programm 'Regenerative Sciences', 10/2012 bis 09/2015; Betreuer: Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.).

Weinreich, Sandra (M.Sc.): Generation of airway stem cells from human pluripotent stem cells, Stipendium über PhD Programm 'Regenerative Sciences', Studiengang Biomedizin, Med. Hochschule Hannover, 10/2013 bis 06/2015; Betreuer: Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.).

Witthuhn, Anett (M. Sc.): LINE-1 mediated retrotransposition in human pluripotent stem cells: Consequences for genomic stability of hES and hiPS cells and its derivatives über PhD-Programm 'Regenerative Sciences', 10/2011 bis 09/2015; Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.).

Yablonski, Pavel (Arzt): Development of decellularised ovarian mitral valves for valve replacement therapy, CORTISS Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH, 11/2012 bis 12/2014.

Zia, Sonia: Entwicklung eines hybriden venösen Blutgefäßes mit erhöhter Antibiotikaresistenz, Förderung: DFG/DAAD, 03/2013 - 02/2016; Betreuer: Korossis, Sotirios (Dr.).

### Wissenschaftspreise

Cebotari, Serghei (PD Dr. med.): Wissenschaftspreis Venia legendi „Herzchirurgie“ für die Arbeit: „Gewebezüchtung von Herzklappen: Verbesserung der Lebensdauer eingesetzter Homografts in der Kinderherzchirurgie“.

Haverich, Axel (Prof. Dr.Dr.h.c.): Scientific Achievements Award, Fritz-Behrens-Stiftung, Hannover.

Haverich, Axel (Prof. Dr.Dr.h.c.): Münster Heart Centre Lecture Award; Stiftung Herzzentrum Münster

Schmitto, Jan (PD Dr. med.): Fellow of the Royal College of Physicians and Surgeons (Glasgow); Fellow of the American College of Chest Physicians.

Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.): Best poster prize, Jahrestagung der Society of Thoracic Surgeons (STS), Orlando, USA, Januar.

Wiegmann, Bettina (Dr. med.): Reisestipendium der Deutschen Transplantationsgesellschaft verliehen anlässlich der 23. Jahrestagung in Frankfurt für die Arbeit „Modulation of immune-mediators from donor lungs using the Organ Care System® - a potential mechanism for improved outcome“.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Aper, Thomas (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie.

Bara, Christoph (Prof. Dr. med.): Reviewer: American Journal of Cardiology, International Journal of Cardiology, Artificial Organs, Journal of Heart and Lung Transplantation, American Journal of Kidney Disease, Transplantation International, Kardiocirurgia i Torakochirurgia Polska, Tissue Engineering; Mitglied der DSMBs (Data Safety Monitoring Board) - Hephaistos-Studie, Spartacus-Studie; Mitglied des Steering Committees in der Mandela -Studie, Mitglied der TF Transplantat-vasculopathie der AG Thorakale Organtransplantation der Dt. Ges. f. Kardiologie, Gutachter für IFB-Tx.

Böer, Ulrike (Dr. med.): Reviewer: Internation Journal of Artificial Organs, PLoS One, Biomaterials.

Böthig, Dietmar (PD Dr. med.): Reviewer für das "European Journal of Cardio-Thoracic Surgery", Editorial Board member (Statistical Advisor) und Reviewer für "The Thoracic and Cardiovascular Surgeon".

Cebotari, Serghei (PD Dr. med.): Reviewer: The Journal of Cardiovascular Surgery, Circulation, European Journal of Cardiothoracic Surgery, Acta Biomaterialia, Regenerative Medicine, Cardiovascular Research, Future Cardiology, Materials Sciences and Applications, Biomaterials.

Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.): Reviewer: Journal of Research in Cardiology (International Editorial Board Member); Active member of European Association of Cardiothoracic Surgery; Active member and co-founder of the World Society for Pediatric and Congenital Heart Surgery; Active member of Romanian Society for Cardiovascular Surgery; Active member of Moldovan Society of Surgery "N. Anestiadi".

Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.): DFG, Acta Biomaterialia, Biomaterials, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, REBIRTH Steering Committee, Wissenschaftlicher Beirat KFO273.

Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.): Präsidentschaft Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (2010-2011); (Vize-)Präsident der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (2005-2007, 2007-2009); Mitglied der Senatskommission „Klinische Forschung“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (seit 1999), Mitglied der Kommission für Stammzellforschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2000-2002), Mitglied im Hochschulrat der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover (seit 2010), Mitglied im Nominierungsausschuss des Leibniz-Programms der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Fachgutachter im Leibniz-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Fachgutachter der Helmholtz Gemeinschaft, Sprecher der Exzellenzinitiative REBIRTH (seit 2006), Sprecher CrossBIT, Gutachter für BONFOR, Associate-Editor European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Editorial Board Member: Langenbeck's Archives of Surgery, Reviewer für: European Heart Journal, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Annals of Thoracic Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Circulation, Journal of Endovascular Therapy, Der Chirurg, Transplant International, Transplantation, Clinical Research in Cardiology, Programmgestaltung Wissenschaftliche Kommission Niedersachsen „Regenerative Medizin“, Programmgestaltung des Hannover-Teils „Our common future“ Volkswagen Stiftung.

Hanke, Jasmin (Dr. med.): Reviewer: International Journal of Artificial Organs.

Hilfiker, Andres (Dr. phil.): Reviewer: Acta Biomaterialia, Cardiovascular Research, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Tissue Engineering.

Horke, Alexander (Dr. med.): Reviewer: European Journal of Cardio-Thoracic Surgery; Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Chirurgie angeborener Herzfehler und Kinderherzchirurgie“ in der Deutschen

Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie; Mitglied der gemeinsamen Arbeitsgruppe Nationale Qualitätssicherung für die Behandlung angeborener Herzfehler der DGPK und DGTHG; Mitglied EMAH-task force der DGK und DGPK; Mitglied in der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie: (Chirurgischer CoAutor Leitlinien für Patienten mit a) Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum, b) Transposition der großen Gefäße (d-TGA)).

Korossis, Sotiris (Dr.): Engineering and Physical Sciences Research Council (UK), Medical Research Council (UK), Heart Research UK, Novel and Emerging Technologies Grant Schema, Reviewer: Medical Engineering and Physics, Nature Reviews, BMC Surgery, Biotheology.

Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Reviewer: Transplantation, Journal of Psychosomatic Research, British Medical Journal, Journal of Heart and Lung Transplantation, Transplant International, Transplantation, Editorial Board Member und Reviewer: Progress in Transplantation, ITNS Board of Directors (elected board position, President emeritus), Vorsitz der Akkreditierungskommission für die Universität Trier.

Kühn, Christian (Dr. med.): Reviewer: PlosOne, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, Journal of Heart and Lung Transplantation.

Loos, Anneke (Dr. rer. nat.): DIN-Expertin in den ISO Arbeitsgruppen TC150 „Implants of Surgery“ SC7 (Tissue engineered medicinal products), SC2 WG7 (Cardiovascular absorbable implants), TC194 „Biological Evaluation of Medical Devices“ WG 5 (Cytotoxicity), WG 8 (Irritation/ Sensitation), WG17 (Nanomaterials). Mitarbeit in dem DIN Arbeitsausschuss NA 027-02-21 AA „Medizinische Produkte auf Basis des Tissue Engineering“, Arbeitsausschuss NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“.

Martens, Andreas (Dr. med.): Reviewer: Plos One, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon.

Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.): Gastprofessor und Mitglied des Wissenschaftsrates der Russischen Universität der Völkerfreundschaft in Sotschi, Vizekoordinator des Exzellenzclusters REBIRTH, Mitglied des Beirats der Deutschen Gesellschaft für Stammzellforschung (GSZ), Mitglied des Editorial Boards des „World Journal of Stem Cells“, Vizepräsident der Arbeitsgruppe Regenerative Medizin der „European Technology Platform Nanomedicine“ (ETPN), Vorsitzender des PhD-Programms „Regenerative Sciences“, Mitglied des erweiterten Vorstands und Gründungsmitglied des Deutschen Stammzellnetzwerks (GSCN), Editor Bereich Stammzellen/Regenerative Medizin des internationalen Journals „Primate Biology“, Mitglied des Editorial Boards des „Astrakhan Medical Journal“, Mitglied des Editorial Boards des „International Journal of Stem Cell Research & Therapy“ (IJSCT). Reviewer: Association Francaise contre les Myopathies, A-Star Singapore, Baden-Württemberg Stiftung gGmbH, BSF (USA-Israel Binational Science Foundation), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Herzstiftung, Deutsch-Israelische Stiftung für wissenschaftliche Forschung und Entwicklung (GIF), Europäische Kommission, Europäischer Forschungsrat (ERC), FWF Österreich, Israel Science Foundation,

Hessisches Forschungsförderungsprogramm LOEWE, Medical Research Council (MRC), Schweizerische Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF), Langenbeck's Archives Surgery, American Journal of Physiology, Biotechniques, Cell Research, BMC Developmental Biology, Circulation, Cellular Reprogramming, Developmental Dynamics, Development, Genes and Evolution, Differentiation, European Heart Journal, Human Immunology, Human Molecular Genetics, Journal of Cellular and Molecular Cardiology, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Endocrinology, Journal of General Virology, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Molecular Reproduction and Development, Molecular Therapy, Nature Biotechnology, Nature Communications, Naturwissenschaften, Stem Cell Research, Stem Cells, Stem Cells and Development, PNAS, Thoracic and Cardiovascular Surgery, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Tissue Engineering Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung, International Stem Cell Society, The New York Academy of Sciences, Mitglied des Kollegiums der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen Bad Neuenahr-Ahrweiler, Ehrenmitglied der Italienischen Gesellschaft für Stammzellforschung (SCR Italy).

Neumann, Anneke: Reviewer: The Journal of Heart and Lung Transplantation.

Rojas Hernandez, Sebastian V.P. (Dr. med.): Reviewer: International Journal of Artificial Organs, Journal of Thoracic and Cardiac Vascular Surgery, ASAIO Journal.

Sarikouch, Samir (PD Dr. med.): Mitglied im Lenkungsausschuss des Kompetenznetzes für Angeborene Herzfehler, gefördert vom BMBF, Sprecher des Ausschusses für Magnetresonanztomographie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie, Reviewer: Circulation, JACC, Heart, Cardiology in the Young, Journal of Heart Valve Disease, Journal of Magnetic Resonance Imaging, International Journal of Cardiovascular Imaging, European Radiology, Saudi Medical Journal, Wiener Klinische Wochenschrift, Wellcome Trust - UK.

Schilling, Tobias (Dr. med.): Reviewer: Open Journal of Cardiovascular Surgery; Recent Patents on Regenerative Medicine; Farmeconomi. Health economics and therapeutic pathways; Gastprofessur an der Universität für Medizin und Pharmazie „Nicolae Testemitanu“ der Republik Moldau.

Schmitto, Jan D. (PD Dr. med.): Member of the Editorial Board of World Journal of Transplantation, Journal of Cardiovascular Disease Research, Member of the Editorial Board BioMed Research International Journal World Journal of Anesthesiology; Reviewer: American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO) Journal, International Journal of Artificial Organs, Artificial Organs, Journal of Pathology, Journal of Cardiovascular Surgery (Torino), Journal of Cardiothoracic Surgery, Open Journal of Cardiovascular Surgery, Clinical Medicine Insights: Circulatory, Respiratory & Pulmonary Medicine, Clinical Medicine: Cardiology, Clinical Medicine Reviews in Vascular Health, Clinical Medicine Reviews in Cardiology, Minerva Anestesiologica, Journal of Cardiovascular Disease Research, Coronary Artery Disease, Interactive Cardio-Vascular and Thoracic

Surgery, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, European Journal of Clinical Investigation, PlosOne, International Society for Heart and Lung Transplantation, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, International Society for Rotary Blood Pumps, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie.

Schrimpf, Claudia (Dr. med.): Reviewer: Medical Science Monitor, VASA, PLOS ONE, Journal of Physiology and Biochemistry; Nationaler Vertreter Deutschlands der Gesellschaft für European Vascular Surgeons in Training (EVST).

Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.): Reviewer: European Journal of cardio-thoracic Surgery (EJCTS), Journal of Heart Valve Disease (JHVD), JTCVS, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, EACTS Annual Meeting, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Editorial Board Member: Interactive Journal of cardiothoracic surgery (IJCTS), Member of American Association for Thoracic Surgery (AATS).

Teebken, Omke (Prof. Dr. med.): Gutachter für: Gremien der Medizinischen Hochschule Hannover, z.B. für den Senat, die Sektion im Rahmen von Promotionen und Habilitationen; Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (DGG), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation (DGFG), European Society for Vascular Surgery (ESVS), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), National Medical Research Council (NMRC) Singapore; Reviewer: European Journal of Cardiothoracic Surgery, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, International Journal of Surgery, VASA; Editor: VASA - European Journal of Vascular Medicine, Editorial Board: European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; Gefäßchirurgie, 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.): Associate Editor: Transplantation; Reviewer: Lancet, Lancet Respiratory Medicine, American Journal of Transplantation, Annals of Thoracic Surgery, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, Transplant International, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), chair Working group LAS of the Thoracic Organ Commission of the DTG and DGTHG, Mitglied des ZTL-Beirates der MHH.

Wiegmann, Bettina (Dr. med.): Reviewer: ASAIO Journal, Artificial Organs, EACTS Journal; Mitglied im Wahlausschuss des IFB-Tx.

Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.): Sprecher der Arbeitsgemeinschaft „Implantatforschung“ der Sektion für Chirurgische Forschung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; Leiter Kompetenzzentrum kardiovaskuläre Implantate der MHH; Mitglied der



Expertengremiums für Medizinische Implantate des Deutschen Zentrums für Implantatsicherheit e.V.; Reviewer: JAMA, Am Journal of Kidney Disease, Annals of Thoracic Surgery, Journal of Vascular Research, EJCTS, DFG, Future Medicine, EJVES, TERM, Journal of Zhejiang University-Science B, Tissue Engineering; VASA, Universität Rostock, Universität Bremen Editorial Board Member: Case Reports in Vascular Medicine; Mitglied der Sektion Forschung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; Mitglied der Sektion Forschung der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie.

Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.): Reviewer: DFG, A\*Star (Singapore), Austrian Academic Fund / Wiener Wissenschafts-, Forschungs-, und Technologiefonds, Biotechnology and Biological Sciences Research Council ( BBSRC, UK), Israel Science Foundation, Wellcome Trust (UK).

## Klinik für Kinderchirurgie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Benno Ure

Tel.: 0511/532-9260 • E-Mail: ure.benno@mh-hannover.de • www.kinderchirurgie-mhh.de

■ Keywords: Immunologie, Nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Mausmodell zur Gallengangatresie, poly (I:C)

## Forschungsprofil

In der Klinik für Kinderchirurgie der MHH wird experimentell und klinisch geforscht. Im Forschungslabor gilt immunologischen Aspekten des Frühgeborenen, Neugeborenen und Kleinkindes ein besonderes Interesse. Einerseits sind Kenntnisse der Immunantwort auf chirurgischen Stress und Infektionen in diesem Lebensabschnitt von besonderer Bedeutung, um Operationen möglichst schonend und komplikationsarm vornehmen zu können. Wichtig sind diese Aspekte aber auch in der die Ursachenforschung der speziellen Krankheitsbilder des Frühgeborenen, wie die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Ein besonders prominent ausgewiesener Forschungsschwerpunkt der MHH-Kinderchirurgie ist zudem die Ätiologie, Prävention und Therapie der Erkrankungen der Gallenwege beim Neugeborenen. Auch hier richtet sich der Fokus auf die immunologischen Pathomechanismen der Gallengangatresie.

### Folgende Forschungsschwerpunkte sind etabliert

#### Laborforschung

1. Immunologische Aspekte der Gallengangatresie im Hinblick auf eine virale und autoimmunologische Genese.
2. Immunreaktion des Neugeborenen mit besonderem Fokus auf Makrophagen. Neben der Charakterisierung der Besonderheiten von Immunzellen bei Neugeborenen erfolgen Untersuchungen zur Funktionsmodulation und zum Transfer von Makrophagen.
3. Erforschung von experimenteller Nekrotisierender Enterokolitis (NEC) im Mausmodell. An diesem wird unter anderem die Rolle von viralen Faktoren untersucht. Des Weiteren wurde eine Optimierung des Mausmodells erzielt um neonatale Immunreaktionen besser analysieren zu können.
4. Weiterentwicklung minimal invasiver Technologien für Neugeborene und Kleinkinder an Tier- und Trockenmodellen. Mit den Entwicklungen sind Untersuchungen zur Modulation der pathophysiologischen Reaktionen des kindlichen Organismus verbunden.

#### Klinische Forschung

1. Analyse der chirurgischen Versorgung von Kindern in Deutschland (Versorgungsforschung). Erfassung der Behandlungs- und Ergebnismodalitäten von seltenen Erkrankungen des Neugeborenen (z.B. Ösophagusatresie, Gastroschisis) und häufigen Erkrankungen des Kindes und Jugendlichen (z.B. Appendizitis), gemeinsam mit der Techniker Krankenkasse.
2. Klinische Studien und Follow-up Analysen von Patienten nach Korrektur kongenitaler Fehlbildungen, gemeinsam mit Patientenvereinigungen.
3. Genetische Untersuchungen von Kindern mit Speiseröhren- und Analfehlbildungen und deren Familien im Rahmen eines multizentrischen Forschungsverbundes (CURE-Net)
4. Einfluß von Umweltfaktoren und Organisationsmaßnahmen im Operationssaal auf die Performance von Chirurgen.
5. Optimierung von Diagnostik und Therapie von Patienten mit Gallengangatresie, sowie deren Nachbeobachtung, einschl. Transition.
6. Aufbau einer Internet-gestützten Registers, einschl. Biobank, für cholestatische Erkrankungen des Neugeborenen

(Anschluss-projekt zum Europäischen Register für Gallengangatresie EBAR). [www.bard-online.com](http://www.bard-online.com)

7. Interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Korrektur komplexer Brustwanddeformitäten und Defekten, sowie instabiler Rippenverletzungen.

## Forschungsprojekte

### **Einfluss von viralen Faktoren im Mausmodell der nekrotisierenden Enterokolitis (NEC)**

Die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) ist die häufigste lebensbedrohliche, gastrointestinale Störung der Neonatalperiode und ist trotz verbesserter neonatologischer und chirurgischer Therapiemöglichkeiten immer noch mit einer extrem hohen Mortalität verbunden. Sie tritt bei etwa 5-10% der extremen Frühgeborenen auf und ist durch eine Dysregulation der mukosalen Immunantwort bestimmt, die genaue Pathogenese ist jedoch bislang unklar. Trotz moderner neonatologischer und chirurgischer Therapieverfahren sterben immer noch 15-30% der Frühgeborenen mit NEC und überlebende Kinder weisen im Vergleich zu Frühgeborenen ohne diese Komplikation eine signifikante Häufung neurologischer Entwicklungsstörungen auf. Daher ist die Entwicklung neuer Therapieansätze zwingend notwendig. Hierbei kann die Untersuchung der molekularen Entstehungsmechanismen an einem guten Tiermodell einen entscheidenden Beitrag leisten.

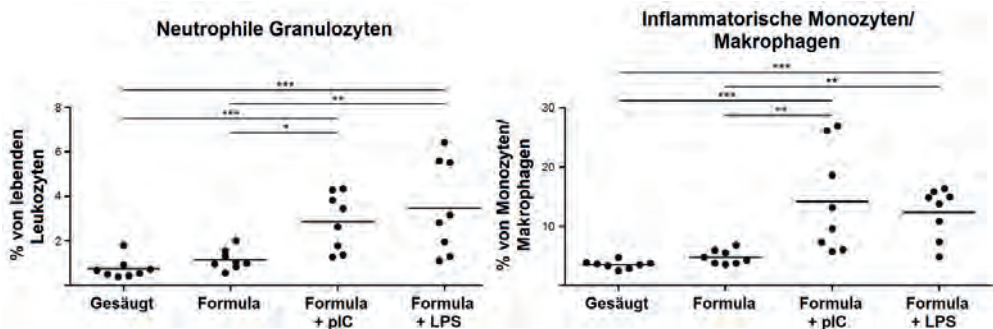
Man geht davon aus, dass verschiedene Risikofaktoren, wie das unreife gastrointestinale Immunsystem, Milchersatznahrung (Formula), intestinale Ischämie und bakterielle Kolonisation des Frühgeborenen bei der Krankheitsentstehung der NEC eine tragende Rolle spielen. In Tiermodellen werden diese Faktoren simuliert. So werden neugeborene Ratten oder Mäuse, dessen Darm von der Entwicklung in mehrerer Hinsicht in etwa dem eines frühgeborenen Menschen entspricht, mit Formula per Hand über einen Zeitraum von 3 Tagen gefüttert, um einen NEC-ähnlichen Krankheitszustand zu erzeugen. Für die histologische Auswertung wird folgender Score verwendet: Grad 0: Intaktes Epithel mit Villusstruktur; 1: Oberflächlicher Epithelschaden; 2: Nekrose von > 50% der Villi; 3: Komplette Villusnekrose; 4: Transmurale Nekrose. Proben mit einem histologischen Score von 3 oder höher werden als NEC positiv gewertet (modifizierter Score nach Caplan et al. 1994).

In NEC Tierversuchen anderer internationaler Arbeitsgruppen wurde der Einfluss von Gramnegativen Bakterien auf die Entwicklung einer NEC untersucht, die über Lipopolysaccharid (LPS) über Toll-like Rezeptor 4 (TLR4) vermittelt werden. Neben der bakteriell induzierten NEC sind in der Literatur seltenere Fälle beschrieben, die durch Viren (doppelsträngige RNA Viren; Rota-, Astro-, Toro- und Noroven) verursacht wurden. Diese können nicht durch TLR4- Signalwege erklärt werden, da die Antwort auf Viren über TLR3 Rezeptoren vermittelt ist.

In unserer Forschungsgruppe wurde daher der Einfluss von viralen Faktoren im Mausmodell untersucht. Hierfür wurde Polyinosinic-Polycytidylic-Säure (pIC) als virales RNA Analogon verwendet. pIC kann Toll-like Rezeptor 3 (TLR3) sowie die zytosolischen Helikasen melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA-5) und retinoic acid inducible gene I (RIG-I) aktivieren, also genau jene Rezeptoren die durch einzel- und doppelsträngige RNA Viren aktiviert werden. Die induzierte Signalkaskade ähnelt der einer TLR4 Stimulation (Abb. 1).



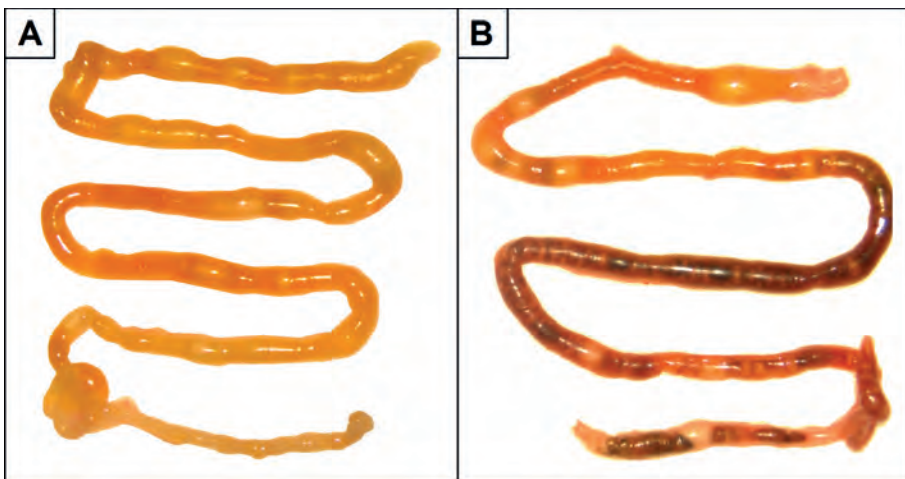
Einhergehend mit der Läsionsgröße und Schweregrad konnten infiltrierende Granulozyten und inflammatorische Monozyten/ Makrophagen Populationen durchflusszytometrisch in den LPS und pIC behandelten Mäusen nachweisen werden (Abb. 3). Bei Kontrolltieren, die vom Muttertier gesäugt wurden und bei Formula gefütterten Tieren blieb dieser Effekt aus.



**Abb. 3:** Auswertung der durchflusszytometrischen Analyse von infiltrierenden Granulozyten und Monozyten/ Makrophagen (\*p ≤ 0,05; \*\*p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001).

Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass virale Faktoren die Inzidenz der NEC im Mausmodell um das gleiche Niveau steigern, wie das in einem TLR4 vermittelten Modell über den Agonist LPS der Fall ist. Die Fütterung mit Formula alleine zeigte kaum einen Effekt. Daher schlussfolgern wir, dass die Aktivierung des neonaten Immunsystems durch virale bzw. TLR4 unabhängige Bestandteile bei der NEC eine entscheidende Rolle spielen könnte.

Da die intestinalen Läsionen in o.g. Modell im Vergleich zur humanen NEC verhältnismäßig klein sind und Messung der Chemokinexpression erschweren, wird momentan durch Zusatz von proinflammatorischen Substanzen zur oralen Ernährung der Mäuse daran gearbeitet, diese größer und damit besser messbar zu machen (Abb.4).



**Abb. 4:** Makroskopische Mäusedärme nach Durchlaufen des NEC Protokolls. (A) LPS Supplementierung zur Formula Milch (B) Experimentelles Protokoll

■ Projektleitung: Lacher, Martin (PD Dr. med.), Ginzel, Marco, Kübler, Joachim (Dr. med.), Feng, Xiaoyan; Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte

### **Charakterisierung der altersabhängigen Funktionen der Peritonealmakrophagen bei neonatalen und adulten Mäusen und Makrophagentransfer**

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim (Dr. med.), Vieten, Gertrud (Dr. rer. nat.); Winterberg, Thomas, Yu, Yi (Dr. med.), Ure, Benno (Prof.); Kooperationspartner: Hennig, Christian (Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Förderung: DFG

### **Rolle des Kindlin-1 (KIND1) Gens bei Nekrotisierender Enterocolitis (NEC)**

■ Projektleitung: Lacher Martin (PD Dr. med.) Ginzler, Marco, Kübler, Joachim (Dr. med.), Feng, Xiaoyan; Förderung: DFG

### **Immunologische Aspekte der Gallengangatresie**

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Kübler, Joachim (Dr. med.), Klemann, Christian (Dr. med.), Hensel, Julia; Förderung: Dr. A. u. E. Appenroth Stiftung

### **Biliary atresia and related diseases ([www.bard-online.com](http://www.bard-online.com)): Internet-gestützte Initiative zur interdisziplinären Kooperation bei neonataler Cholestase, einschl. Biobank**

■ Projektleitung: Claus Petersen (Prof.), Kübler, Joachim (Dr. med.); Kooperationspartner: Ulrich Baumann (Prof.), Pädiatrische Hepatologie; Förderung: Dr. A. u. E. Appenrodt-Stiftung, Erwin-Röver-Stiftung, div. Partner Industrie

### **Experimentelle Neonatologie (W2-Stiftungsprofesur)**

■ Projektleitung: Viemann, Dorothea (Prof.), Ure, Benno (Prof.), Hansen Gesine, (Prof.); Förderung: Dr. A. u. E. Appenrodt-Stiftung

### **Multidirectional Thoracic Wall Stabilization (MTS) - Weiterentwicklung eines Systems zur Stabilisierung und Rekonstruktion der Thoraxwand**

■ Projektleitung: Claus Petersen (Prof.); Kooperationspartner: Markus Krüger (Dr. med), Axel Haverich (Prof.), HTTG-Chirurgie; Förderung: Industrieförderung Medxpert, Eschbach

### **Klinische Studie und Grundlagenstudie zur abakteriellen Entzündungsreaktion nach Trichterbrustkorrektur**

■ Projektleitung: Claus Petersen (Prof.), Kübler, Joachim (Dr. med.), Caroline Fortmann Dr. med); Kooperationspartner: Markus Krüger (Dr. med); Förderung: Industrieförderung Medxpert, Eschbach

### **Anwendung des ICG-Systems in der Leber- und Gallenwegschirurgie bei Kindern und Erwachsenen**

■ Projektleitung: Claus Petersen (Prof.), Kübler, Joachim (Dr. med.); Kooperationspartner: Hüseyin Bektas (Prof.), Frank Lehner (PD DR. med); Förderung: Karl Storz AG, Tuttlingen

### **„Pediatric Surgery for Yemen - teaching to train“ extended to Egypt, Tunisia, Jordan and others**

■ Projektleitung: Claus Petersen (Prof.), Benno Ure (Prof.); Förderung: DAAD

### **Lehrvideoprogramm für das E-learning School-book**

■ Projektleitung: Claus Petersen (Prof.); Kooperationspartner: Alexander Horke (Dr. med), HTTG-Chirurgie; Förderung: DAAD

### **Entwicklung der komplexen Kinderchirurgie in Kooperation: Hannover - Pyongyang**

■ Projektleitung: Martin Lacher (PD Dr. med.), Ure, Benno (Prof.); Förderung: Nichtregierungsorganisation (Cap Anamur) und Industriemittel

### **Die Funktion von TH17-Zellen in der Pathogenese der experimentellen Gallengangsatresie.**

■ Projektleitung: Klemann, Christian (Dr. med.), Kübler, Joachim (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.), Schröder, Arne; Kooperationspartner: Prinz, Immo (PD, Dr. med) Institut für Immunologie

### **Abwesenheit regulatorischer T-Zellen (T-reg) als Auslöser für die Entstehung der Gallengangsatresie im Mausmodell**

■ Projektleitung: Hensel, Julia, Petersen, Claus(Prof.), Klemann, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Khelif, Karim (Dr. med.), University Childrens Hospital Queen Fabiola, Brüssel, Belgien, Hühn, Jochen (Prof.), Helmholtz Center for Infection Research (HZI), Braunschweig

### **Morphologische Untersuchungen zur Kinetik der Gallengangsatresie im Mausmodell**

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Kuebler, Joachim (Dr. med.); Kooperationspartner: Timmermans, JP (M.Sc., PhD, Dr. h.c.), Laboratory of Cell Biology & Histology/Core Facility Biomedical Microscopic Imaging, Universität Antwerpen, Belgien, Khelif, Karim (Dr. med.), University Childrens Hospital Queen Fabiola, Brüssel, Belgien

### **Elektronmikroskopische Untersuchungen von „Gap and Tight Junctions“ mittels „Quantitative Freeze-Fracture Analysis“ bei experimenteller und humaner Gallengangsatresie**

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Andruszkow, Julia (Dr. med.); Kooperationspartner: Groos, Stephanie (Dr. med), Luciano, Liliana (Prof.), Abteilung für Zellbiologie, MHH

### **Modulation der Entzündungsreaktion im Bereich der Dünndarmschleimhaut der Maus durch Veränderungen der Aktivität von IRAK-1 und deren Relevanz**

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim (Dr. med.), Yu, Yi (Dr. med.), Ure, Benno, (Prof.), Hornef, Mathias (Prof.) Chassin, Cécilia (Dr. rer. nat.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

### **Datenbankanalyse der chirurgischen Versorgung von Kindern in Deutschland: seltene Erkrankungen des Neugeborenen (z.B. Ösophagusatresie, Bauchwanddefekte ) und häufigen Erkrankungen des Kindes und Jugendlichen (z.B. Leistenhernie)**

■ Projektleitung: Martin Lacher (PD Dr. med.), Dingemann Carmen (Dr. med.), Zeidler, Jan (Dr.) und J.-Matthias Graf von der Schulenburg (Prof.), Institut für Versicherungsbetriebslehre der Leibnitz Universität Hannover, Blaser, Jochen, Techniker Krankenkasse

### **Studien zur Transition von Patienten mit Fehlbildungen aus der Kinderchirurgie in die Erwachsenenmedizin**

■ Projektleitung: Jens Dingemann (PD Dr. med.), Schneider, Andrea (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.), Manns, Michael (Prof.), Ure, Benno (Prof.)

### **Genetische Untersuchungen von Kindern mit urorektalen Erkrankungen und deren Familien im Rahmen eines multizentrischen Forschungsverbundes (CURE-Net)**

■ Projektleitung: Martin Lacher (PD Dr. med.)

### **Genetische Untersuchungen von Kindern mit Ösophagusatresie und deren Familien im Rahmen eines multizentrischen Forschungsverbundes (GREAT-Studie)**

■ Projektleitung: Martin Lacher (PD Dr. med.)

### **Monitoring postoperativer Komplikationen in der Kinderchirurgie: Interventionen und wirtschaftliche Folgen**

■ Projektleitung: Martin Lacher (PD Dr. med.) Sethi Valeed, Zimmer Julia, Ure, Benno (Prof. Dr. med.)

## Originalpublikationen

- Albrecht UV, von Jan U, Kuebler J, Zoeller C, Lacher M, Muensterer OJ, Ettinger M, Klintschar M, Hagemeyer L. Google Glass for documentation of medical findings: evaluation in forensic medicine. *J Med Internet Res* 2014;16(2):e53
- Dingemann C, Meyer A, Kircher G, Boemers TM, Vaske B, Till H, Ure BM. Long-term health-related quality of life after complex and/or complicated esophageal atresia in adults and children registered in a German patient support group. *J Pediatr Surg* 2014;49(4):631-638
- Dworschak GC, Draaken M, Hilger AC, Schramm C, Bartels E, Schmiedeke E, Grasshoff-Derr S, Märzheuser S, Holland-Cunz S, Lacher M, Jenetzky E, Zwink N, Schmidt D, Nothen MM, Ludwig M, Reutter H. Genome-wide mapping of copy number variations in patients with both anorectal malformations and central nervous system abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;DOI: 10.1002/bdra.23321
- Friedmacher F, Fujiwara N, Hofmann AD, Takahashi H, Alvarez LA, Gosemann JH, Puri P. Prenatal retinoic acid increases lipofibroblast expression in hypoplastic rat lungs with experimental congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2014;49(6):876-81; discussion 881
- Friedmacher F, Fujiwara N, Hofmann AD, Takahashi H, Gosemann JH, Puri P. Evidence for decreased lipofibroblast expression in hypoplastic rat lungs with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2014;30(10):1023-1029
- Friedmacher F, Fujiwara N, Hofmann AD, Takahashi H, Gosemann JH, Puri P. Expression of Eya1 and Six1 is decreased in distal airways of rats with experimental pulmonary hypoplasia. *J Pediatr Surg* 2014;49(2):301-304
- Friedmacher F, Hofmann AD, Takahashi H, Takahashi T, Gosemann JH, Puri P. Disruption of THY-1 signaling in alveolar lipofibroblasts in experimentally induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2014;30(2):129-135
- Friedmacher F, Hofmann AD, Takahashi T, Takahashi H, Kutasy B, Puri P. Prenatal administration of all-trans retinoic acid upregulates leptin signaling in hypoplastic rat lungs with experimental congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2014;30(12):1183-1190
- Hofmann A, Gosemann JH, Takahashi T, Friedmacher F, Dues JW, Puri P. Imbalance of caveolin-1 and eNOS expression in the pulmonary vasculature of experimental diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2014;101(4):341-346
- Hofmann AD, Friedmacher F, Hunziker M, Takahashi H, Dues JW, Gosemann JH, Puri P. Upregulation of serotonin-receptor-2a and serotonin transporter expression in the pulmonary vasculature of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2014;49(6):871-4; discussion 874-5
- Hofmann AD, Hilfiker A, Haverich A, Andree B, Kuebler J, Ure B. BioVaM in the Rat Model: A New Approach of Vascularized 3D Tissue for Esophageal Replacement. *Eur J Pediatr Surg* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1370778
- Hofmann AD, Takahashi T, Dues JW, Gosemann JH, Puri P. Increased pulmonary vascular expression of Kruppel-like factor 5 and activated survivin in experimental congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2014;30(12):1191-1197
- Muensterer OJ, Lacher M, Zoeller C, Bronstein M, Kübler J. Google Glass in pediatric surgery: an exploratory study. *Int J Surg* 2014;12(4):281-289
- Oetzmann von Sochaczewski C, Pintelon I, Brouns I, Dreier A, Klemann C, Timmermans JP, Petersen C, Kuebler JF. Rotavirus particles in the extrahepatic bile duct in experimental biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2014;49(4):520-524
- Takahashi H, Friedmacher F, Fujiwara N, Hofmann A, Takahashi T, Puri P. Downregulation of p300 gene expression in airway mesenchyme of nitrofen-induced hypoplastic lungs. *Pediatr Surg Int* 2014;30(4):431-435
- Takahashi T, Friedmacher F, Takahashi H, Hofmann AD, Puri P. Disruption of copper-dependent signaling pathway in the nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2015;31(1):31-35
- Takahashi T, Friedmacher F, Takahashi H, Hofmann AD, Puri P. Myogenin gene expression is not altered in the developing diaphragm of nitrofen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 2014;30(9):901-906
- Ure BM, Dingemann C. Die Foker Methode - Ein kritisches Statement. *Krümelchen* 2014;54(Juli):3-6
- Winterberg T, Vieten G, Meier T, Yu Y, Busse M, Hennig C, Hansen G, Jacobs R, Ure BM, Kuebler JF. Distinct phenotypic features of neonatal murine macrophages. *Eur J Immunol* 2015;45(1):214-224
- Yu Y, Klemann C, Feng X, Ginzl M, Vieten G, Lacher M, Ure B, Kuebler JF. Increased Inflammatory Reaction to Intestinal Ischemia-Reperfusion in Neonatal versus Adult Mice. *Eur J Pediatr Surg* 2015;25(1):46-50
- Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P, Kuebler JF, Hoellwarth ME, Wijnen R, Tovar J, Pierro A. International Survey on the Management of Necrotizing Enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2015;25(1):27-33
- Zeidler C, Woelfle J, Draaken M, Mughal SS, Grosse G, Hilger AC, Dworschak GC, Boemers TM, Jenetzky E, Zwink N, Lacher M, Schmidt D, Schmiedeke E, Grasshoff-Derr S, Märzheuser S, Holland-Cunz S, Schäfer M, Bartels E, Keppler K, Palta M, Leonhardt J, Kujath C, Rissmann A, Nöthen MM, Reutter H, Ludwig M. Heterozygous FGF8 mutations in patients presenting cryptorchidism and multiple VATER/VACTERL features without limb anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100(10):750-759
- Zoeller C, Lacher M, Ure B, Petersen C, Kuebler JF. Double J or transrenal transanastomotic stent in laparoscopic pyeloplasty in infants and children: a comparative study and our technique. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2014;24(3):205-209



### Übersichtsarbeiten

Dingemann J, Ure BM. Aktuelle Entwicklungen in der Behandlung der akuten Appendizitis im Kindesalter. *Passion Chirurgie* 2014;4(2):Artikel 02\_02

Duess JW, Hofmann AD, Puri P. Prevalence of Hirschsprung's disease in premature infants: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2014;30(8):791-795

Hofmann AD, Duess JW, Puri P. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) associated with Hirschsprung's disease: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2014;30(8):757-761

Lacher M, Kuebler JF, Dingemann J, Ure BM. Minimal invasive surgery in the newborn: Current status and evidence. *Semin Pediatr Surg* 2014;23(5):249-256

### Abstracts

2014 wurden 31 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Andruszkow, Julia Helga Karla (Dr. med.): Evaluation und Weiterentwicklung von prä- und postnataler Prävention der viral induzierten Gallengangatresie im Mausmodell.

Arar, Morsi (Dr. med.): Fast-Track-Kinderchirurgie prospektive Studie zur Evaluation der Relevanz klinischer Parameter für eine optimierte Patientenversorgung durch kinderchirurgische Fast-Track-Verfahren.

Hofmann, Alejandro Daniel (Dr. med.): BioVaM in the rat model a new approach of vascularized 3D tissue for esophageal replacement.

### Stipendien

Dingemann, Carmen (Dr. med.): Ellen-Schmidt-Programm, Habilitationsförderung: „Gesundheitsökonomische Bedeutung perioperativer Komplikationen in der Chirurgie neonataler Fehlbildungen“

### Wissenschaftspreise

Kübler, Joachim (Dr.): Erwin-Röver-Award: Klinische Forschung beim 1. BARD-Meeting, Berlin für das Projekt: Adjuvant treatment with Budenoside improves the outcome after Kasai portoenterostomy.

Klemann, Christian(Dr.): Dr. August & Erika Appenrodt-Preis: Grundlagenforschung beim 1. BARD-Meeting, Berlin für das Projekt: Interleukin-17 produced by gamma delta T cell is causative for experimental biliary atresia; BARD-Award: Beste Präsentation beim 1. BARD-Meeting, Berlin: Interleukin-17 produced by gamma delta T cell is causative for experimental biliary atresia.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ure, Benno, (Prof.): European Journal of Pediatric Surgery Editor in Chief; European Association of Pediatric Surgery President; International Pediatric Endosurgical Group (Los Angeles/ USA) Past-President; International Pediatric Surgical Research Board Member; Sheikh Zeyeed Institute. Childrens National Medical Center (Washington, USA) Advisory Board Member; Deutsche Krankenversicherung / DKV: Stellvertretender Vorsitzender des Scientific Board; Gutachtertätigkeit beim DAAD.

Petersen, Claus, (Prof.): Biliary Atresia and Related Diseases ([www.bard-online.com](http://www.bard-online.com)) Head of the program: Gutachtertätigkeit beim DAAD.

## Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Peter Vogt

Tel.: 0511/532-8864 • E-Mail: phw@mh-hannover.de • www.mhh-phw.de/

■ Keywords: Plastische Chirurgie, Regenerative Medizin, Mesenchymale Stammzellen, Nervenregeneration, Tissue engineering, Spinnenseide, Axolotl

### Forschungsprofil

Unsere Forschungstätigkeit dient der Entwicklung neuer operativer und nicht-operativer Lösungsansätze für klinische plastisch-rekonstruktive Probleme. Das Forschungsprofil der Abteilung deckt daher alle Teilbereiche der Plastisch-Rekonstruktiven Chirurgie mit besonderen Schwerpunkten auf der Regeneration von Nerven und Haut. Hier werden sowohl Heilungsverläufe untersucht, als auch der Einsatz von zell- und implantatgestützten Therapien entwickelt und evaluiert. Das besondere Ziel ist es dabei die menschliche Regenerationskompetenz zu verbessern um das Heilungsergebnis zu optimieren, die Belastung für den Patienten möglichst gering zu halten und eine physiologische und ästhetische Gleichwertigkeit der ersetzten Strukturen zu erlangen. Wichtige Aspekte sind die Untersuchung von Wechselbeziehungen der Zellen untereinander und zu ihrer Umwelt, die Identifikation von Signalübertragungsketten und Folgeprozessen und die Darstellung pathophysiologischer Mechanismen. Untersuchungen zur Steigerung der Regenerationskapazität durch den Transfer von aus dem Fettgewebe isolierten mesenchymalen Stammzellen (ASC) sowie die kritische Umgang mit ihnen in der klinischen Anwendung ist ein wichtiges Thema. Ihr klinisches Potential wird in einem weiten Spektrum untersucht, so wird zum Beispiel überprüft, ob sich die axonale Regeneration nach Nervenverletzung durch Transplantation von mesenchymalen Stammzellen fördern lässt. In weiteren Forschungsansätzen werden ASC auch innerhalb des Tissue engineering zur Bildung von Knochengewebe eingesetzt. Wichtige Elemente unserer Arbeit sind auch die Etablierung von natürlicher Spinnenseide als Biomaterial und die Identifikation von Signalgebern der AM.P.H. i-bienregeneration. In einer Vielzahl von Projekten kooperieren wir mit anderen Zentren der MHH und weiteren wissenschaftlichen Einrichtungen. Unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Vogt wurden vom 09.-11. Oktober 2014 durch die Sektion Chirurgische Forschung der DGCH die 18. Chirurgischen Forschungstage an der Medizinischen Hochschule Hannover ausgerichtet. Zum Schwerpunktthema „Implantatforschung“ wurden von rund 300 Teilnehmern in 30 Sessions Innovationen und aktuelle Forschungsthemen der Chirurgie präsentiert und diskutiert. Durch die Verknüpfung inter- und transdisziplinärer Forschungsansätze sind für die plastisch-chirurgische Therapie in der Zukunft zahlreiche verbesserte Behandlungsmöglichkeiten zu erwarten.

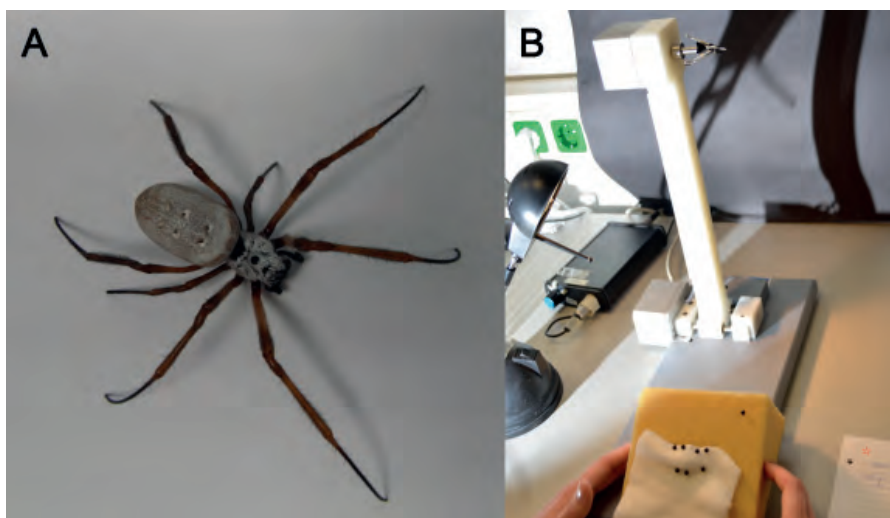
### Forschungsprojekte

#### Langzeitstudie zum Regenerationsverlauf des Nervus suralis nach Biopsie

Periphere Nervenverletzungen sind eine verbreitete und verheerende Komplikation nach Traumen oder Tumorentfernungen und können irreversible Beeinträchtigung für Patienten darstellen. In Europa und den Vereinigten Staaten kommt es in etwa 100.000 Fällen im Jahr zu Verletzungen der peripheren Nerven, bei denen chirurgische Eingriffe erforderlich sind. Besteht nicht die Möglichkeit die Nervenstümpfe spannungsfrei zu adaptieren, kann die Verwendung eines Nervenimplantates erforderlich sein um das Regenerationsergebnis zu verbessern. Derzeitiger Goldstandard ist die Verwendung von autologem Spendergewebe. Das Verfahren ist jedoch durch eine Hebemorbidity und die Limitation in der verfügbaren Menge an transplantierbarem Nervengewebe gekennzeichnet. Eine vielversprechende Alternative ist der Einsatz von den künstlichen Nervenimplantaten in der Regel in Form von biosynthetischen Nervenröhrchen.

Der aktuelle Entwicklungsstand birgt noch eine Reihe von Nachteilen, darunter Steifigkeit, Gewebereaktionen wie Entzündungen sowie ihre begrenzte Kapazität zur Nervenregeneration. Somit ist die Entwicklung von effektiven Behandlungen für periphere Nervenverletzungen von erheblichem Interesse. Dabei liegt der Fokus auf der Entwicklung bioresorbierbarer Nerveninterponate, die mittels ihrer endogenen Strukturen die axonale Regeneration fördern können.

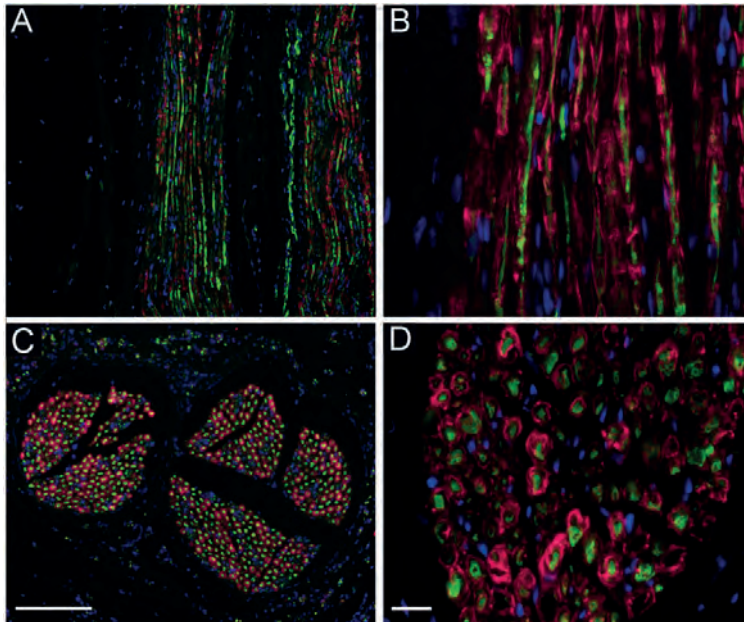
Die Arbeitsgruppe „Spidersilk Laboratory for translational medicine“ der Klinik hat ein Nerveninterponat entwickelt, das die Neurokompatibilität und die zelladhäsionsfördernden Eigenschaften der Spinnenseidenfäden als Leitstruktur für die Nervenregeneration nutzt. Dazu wird der Abseilfaden der Spinne *Nephila spec.* gewonnen (Abbildung 1), der



**Abb. 1:** A Spinne der Gattung *Nephila spec.* B Gewinnung von Spinnenseide

eine außerordentliche mechanische Belastbarkeit aufweist. Isolierte humane Schwannsche Zellen adhären und proliferieren auf der Spinnenseide, die den Zellen damit zur räumlichen Orientierung dient. Die Konstrukte aus dezellulisierten Venen und Spinnenseide unterstützen dementsprechend die Nervenregeneration, so dass im Schafmodell ein Nervendefekt von 6 cm auch ohne zusätzliche Stimulation durch transplantierte Zellen oder supplementierte neurotrophe Faktoren erfolgreich überbrückt werden konnte und eine vollständige Regeneration der betroffenen *N. tibialis* erfolgte. [Abbildung 2] Als weiterer Schritt zur klinischen Transplantation des erfolgreichen Nervenimplantates ist nun die Durchführung einer klinischen Machbarkeitsstudie geplant.

Das klinische Bild der Verletzungen des peripheren Nervensystems ist komplex und durch die Diversität der auftretenden Verletzungsformen, der Defektgrößen sowie ihrer Lokalisation im menschlichen Körper gekennzeichnet. Die Inhomogenität der Gruppen erschwert damit die klinische Untersuchung der Effektivität eines entwickelten Nerveninterponates. Das erste Ziel unsere Studie war es daher ein standardisiertes Modell zu entwickeln zur vergleichenden Untersuchung von Nerveninterponaten zu entwickeln, dass darüber hinaus durch repräsentative Fallzahlen eine zeiteffiziente Studienplanung erleichtert. Als standardisierte Nervenverletzung wurde daher die Resektion des *N. suralis*, eines rein sensorischen Nerven am Außenfuß, untersucht. Nach einer Entnahme zu Zwecken der Nerventransplantation oder diagnostischen Nervenbiopsie bleibt der entstehende Defekt von ungefähr 2 cm normalerweise unversorgt. Eine Studie zur Wirksamkeit eines Nerveninterponats kann daher im Vergleich zu einem anderen ausgewählten Interponat und auch zum unversorgten Nerven erfolgen. Da es sich um geplante Eingriffe handelt, können außerdem schon eine präoperative Bestimmung sowie u. U. eine frühe post-operative Messung erfolgen.



**Abb. 2:** Histologische Analyse der regenerierten Nervenfasern nach Implantation eines Spinnseidekonstruktes in einen 6 cm Nervendefekt beim Schaf. Durch Immunfärbung stellt sich Neurofilament der regenerierten Axone in grün dar, während das für die in den defekt migrierten Schwannzellen charakteristische Protein S-100 in rot erscheint. Die Zellkerne sind durch DAPI Färbung in blau dargestellt. Längsschnitte (A und B) und Querschnitte (C und D), Maßstabsbalken in C = 10  $\mu\text{m}$  (gültig für A und C) und in D = 8  $\mu\text{m}$  (gültig für B und D). Radtke et al. PLOS One doi:10.1371/journal.pone.0016990.g002

Zur Bestimmung des sensorischen Ausfalls wurde die Sensibilitätsmessung mit von-Frey Filamenten eingeführt. Die Von Frey Filamente dienen zur Bestimmung und Messung der mechanischen Sensitivität. Dabei wird ein dünnes Nylon Filament auf die Haut aufgesetzt und mit leichtem Druck gebogen bis das Filament in der Mitte eine Rundung bildet. Diese Berührung ist je nach der Stärke des Filaments oder der Empfindlichkeit der Haut in unterschiedlichem Maße wahrnehmbar. Diese Messung wird nach einem definierten Studienprotokoll in einem festgelegten Abstand vor der Operation und 3-, 6- bzw. 12-Monate nach der Entnahme eines Stücks des Suralisnerven durchgeführt. Dabei entstehen keine voraussehbaren Risiken oder Unannehmlichkeiten für den Patienten. Zur genauen Berechnung der erforderlichen Gruppengrößen in der geplanten Wirksamkeitsstudie wurden nun zunächst Messungen an einer prä-operativen Gruppe und einer gesunden Kontrollgruppe vorgenommen.

■ Projektleitung: Vogt, Peter M. (Prof. Dr.), Radtke, Christine (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kollwe, Katja (PD Dr.), Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: Fritz-Behrens Stiftung

## Weitere Forschungsprojekte

### Biofabrication for NIFE Modul: Tissue Engineering

■ Projektleitung: Vogt, Peter M. (Prof. Dr.), Strauß, Sarah (Dr.); Kooperationspartner: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr.), HTTG, MHH; Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr.), MKG, MHH; Förderung: Land Niedersachsen und Volkswagen-Stiftung

### **Einrichtung einer Hautbank für kryokonservierte Haut**

■ Projektleitung: Vogt, Peter M. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Börgel, Martin (Dr.), Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation mbH; Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Institut für Zelltherapeutika, MHH; Förderung: Fritz-Behrens Stiftung

### **In-situ Konjugation von Nanopartikeln bei Ultrakurzpulslaserstrahlabtragen in Monomerlösungen für das Elektrospleen auf Brandwunden**

■ Projektleitung: Vogt, Peter M. (Prof. Dr.); Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Coger, Vincent (M.Sc.); Kooperationspartner: Pich, Andrij (Prof. Dr.), RWTH Aachen; Barcikowski, Stefan (Prof. Dr.), Universität Duisburg-Essen; Förderung: SPP-1327 der DFG

### **Ex-vivo-Augmentation adipofaszialer Leistenlappen**

■ Projektleitung: Vogt, Peter M. (Prof. Dr.); Könneker, Sören (Dr.)

### **Zelltransplantation bei traumatischen Rückenmarkserkrankungen und Epilepsien im Hund**

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Baumgärtner, Wolfgang (Prof. Dr.), Stiftung Tierärztliche Hochschule; Löscher, Wolfgang (Prof. Dr.) Stiftung Tierärztliche Hochschule; Förderung: DFG FOR 1103

### **Intravenous transplantation of mesenchymal stem cells to enhance peripheral nerve regeneration**

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Prof. Dr.); Förderung: Boehringer Ingelheim

### **Fast and Functional: Enhanced nerve regeneration of critical size defects by spider silk nerve conduits**

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Prof. Dr.); Förderung: Volkswagenstiftung „Offen für Außergewöhnliches“

### **Cell transplantation for intractable epilepsies: Usage of biodegradable spider silk to hold migrating grafted cells within brain target region until integration into host network**

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gernert, Manuela (Prof. Dr.), Stiftung Tierärztliche Hochschule; Förderung: Volkswagenstiftung „Experiment!“

### **In vivo Evaluierung der peripheren Nervenregeneration nach direkter Transplantation von olfaktorischen Gliazellen oder intravenöser Zelltransplantation von adipogenen Stammzellen**

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bültmann, Eva (Dr.), Neuroradiologie, MHH;; Förderung: MHH

### **Schwanzregeneration nach Totalamputation - Darstellung des Transcriptoms von Blastemzellen durch serielle Analyse der Genexpression**

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.), Liebsch, Christina; Förderung: Jung Stiftung für Wissenschaft und Forschung

### **Altersabhängige Genexpression im Schwanzblastem des Ambystoma mavortium**

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: MHH

### **Evaluation eines Konzeptes zur Antitumortherapie durch Expressionsblockade Apoptose-inhibitorischer Proteine durch RNA Interferenz**

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr.); Förderung: Arndt Stiftung

### **Gesteigerte Apoptose bei Tumoren durch Inhibierung antiapoptotischer Gene.**

■ Projektleitung: Bucan, Vesna (Dr.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

### **Entwicklung von anatomischen Trainingsmodellen der Nase zur Optimierung und Weiterentwicklung von Operationstechniken in der Ärzteausbildung**

■ Projektleitung: Dastagir, Khaled; Kooperationspartner: Müller, Marc (M.Sc.), Leibniz Universität Hannover; Förderung: Leibniz Universität Hannover, Industrie

### **Tissue Engineering von Ligamenten auf Spinnenseide- Scaffolds durch mechanische Stimulation**

■ Projektleitung: Kubbier, Jörn W. (Dr.); Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Plaaß, Christian (Dr.), Orthopädie, MHH; Förderung: MHH

### **Etablierung eines Isolationsprotokolles für mesenchymale Stammzellen aus dentaler Pulpa**

■ Projektleitung: Kubbier, Jörn W. (Dr.); Kooperationspartner: Zahnarztpraxis Dr. Jörg Bischoff & Annett Bischoff, Sassenburg

### **Die Rolle von endotheliale Dll1 in der vaskulären Regeneration von Lappenplastiken**

■ Projektleitung: Limbourg, Anne (Dr.); Kooperationspartner: Limbourg, Florian (Prof. Dr.), Klinik für Hochdruck- und Nierenerkrankungen, MHH

### **Ablation von hypertrophen Narben/Keloiden mit irreversibler Elektroporation**

■ Projektleitung: Brösch, Günther Felix (Dr.); Kooperationspartner: Golberg, Alexander (PhD), Tel Aviv University, Israel; Pliquett, Uwe (Prof. Dr.), Institut für Bioprozess- und Analysetechnik e.V.

### **Biobrane auf Verbrühungsverletzungen**

■ Projektleitung: Krezdorn, Nicco (Dr.)

### **Schule und Forschung - Spinnenseide in der Medizin (Bionik)**

■ Projektleitung: Liebsch, Christina; Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gube, Betina, Ökogarten, IGS Peine; Förderung: Robert Bosch Preis Schule trifft Wissenschaft

### **Spinnenseide als Wundverschluss**

■ Projektleitung: Liebsch, Christina; Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Waldmann, Karl-Heinz (Prof. Dr.), Stiftung Tierärztliche Hochschule; Förderung: TUI Stiftung

### **Non-invasive oxygen monitoring for mesenchymal stem cell proliferation and differentiation in three-dimensional tissue perfusion cultures**

■ Projektleitung: Weyand, Birgit (Dr.); Kooperationspartner: Schmälzlin, Elmar (Dr.), Colibri Photonics, Potsdam; Israelowitz, Meir (Dr.), von Schroeder Herbert P (Prof. Dr.), Biomimetics Technologies Inc, Toronto, Canada; Förderung: Investment bank of the German federal state of Brandenburg, grant n° 80149436 (FeLas3D), MHH

#### **Originalpublikationen**

Ahmadli G, Schnabel R, Jokuszies A, Vogt PM, Zier U, Mirastschijski U. Einfluss von Mars- und Mondstaubanaloga auf die Wundheilung humaner Haut im ex-vivo Modell. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2015;46(06):361-368

Ahmadli G, Schnabel R, Jokuszies A, Vogt PM, Zier U, Mirastschijski U. Einfluss von Mars- und Mondstaubanaloga auf die Wundheilung humaner Haut im ex-vivo Modell. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2014;46(6):361-368

Böning A, Niemann B, Ennker I, Richter M, Roth P, Ennker J. Are Aortic Valve Reoperations after Primary Replacement with Stentless Heart Valve Prostheses More Demanding than after Stented Biological Prostheses? *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(6):475-481

Bruns F, Meier M, Sommer T, Werner M, Pabst R, Domingos Hadamitzky C. Induktion eines sekundären LyM.P.H.ödems der Extremitäten im Tiermodell. Experimentelle Strahlentherapie und klinische Strahlenbiologie 2014;23:102-105

Dastagir K, Reimers K, Lazaridis A, Jahn S, Maurer V, Strauss S, Dastagir N, Radtke C, Kampmann A, Bucan V, Vogt PM. Murine embryonic fibroblast cell lines differentiate into three mesenchymal lineages to different extents: new models to investigate differentiation processes. *Cell Reprogram* 2014;16(4):241-252

Dastagir N, Lazaridis A, Dastagir K, Reimers K, Vogt PM, Bucan V. Role of Lifeguard beta-isoform in the development of breast cancer. *Oncol Rep* 2014;32(4):1335-1340

Ennker IC, Ennker J. The history of the management of sternal osteomyelitis and mediastinitis - from Hippocrates until today. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW* 2014;3:Doc07

Fülbier A, Schnabel R, Michael S, Vogt PM, Strauß S, Reimers K, Radtke C. Successful nucleofection of rat adipose-derived stroma cells with *Ambystoma mexicanum* epidermal lipoxigenase (*AmbLOXe*). *Stem Cell Res Ther* 2014;5(5):113

Gaab J, Boyce M, Vogt PM. Plastisch-chirurgische Defektdeckung beim Dekubitus des Rumpfes und der Beckenregion. *Chirurg* 2014;85(11):1023-1038

Gille C, Föhling M, Weyand B, Wieland T, Gille A. Alignment-Annotator web server: rendering and annotating sequence alignments. *Nucleic Acids Res* 2014;42(Web Server issue):W3-6

Henseler H, Khambay B, Ju X, Ayoub A, Ray AK. Landmark-basierte statistische Procrustes Analyse bei der Untersuchung der Brustform und -symmetrie. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2014;46(6):342-349

Henseler H, Kuznetsova A, Vogt P, Rosenhahn B. Validation of the Kinect device as a new portable imaging system for three-dimensional breast assessment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67(4):483-488

Hille-Betz U, Kniebusch N, Wojcinski S, Henseler H, Heyl V, Ohlinger R, Paepke S, Klapdor R, Krause-Bergmann B. Breast Reconstruction and Revision Surgery for Implant-associated Breast Deformities Using Porcine Acellular Dermal Matrix: A Multicenter Study of 156 Cases. *Ann Surg Oncol* 2015;22(4):1146-1152

Hille-Betz U, Vaske B, Henseler H, Soergel P, Kundu S, Makowski L, Schelcher S, Wojcinski S, Hillemanns P. Dermoglandular Rotation Flaps for Breast-Conserving Therapy: Aesthetic Results, Patient Satisfaction, and Morbidity in Comparison to Standard Segmentectomy. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:152451

Israelowitz M, Weyand B, Leiterer C, Munoz V, Martinez-Tomas C, Herraiz-Llacer M, Slowik I, Beletes C, Fritzsche W, Krafft C, Henkel T, Reuter M, Rizvi SWH, Gille C, Reimers K, Vogt PM, von Schroeder HP. Biomimetic-Inspired Infrared Sensors from Microwires: Study of Their Photoconductivity and Infrared Spectrum Properties. *New Journal of Science* 2014;2014:9

Kuhbier JW, Bucan V, Reimers K, Strauss S, Lazaridis A, Jahn S, Radtke C, Vogt PM. Observed changes in the morphology and phenotype of breast cancer cells in direct co-culture with adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2014;134(3):414-423

Kuhbier JW, Radtke C, Dastagir K, Liebsch C, Strauß S, Reimers K, Vogt PM. Spinnenseide in der plastischen Chirurgie. *Plastische Chirurgie* 2014;14(4):222-226

Limbourg A, Schnabel S, Lozanovski VJ, Napp LC, Ha TC, Maetzig T, Bauersachs J, Naim HY, Schambach A, Limbourg FP. Genetic reporter analysis reveals an expandable reservoir of OCT4+ cells in adult skin. *Cell Regen (Lond)* 2014;3(1):9-9769-3-9. eCollection 2014

Limbourg A, Steiert A, Jokuszies A, Young K, Adams HA, Vogt PM. Toxic epidermal necrolysis and natural remedies. *Br J Dermatol* 2014;171(6):1583-1585

Roloff F, Strauss S, Vogt PM, Bicker G, Radtke C. Spider silk as guiding biomaterial for human model neurons. *Biomed Res Int* 2014;2014:906819

Zeitter S, Sikora Z, Jahn S, Stahl F, Strauss S, Lazaridis A, Reimers K, Vogt PM, Aust MC. Microneedling: Matching the results of medical needling and repetitive treatments to maximize potential for skin

regeneration. *Burns* 2014;40(5):966-973

## Abstracts

2014 wurden 122 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Meyer-Marcotty, Max V (PD Dr. med.): Rekonstruktive Chirurgie und Composite Tissue Allotransplantation zur Defektdeckung am Fuß.

## Promotionen

Erdmann, Martin (Dr. med.): Modulation des verbrennungsinduzierten myokardialen Kontraktionsdefizites durch Lipopolysaccharid-bindendes Protein.

Herold-Kesici, Emine (Dr. med.): Chirurgische Resektion und Rekonstruktion von Weichteilsarkomen der Extremitäten und des Körperstammes.

Kabbani, Mohammad (Dr. med.): Quantifizierung der mikrozirkulären Durchblutung an gesunder Haut sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit mithilfe der kombinierten Laser-Doppler-Flussmessung und Gewebespektrophotometrie (O2C).

Kerzel, Corinna (Dr. med.): Migration und Differenzierung humaner Haut auf bioartifiziellen Matrices.

Kuhbier, Jörn Wolfram (Dr. med.): In-vitro-Untersuchungen zur Zytokompatibilität von Spinnenseide als Matrix in der Zellkultur.

Papst, Stephan (Dr. med.): Neuroimmunomodulation der verbrennungsinduzierten Kardiodepression.

Sander, Jan-Thorben (Dr. med.): Krankheitskosten-Analyse der Behandlung von akuten Brandverletzungen im Vergleich mit Verbrennungsfolgen und Narbentherapie.

Utzmöller, Karina (Dr. med.): Die plastisch-chirurgische Lappendeckung bei Fußverletzungen im Langzeitverlauf.

## Stipendien

Dastagir, Khaled: IALS Initiative wissenschaftlich akademischer Nachwuchs in der Medizin/Biomedizin und Internationalisierung (BMEP).

Neyazi, Milad: IALS Initiative wissenschaftlich akademischer Nachwuchs in der Medizin/Biomedizin und Internationalisierung (BMEP).

Binz, Camilla: Strukturiertes Doktorandenprogramm für Medizin-studierende (StrucMed).

Nöhre, Mariel: Strukturiertes Doktorandenprogramm für Medizin-studierende (StrucMed).

## Wissenschaftspreis

Radtke, Christine (Prof. Dr.): Posterpreis: Second International Workshop of Veterinary Neuroscience.

### Auszeichnungen

Radtke, Christine (Prof. Dr.): ESPRIX Swiss Award for Excellence, Luzern, Schweiz: „Wenn Heilung am seidenen Faden hängt“.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Vogt, Peter M. (Prof. Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften Gutachter Tätigkeiten: DFG, DGPRÄC und Stiftungen, Norddeutsche Schlichtungsstelle LÄK Niedersachsen, Wilhelm Sander Stiftung; Fachgutachter in Zeitschriften: Burns, IPRAS, GMS Medical, HaMiPla, GMSPRAS, Tissue Engineering Herausgeber: Plastische Chirurgie, GMS - Plastic, Reconstructive, and Aesthetic Surgery Beirat: Der Chirurg, Unfallchirurg, HaMiPla Associate Editor: European Journal of Trauma and Emergency Surgery, Annals of Burns and Fire Diseases, Stem Cell Research and Therapy, Tissue engineering, Präsidenschaften: Academy Professor: International Confederation for Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (IPRAS), Präsident der European Burns Association, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) Beirat, DGV, DGH Delegate, IPRAS, EURAPS, Fellow der American Association of Plastic Surgeons (ASPS), Vorsitz Stipendien Kommission, Mitglied: Ärztekammer, Niedersachsen - Ethik-Kommission Fachberater: Bundesärztekammer Ethik-Kommission, Medizinische Fakultäten Heidelberg, Bochum.

Radtke, Christine (Prof. Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Mikrochirurgie (DAM), Plastic Surgery Research Council (PSRC), European Plastic Surgery Research Council (EPSRC) Fachgutachterin in Zeitschriften: Cell Transplantation, Stem Cells and Development, Cytotherapy, Eplasty, Brain Research, Biomacromolecules, Neurosciences Letters, Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury, Neurosciences.

Reimers, Kerstin (Prof. Dr.): Fachgutachterin in Zeitschriften: Stem Cell Research & Therapy, Wound Repair & Regeneration, Cell Communication & Signaling, Regeneration, Journal d. Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, BMC Surgery.

Bucan, Vesna (Dr.): Fachgutachterin in Zeitschriften: Journal of Molecular Biology, Oncology Letters.

Jokuszies, Andreas (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Berufsverband Deutscher Chirurgen (BDC), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Plastische und Wiederherstellungschirurgie (DGPW), Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC), Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie (DAM), Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV), Deutschsprachige Internationale Gesellschaft für Extrakorporale Stoßwellentherapie (DIGEST).

Könneker, Sören (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Junges Forum der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie DGH.

Krezdorn, Nicco (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: DGPRÄC, DTG, TTS, IHCTAS.

Kuhbier, Jörn W. (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (DGfW).

Limbourg, Anne (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH).

Strauß, Sarah (Dr.): Fachgutachterin in Zeitschriften: International Journal of Molecular Sciences, Journal of Applied Physics Mitarbeit im Editorial Board: International Journal of Nanomedicine.



## Klinik für Orthopädie (Annastift)

### ■ Direktor: Prof. Dr. Henning Windhagen

Tel.: 0511 5354-340 • E-Mail: orthopaedie.dka@ddh-gruppe.de • www.orthopaedie-mhh.de

- Keywords: Labor für Biomechanik und Biomaterialien, In-vitro-Gelenkkinematik, In-vivo-Gelenkkinematik, minimalinvasive Operationstechniken, innovative Implantate und Biomaterialien, SFB 599, bioresorbierbare und permanente Implantate, Histologisches Labor, Tierversuche, Zellbiologische Experimente, Experimentelle Orthopädie, interdisziplinär, Zentrum für klinische Forschung, angewandte klinische Forschung, Klinisches Studien-Management, Qualitätsmanagement, Röntgen-Stereogrammetrische Analyse (RSA), Osteodensitometrie, Orthopädische Bewegungsdiagnostik (OrthoGO), Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie CrossBIT

### Forschungsprofil

Die Forschungsaktivitäten der Orthopädischen Klinik konzentrieren sich auf die In-vitro- und In-vivo-Gelenkkinematik, die Verbesserung und Weiterentwicklung minimalinvasiver Operationstechniken sowie auf die Untersuchungen neuer Implantate und Biomaterialien. Die Orthopädische Klinik ist seit dem Jahr 2003 am Sonderforschungsbereich (SFB) 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ beteiligt. Dieser SFB wurde 2010 für vier weitere Jahre bewilligt. Neben dem SFB 599 konnten umfangreiche Mittel für Forschungsprojekte von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, von verschiedenen öffentlichen Stiftungen sowie Industrieförderungen akquiriert werden. Drei Patentanmeldungen runden die Forschungstätigkeit der Orthopädischen Klinik ab.

Die Forschungsabteilung der Orthopädie besteht aus dem Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) und dem Zentrum für klinische Forschung. Im LBB stehen Materialprüfmaschinen, ein Roboter mit serieller Kinematik, Gelenkkinematoren, biomechanische In-vivo-/In-vitro-Messsysteme, Präparationsmöglichkeiten sowie Softwareprogramme zur Simulation von In-vivo-Belastungen und zur Erstellung von Knochenmodellen aus CT-Daten zur Verfügung. Das histologische Labor verfügt über umfassende Ausstattungen zur Schnittherstellung/-bearbeitung sowie zur Dokumentation und Auswertung von Hart- und Weichgeweben. Tierversuche werden in Kooperation mit dem Institut für Tierversuchskunde der MHH sowie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover durchgeführt. Zellbiologische Experimente erfolgen in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig sowie dem Zentrum für Materialforschung und Küstenforschung des Helmholtz-Zentrums Geesthacht.

Die Experimentelle Orthopädie ist interdisziplinär aufgebaut und kooperiert mit der Leibniz Universität Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung sowie der Technischen Universität Braunschweig, der Technischen Universität Dortmund, dem HASYLAB Hamburg, der Harvard-Universität Boston/USA, der North Carolina State University, der University of Cincinnati, der University of Pittsburgh und den Universitäten Leiden und Delft in den Niederlanden.

Im Zentrum für klinische Forschung wird die angewandte klinische Forschung der Orthopädischen Klinik vor allem über klinische Studien realisiert. Diese werden vom Klinischen Studien-Management in Zusammenarbeit mit der Ärzteschaft, der Stabsstelle für Qualitätsmanagement in der klinischen Forschung der MHH und dem Hannover Clinical Trial Center durchgeführt. Die Aufgaben des Klinischen Studien-Managements beinhaltet die Betreuung und Unterstützung der Entwicklung, Planung, Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der klinischen Studien.

Zur Umsetzung der Forschungsziele, wie z.B. Weiterentwicklung der Qualitätsstandards bei der Endoprothesen-Migrationsforschung, stehen die Röntgen-Stereogrammetrische Analyse (RSA) und die Methode der Osteodensitometrie zur Verfügung. Das angegliederte Institut für Orthopädische Bewegungsdiagnostik (OrthoGO) dokumentiert messtechnisch

klinische Ergebnisse der angewandten modernen Orthopädie und orthopädischen Chirurgie.

Die Orthopädische Klinik ist durch die Führung des Querschnittsbereiches Implantatimmunologie am Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie CrossBIT beteiligt.

## Forschungsprojekte

### **Erforschung des kinematischen Alignment als alternatives Konzept für die Primärendoprothetik des Kniegelenkes**

Vor dem Hintergrund weiterhin 20% unzufriedener Patienten nach der Implantation eines Kniegelenkersatzes und steigenden Patientenerwartungen ist eine neue Diskussion um die optimale Implantatausrichtung in der Knieendoprothetik entfacht. Als ein vielversprechender neuer Ansatz zu den bestehenden Technologien wurde zuletzt das so genannte kinematische Alignment vorgestellt. Dies sieht eine Prothesenpositionierung anhand der natürlichen und individuellen Bewegungsachsen des präarthrotischen Kniegelenkes vor. Dadurch werden die natürliche Gelenklinie und Beinachsstellung wiederhergestellt und in der Theorie somit auch eine natürliche stabile Kapsel-Band-Spannung ohne Release rekonstruiert. Dies steht in Gegensatz zu der konventionellen Technik, die eine Korrektur der individuellen Anatomie auf ein gerades Bein vorsieht und so eine Anpassung des Weichgewebemantels an die neue Situation erfordert (mechanisches Alignment). Als primäre Hypothese des kinematischen Alignments ist dabei die Verbesserung der Rehabilitation, Kniegelenksfunktion und Patientenzufriedenheit zu erwarten, die durch die Annäherung der Kniekinematik nach endoprothetischem Ersatz an die physiologische Ausgangssituation erreicht werden soll.

Trotz der Erstbeschreibung der Technik des kinematischen Alignments für die Knieendoprothetik in 2007 ist bis heute die klinische Evidenz als auch die biomechanische Datenlage und theoretische Forschung dünn und basiert im Wesentlichen auf Studien des Entwicklerteams. Deshalb wurde dies in den vergangenen Jahren in unterschiedlichen Projekten in unserer Klinik als Entwickler-unabhängiges Zentrum adressiert und erforscht.

Im Jahre 2011 wurde in der Orthopädischen Klinik der MHH als insgesamt zweite Klinik in Europa die Technik des kinematischen Alignments in der Primärendoprothetik des Kniegelenks in die Klinik eingeführt. In dem Zeitraum bis Februar 2013 konnten über 100 Patienten mit dieser Technik operiert und in eine klinische prospektiv randomisierte multizentrische Studie, bzw. in eine prospektive matched-pair Studie an unserer Klinik eingeschlossen werden. In Kooperation mit den Partnerkliniken in Exeter, Großbritannien, Bologna, Italien und Modena, Italien wurden insbesondere Unterschiede des kinematischen Alignments zum konventionellen mechanischen Alignment per Ganganalyse, in-vivo-Fluoroskopie und klinischen Funktionstests erforscht. Außerdem wurden per Patientenfragebögen und Patiententagebuch sowie anhand standardisierter Aktivitäts- und Outcome-Scores vergleichende Untersuchungen zum Patientenoutcome durchgeführt. In der klinikinternen prospektiven matched-pair-Studie lag der Focus insbesondere auf der Darstellung des initialen Rehabilitationsverlaufes innerhalb der ersten sechs Wochen sowie im Aufbau einer Datenbank an Patienten für die Langzeitnachuntersuchung. Auch hier wurden sowohl Aktivitäts- und Funktionscores als auch subjektive Patientenparameter erhoben und ausgewertet.

In den bisherigen Ergebnissen der Studien lässt sich die primäre Hypothese des kinematischen Alignments stützen, mit Nachweis eines schnelleren Rehabilitationsverlaufes, einer signifikant besseren Kniegelenksfunktion und einer signifikant höheren Patientenzufriedenheit ein Jahr postoperativ. Diese Daten sind zuletzt in zwei Beiträgen auf dem Deutschen Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie vorgestellt worden und zeigen sich im Konsens zu der aktuellen Studienlage. Darüber hinaus konnten wir die Wiedererlangung einer exzellenten Sportfähigkeit nach kinematisch ausgerichtetem Kniegelenkersatz in einer sensorgestützten ganganalytischen Untersuchung beispielhaft in einem prospektiv ausgewählten Patientensubkollektiv (im Rahmen einer assoziierten Ganganalysestudie „R2D2“) darstellen.

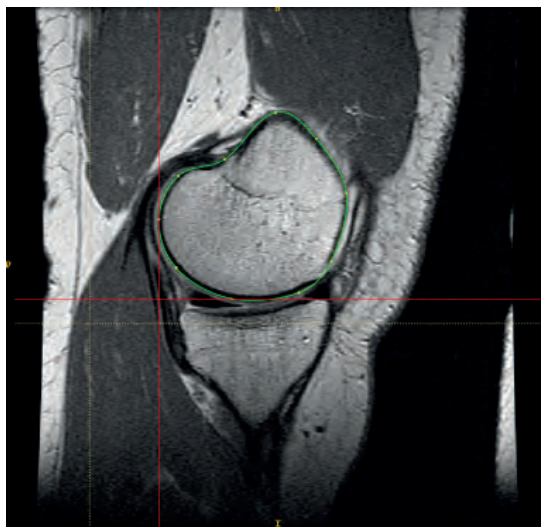
Allerdings wurden in unserem Kollektiv ebenso Therapieversager (n=9 aus 100) beobachtet, die in den übrigen Studien nicht berichtet wurden und die zunächst eine weitere Ursachenanalyse erforderlich machen. In der Aufarbei-

tung dieser Patienten konnten operative Fehlerquellen ausgemacht und beschrieben werden. Zudem wurden durch die Auseinandersetzung mit den Planungsalgorithmen weitere theoretische und praktische Limitationen deutlich. Diese Erkenntnisse wurden zuletzt in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst. Darauf aufbauend soll für die zukünftige Forschungsarbeit die Erarbeitung und Überprüfung von Indikationen und Kontraindikationen für das kinematische Alignment im weiteren Fokus stehen. Diese Arbeiten stehen in engem Zusammenhang zu aktuell durchgeführten retrospektiven Nachuntersuchungsstudien an unserem gesamten Klinikkollektiv bezüglich des Patientenoutcomes in Abhängigkeit unterschiedlicher Ausgangssituationen.

Neben der genannten klinischen Erforschung des kinematischen Alignments wurde parallel eine biomechanische in-vitro-Studie initiiert. Hier wird an Kniepräparaten in einem etablierten Kniegelenkskinemator eine isometrische Extensionsbewegung vor und nach Implantation einer Knieprothese in unterschiedlicher Technik simuliert. Dabei werden Unterschiede der Gelenkkinematik, der erforderlichen Muskelkräfte, des patellaren Trackings und der Druckverteilung im Gelenk untersucht. Außerdem finden Stabilitätsuntersuchungen in einem kraftgesteuerten Roboter statt.

Da zuletzt auf Grund technischer Probleme die bisher verwendete Schnittblocktechnologie zum Transfer des theoretisch am Computermodell geplanten kinematischen Alignments in den Operationssaal nicht mehr möglich war und das kommerzielle Produkt zunächst vom Markt genommen wurde, konzentriert sich ein aktueller Forschungsschwerpunkt auf der Umsetzung des kinematischen Konzeptes mittels alternativer Techniken. Dabei wurde zuletzt mit den Forschungswerkstätten der MHH ein erster Prototyp eines neuen Instrumentariums entwickelt und evaluiert. Eine überarbeitete Version ist gerade in der Bearbeitung und eine Patentschrift befindet sich hierfür in der Vorbereitung, als ein Ergebnis der bisherigen Forschung zum kinematischen Alignment.

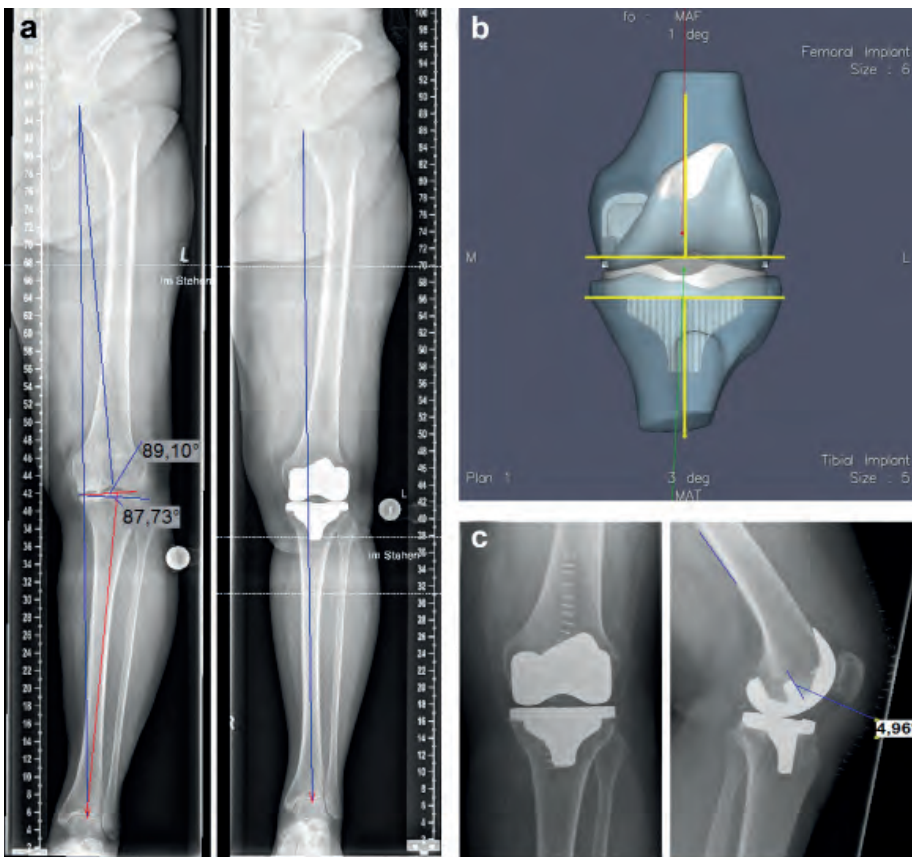
■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.); Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Ettinger, Max (Dr. med.), Stukenborg-Colsmann, Christina (Prof. Dr. med.), Orthopädische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover; Förderung: Industriegeförderte Projekte (Stryker), Klinische matched-pair Studie gefördert durch die Axis-Stiftung, Prototypen Entwicklung finanziert über LOM



**Abb. 1:** High-Resolution-MRT des Kniegelenkes für die Segmentierung. Entscheidend ist die Schichtausrichtung senkrecht zur Tangente der dorsalen Femurkondylen, damit das zylindrische Drehzentrum des Kniegelenkes sicher bestimmt werden kann.



**Abb. 2:** Aus dem segmentierten Modell des arthrotischen Knies wird durch Entfernung von Osteophyten und Auffüllen der Knorpeldefekte sowie Rezentrierung der Tibia zum Femur die präarthrotische Deformität des Kniegelenkes rekonstruiert. An diesem Modell lässt sich dann die femorotibiale Flexions-Extensions-Achse bestimmen als Zentrum des geometrischen Zylinders durch die dorsalen Femurkondylen. Nach den Arbeiten von Eckhoff et al. lassen sich hierüber die übrigen kinematischen Achsen (Patella-Drehachse: parallel, anterior und cranial, Tibia-Rotationsachse: Senkrecht dazu) des Kniegelenkes bestimmen.



**Abb. 3:** Beispiel eines Patienten mit individueller kinematischer Implantatausrichtung. a) prä- und postoperatives Röntgen Ganzbein a.p.: der Arthrose-bedingte 5° Varus ist auf die Ausgangsdeformität von 2° Varus zurückkorrigiert. Die Analyse der präoperativen Paley-Winkel korreliert gut mit der Modellplanung für die kinematische Implantatausrichtung (b). Hier ist ein MPTW von 87° und ein mLDFW von 89° angegeben. Daraus ergibt sich das 2° varische Overall Limb Alignment (OLA). c) Standardaufnahmen in zwei Ebenen postoperativ. Im seitlichen Bild zeigt sich schön die eingebaute femorale Flexion, um den Drehzylinder im Femur optimal zu treffen. Dadurch ist die HKB-Spannung perfekt rekonstruiert, was sich in dem Bild durch das femorale Rollback und die perfekte posteriore Artikulation zur Tibia zeigt. Im a.p. Bild zeigt sich bei korrekter Rotation ebenso die geplante, nach medial abfallende Gelenklinie. Die individuelle Rotation des Femurs kann anhand der Röntgenbilder nicht demonstriert werden, ist allerdings auch eher für das Valgusknie interessant.

## Weitere Forschungsprojekte

### AAP - Nanosilver coating

■ Projektleitung: Witte, Frank (Prof. Dr. med.); Förderung: AAP

### Beschreibung einer neuen Methode zur Rotatorenmanschettenfixation und deren mechanische Testung im Vergleich zu üblichen Fixationstechniken an der Rotatorenmanschette

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: MHH-intern

### Biomechanics of All-Inside Meniscus Repair Techniques

■ Projektleitung: Ettiger, Max (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

### Biomechanische Testung von Kunstknorpelimplantaten

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Orth. Kl.-intern

### Degradable Osteosynthese-Systeme

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Institut für Kontinuumsmechanik und Institut für Werkstoffkunde (IW) sowie Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen der Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP R6)

### DFG Paketantrag 365/2: „Modellierung und Simulation der Kontaktmechanik im humanen Hüftgelenk“ Teilprojekt 3: „Parameteridentifikation des humanen Gelenkknorpels und Bestimmung der dynamischen Lastrandbedingungen für die Kontaktmechanik im dysplastisc

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Institut für Baumechanik und Numerische Mechanik, Leibniz Universität Hannover; Institut für Mechanik (Bauwesen), Universität Stuttgart; Radiologische Klinik, Sektion für Experimentelle Radiologie, Universitätsklinikum Tübingen; Förderung: DFG HU 873/4-1

### DFP-III Biomechanical testing of Distal Femur 2-plane osteotomy

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Limb deformity reconstruction unit, Department of Orthopaedics, Sint Maartensclinic, Woerden, The Netherlands; Förderung: Industrie

### Fertigung resorbierbarer Interferenzschrauben

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen, Leibniz Universität Hannover, Syntellix AG Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP T3)

### Elektrodenoptimierung für Neuroprothesen

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Abteilung Nanotechnologie, LaserZentrum Hannover und Leibniz Universität Hannover; Biophysik, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG HO 2058/10-1

### ERC Proof of Concept - Individualized Implant Placement

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Institut für Informationsverarbeitung (TNT), Leibniz Universität Hannover; Förderung: EU-ERC European Research Council 7th Framework Programme

### Femur FEM Benchmark (MSB-Net)

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Uniklinik Rostock; Uniklinik Heidelberg; TU München; RWTH Aachen; Förderung: Kooperationsprojekt im Rahmen des „Muskuloskeletale Biomechanik netzwerks“ der DGOU

### **iBoneRegistration - Intraoperative Registrierung durch Endoskopie der Knochenbälkchen**

■ Projektleitung: Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Mechatronische Systeme, Leibniz Universität Hannover; Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Medizinischen Hochschule Hannover; Förderung: DFG

### **IBRA-Irritation of the tibialis anterior tendon by different designs of medial placed TMT1 arthrodesis plates**

■ Projektleitung: Plaaß, Christian (Dr. med.); Förderung: Orth. Kl.-intern

### **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; Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D7)

### **Improved biomechanical competence of tissue engineered cartilage constructs by preconditioning and standardized mechanical evaluation (IMC<sup>3</sup>)**

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Technische Universität München; EndoLAB; TransTissue Technologies, Berlin; Förderung: BMBF

### **INNOPLANT**

■ Projektleitung: Welke, Bastian (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Technische Universität München; EndoLAB; TransTissue Technologies, Berlin; Förderung: Industrie

### **meb-GO; Messtechnik-basierte Gangbildoptimierung bei transfemural Amputierten**

■ Projektleitung: meb-GO; Messtechnik-basierte Gangbildoptimierung bei transfemural Amputierten; Kooperationspartner: TU Berlin, IKMM, Fachgebiet Medizintechnik; TU Berlin, Institut für Energie und Automatisierungstechnik, Fachgebiet Regelungssysteme; Rehabtech Research Lab GmbH; Otto Bock HealthCare GmbH; Förderung: BMBF, Innovationspreis Medizintechnik 2010, Fördermodul II (Innovationswettbewerb TRANSFER)

### **Keramikimplantate**

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Institut für Fertigungstechnik und Werkzeugmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D4)

### **Mg-Verbindungen auf Dauerimplantaten**

■ Projektleitung: Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover; Institut für Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP DR1)

### **MultiScaleHuman - Multi-scale Biological Modalities for Physiological Human Articulation**

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Université de Genève (MIRALab, Coordinator, Schweiz); Les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG, Schweiz); Universidade do Minho (UMINHO, Portugal); Consiglio Nazionale Delle Ricerche (CNR-IMATI, Italien); Softeco Sismat S.r.l. (Softeco, Italien); Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover (Welfenlab, Deutschland), Institut für Mensch-Maschine-Kommunikation, FG Graphische Datenverarbeitung; Förderung: EU - Marie Curie Initial Training Networks (ITN) Call: FP7-PEOPLE-2011-ITN

### **Optimierung des Weichteil-Balancings bei Implantation totaler Knieendoprothesen**

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Institut für Mechatronische Systeme (imes) Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover; Förderung: DFG

### Patient Specific Instrumentation in Total Ankle Replacement

■ Projektleitung: Plaaß, Christian (Dr. med.); Förderung: Industrie

### Patientenindividuelle Hüftprothesenpfannen

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Umformtechnik und Umformmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D13)

### PhysioLogicHip (PLH): Schablonenbasierte Implantation von Hüftendoprothesen-Komponenten

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Aesculap AG; Welfenlab - Institut für Mensch-Maschine-Kommunikation, Universität Hannover; Zentrum Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Institut für Informationsverarbeitung (TNT), Leibniz Universität Hannover; Förderung: Industrie

### Rechnergestützte Auslegung, Fertigung und Implantation von patientenindividuellen Patellaimplantaten

■ Projektleitung: Becher, Christoph (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde Hannover (IFW), Leibniz Universität Hannover; Gesellschaft zur Förderung angewandter Informatik e.V. (GFal), Berlin; Förderung: Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen „Otto von Guericke“ e.V. (AiF)

### Shape-Match-Multicenter-Studie

■ Projektleitung: Calließ, Tilman (Dr. med.); Kooperationspartner: Exeter Knee Clinic, Exeter, United Kingdom; Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy; University Hospital of Modena, Modena, Italy; Förderung: Industrie

### Stress Strain Relaxation

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Orth. Kl.-intern

### SturzB - Entwicklung einer Prüfmethode zum Nachweis Sturzfolgen mindernder Eigenschaften von Fußbodenbelegen

■ Projektleitung: Welke, Bastian (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Institut für Holtechnologie, Dresden; Förderung: BMWI (INNO-KOM-Ost)

### Totalendoprothesendesign

■ Projektleitung: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Umformtechnik und Umformmaschinen, Leibniz Universität Hannover; Klinik für kleine Haustiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG (SFB 599 - TP D6)

### Originalpublikationen

Albrecht UV, von Jan U, Kuebler J, Zoeller C, Lacher M, Muensterer OJ, Ettinger M, Klitschar M, Hagemeyer L. Google Glass for documentation of medical findings: evaluation in forensic medicine. *J Med Internet Res* 2014;16(2):e53

Arbab D, Tingart M, Frank D, Abbara-Czardybon M, Waizy H, Wingenfeld C. Treatment of isolated peroneus longus tears and a review of the literature. *Foot Ankle Spec* 2014;7(2):113-118

Becher C. Knieteilprothese femorotibial (HemiCAP). *Orthopädie & Rheumatologie* 2014;3(14):34-36

Becher C. Kosteneffektivität bei mechanischen Symptomen. *Z Orthop Unfall* 2014;152(5):429

Becher C, Kley K, Lobenhoffer P, Ezechieli M, Smith T, Ostermeier S. Dynamic versus static reconstruction of the medial patellofemoral ligament for recurrent lateral patellar dislocation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22(10):2452-2457

Becher C, Thermann H. Grundlegendes über Gelenkknorpel. *ATOS-News* 2014;24(Oktober):6-9

Becher C, van Bergen CJA, Siersevelt IN, Hoogervorst P, van Dijk CN, Stukenborg-Colsman C, Plaas C, Waizy H. Validierung der deutschen Version des Foot and Ankle Outcome Score (FAOS). *FussSprung* 2014;12(4):183-189

Becher C, Zühlke D, Plaas C, Ewig M, Calliess T, Stukenborg-Colsman C, Thermann H. T2-mapping at 3 T after microfracture

- in the treatment of osteochondral defects of the talus at an average follow-up of 8 years. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;DOI: 10.1007/s00167-014-2913-9
- Bredow J, Wenk B, Westphal R, Wahl F, Budde S, Eysel P, Oppermann J. Software-based matching of x-ray images and 3D models of knee prostheses. *Technol Health Care* 2014;22(6):895-900
- Budde S. Hüft-Impingement - Die CAM-Deformität entwickelt sich graduell. *Z Orthop Unfall* 2014;152(5):428
- Budde S. Zahnmedizinische Eingriffe und Endoprothetik: Antibiotikumphylaxe ja oder nein? *Z Orthop Unfall* 2014;152(3):210
- Calliess T, Bocklage R, Karkosch R, Marscholke M, Windhagen H, Schulze M. Clinical evaluation of a mobile sensor-based gait analysis method for outcome measurement after knee arthroplasty. *Sensors (Basel)* 2014;14(9):15953-15964
- Calliess T, Ettinger M, Windhagen H. Computerassistenzsysteme in der Knieendoprothetik. Sinnvolle Hilfsmittel oder nur Mehraufwand? *Orthopäde* 2014;43(6):529-533
- Claassen L, Bock K, Ettinger M, Waizy H, Stukenborg-Colsman C, Plaass C. Role of MRI in detection of morton's neuroma. *Foot Ankle Int* 2014;35(10):1002-1005
- Claassen L, Ettinger M, Plaass C, Daniilidis K, Calliess T, Ezechieli M. Diagnostic value of bone scintigraphy for aseptic loosening after total knee arthroplasty. *Technol Health Care* 2014;22(5):767-773
- Claassen L, Radtke K, Ettinger M, Plaass C, von Lewinski G. Pre-operative diagnostic for periprosthetic joint infection prior to total knee revision arthroplasty. *Orthop Rev (Pavia)* 2014;6(3):5437
- Claassen L, Uden T, Ettinger M, Daniilidis K, Stukenborg-Colsman C, Plaass C. Influence on therapeutic decision making of SPECT-CT for different regions of the foot and ankle. *Biomed Res Int* 2014;2014:DOI: 10.1155/2014/927576
- Daentzer D. Lumbale Spinalkanalstenose - Dekompression ohne vs. mit instrumentierter Fusion. *Z Orthop Unfallchir* 2014;152(04):310-310
- Daentzer D. Lumbale Spinalkanalstenose - Spacer als Konkurrenz zur mikrochirurgischen Dekompression? *Z Orthop Unfallchir* 2014;152(01):10-10
- Daentzer D, Bianchi N, Böker DK, Deinsberger W. Mehrsegmentale interkorporelle Fusion vs. Wirbelkörperersatz: Vergleich zweier operativer Methoden. *Orthopäde* 2014;43(2):156-164
- Daentzer D, Hohls T, Noll C. Has overweight any influence on the effectiveness of conservative treatment in patients with low back pain? *Eur Spine J* 2015;24(3):467-473
- Daentzer D, Willbold E, Kalla K, Bartsch I, Masalha W, Hallbaum M, Hurschler C, Kauth T, Kaltbeitzel D, Hopmann C, Welke B. Bioabsorbable interbody magnesium-polymer cage: degradation kinetics, biomechanical stiffness, and histological findings from an ovine cervical spine fusion model. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(20):E1220-7
- Dieckmann R, Schulz D, Gosheger G, Becker K, Daniilidis K, Streiburger A, Harges J, Hoell S. Two-stage hip revision arthroplasty with a hexagonal modular cementless stem in cases of periprosthetic infection. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:398
- Drriessen A, Balke M, Offerhaus C, White WJ, Shafizadeh S, Becher C, Bouillon B, Höher J. The fabella syndrome - a rare cause of posterolateral knee pain: a review of the literature and two case reports. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:100-2474-15-100
- Ettinger M, Berger S, Floerkemeier T, Windhagen H, Ezechieli M. Sports Activity After Treatment of Residual Hip Dysplasia With Triple Pelvic Osteotomy Using the Tonnis and Kalchschmidt Technique. *Am J Sports Med* 2014;DOI: 10.1177/0363546514561434
- Ettinger M, Schumacher D, Calliess T, Dratzidis A, Ezechieli M, Hurschler C, Becher C. The biomechanics of biodegradable versus titanium interference screw fixation for anterior cruciate ligament augmentation and reconstruction. *Int Orthop* 2014;38(12):2499-2503
- Ezechieli M, Diekmann J, Weizbauer A, Becher C, Willbold E, Helmecke P, Lucas A, Schavan R, Windhagen H. Biodegradation of a magnesium alloy implant in the intercondylar femoral notch showed an appropriate response to the synovial membrane in a rabbit model in vivo. *J Biomater Appl* 2014;29(2):291-302
- Ezechieli M, Ettinger M, König C, Weizbauer A, Helmecke P, Schavan R, Lucas A, Windhagen H, Becher C. Biomechanical characteristics of bioabsorbable magnesium-based (MgYREZr-alloy) interference screws with different threads. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;DOI: 10.1007/s00167-014-3325-6
- Ezechieli M, Windhagen H. Femoroazetabuläres Impingement bei Sportlern: Pathologie, Diagnostik und operative Therapieoptionen. *Chirurg* 2014;85(10):872-878
- Gronewold J, Berner S, Olender G, Hurschler C, Windhagen H, von Lewinski G, Floerkemeier T. Changes in strain patterns after implantation of a short stem with metaphyseal anchorage compared to a standard stem: an experimental study in synthetic bone. *Orthop Rev (Pavia)* 2014;6(1):5211
- Hamadouche M, Jahnke A, Scemama C, Ishaque BA, Rickert M, Kerboul L, Jakobowitz E. Length of clinically proven cemented hip stems: State of the art or subject to improvement? *Int Orthop* 2014;DOI: 10.1007/s00264-014-2522-8
- Heitmann M, Dratzidis A, Jagodzinski M, Wohlmuth P, Hurschler C, Puschel K, Giannakos A, Preiss A, Frosch KH. „Ligament bracing“ - die augmentierte Kreuzbandnaht: Biomechanische Grundlagen für ein neues Behandlungskonzept. *Unfallchirurg* 2014;117(7):650-657
- Katthagen JC, Schwarze M, Meyer-Kobbe J, Voigt C, Hurschler C, Lill H. Biomechanical effects of calcar screws and bone block augmentation on medial support in locked plating of proximal humeral fractures. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2014;29(7):735-741
- Kraus T, Moszner F, Fischerauer S, Fiedler M, Martinelli E, Eichler J, Witte F, Willbold E, Schinhammer M, Meischel M, Uggowitzer PJ, Löffler JF, Weinberg A. Biodegradable Fe-based alloys for use in



osteosynthesis: outcome of an in vivo study after 52 weeks. *Acta Biomater* 2014;10(7):3346-3353

Lahner M, von Schulze Pellengahr C, Walter PA, Lukas C, Falarzik A, Daniilidis K, von Engelhardt LV, Abraham C, Hennig EM, Hagen M. Biomechanical and functional indicators in male semiprofessional soccer players with increased hip alpha angles vs. amateur soccer players. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:88-2474-15-88

Müller CW, ElKashef T, Pfeifer R, Decker S, Neunaber C, Meier K, Fehr M, Wesling V, Gössling T, Hurschler C, Krettek C. Transcutaneous electromagnetic induction heating of an intramedullary nickel-titanium shape memory implant. *Int Orthop* 2014;38(12):2551-2557

Mutschler M, Tenfelde O, Munzberg M, Lerch M, Probst C, Windhagen H, Bouillon B. 5. DGOU Summer School - Wissen! Konnen! Machen!. *Z Orthop Unfall* 2014;152(1):6-8

Noack S, Seiffart V, Willbold E, Laggies S, Winkel A, Shahab-Osterloh S, Flörkemeier T, Hertwig F, Steinhoff C, Nuber UA, Gross G, Hoffmann A. Periostin secreted by mesenchymal stem cells supports tendon formation in an ectopic mouse model. *Stem Cells Dev* 2014;23(16):1844-1857

Olender G, Hurschler C, Fleischer B, Friese KI, Sukau A, Gutberlet M, Becher C. Validation of an anatomical coordinate system for clinical evaluation of the knee joint in upright and closed MRI. *Ann Biomed Eng* 2014;42(5):1133-1142

Omar M, Petri M, Dratzidis A, El Nehmer S, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M, Ettinger M. Biomechanical comparison of fixation techniques for medial collateral ligament anatomical augmented repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;DOI: 10.1007/s00167-014-3326-5

Pastor MF, Smith T, Struck M, Wellmann M. Stabilität versus Mobilität der Schulter. Biomechanische Aspekte beim Sportler. *Orthopäde* 2014;43(3):209-214

Petri M, Dratzidis A, Brand S, Calliess T, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M, Ettinger M. Suture anchor repair yields better biomechanical properties than transosseous sutures in ruptured quadriceps tendons. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;DOI: 10.1007/s00167-014-2854-3

Plaaß C, Becher C, Claaßen L, Daniilidis K, Stukenborg-Colsman C. (Patho-)Physiologie und Diagnostik des Knorpels am OSG. *Orthop Nachr* 2014;(3)17-18

Radtke K, Ettinger M, Heidgen H, Floerkemeier T, Noll Y, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H, von Lewinski G. Outcomes with cementless total hip resurfacing: 5 year follow-up. *Technol Health Care* 2014;22(2):263-272

Stukenborg-Colsman C, Daniilidis K, Lerch M, Berger S, Becher C, Plaass C. Diagnostik und Therapie der Peronealsehnenerkrankungen. *Orthopädie & Rheuma* 2014;17(1):29-36

Thermann H, Becher C, Vannini F, Giannini S. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis and Generational Development of Autologous Chondrocyte Implantation. *Operative Techniques in*

*Orthopaedics*;24(3):210-215

van Bergen CJ, Sierevelt IN, Hoogervorst P, Waizy H, van Dijk CN, Becher C. Translation and validation of the German version of the foot and ankle outcome score. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134(7):897-901

von Lewinski G, Floerkemeier T, Budde S, Fuhrmann U, Schwarze M, Windhagen H, Radtke K. Erfahrungen mit der Einrichtung eines zertifizierten Endoprothesenzentrums. *Orthopäde* 2015;44(3):193-202

Weizbauer A, Seitz JM, Werle P, Hegermann J, Willbold E, Eifler R, Windhagen H, Reifenrath J, Waizy H. Novel magnesium alloy Mg-2La caused no cytotoxic effects on cells in physiological conditions. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2014;41:267-273

### Buchbeiträge, Monografien

Tecante C, Seehaus F, Welke B, Olender G, Schwarze M, Lynch S, Hurschler C. *Clinical Gait Analysis and Musculoskeletal Modeling*. In: Magnat-Thalmann N, Ratib O, Choi HF [Hrsg.]: *3D Multiscale Physiological Human*. London: Springer London, 2014. S. 165-187

### Abstracts

2014 wurden 94 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Daniilidis, Kiriakos (PD Dr. med.): Biomechanischer Einfluss der sequentiellen Implantation von Knieprothesen mit unterschiedlicher antero-posteriorer Stabilität auf die Kinematik des Kniegelenkes.

Lerch, Matthias (PD Dr. med.): Etablierung eines klinisch prospektiv validierten Finite Element Modells zur Simulation periprothetischer Knochenumbauprozesse nach Implantation einer Geradschaftprothese und einer Kurzschaftprothese im Rahmen des totalendoprotetischen Hüftgelenkersatzes.

Waizy, Hazibullah (PD Dr. med.): Degradable magnesiumbasierte Implantate in der muskuloskeletalen Chirurgie: eine in-vitro und in-vivo-Charakterisierung mit Einführung in die klinische Anwendung.

### Promotionen

Büermann, Sarah (Dr. med.): Die Nanos Kurzschaft Hüftendoprothese: eine mittelfristige radiologische Auswertung.

Gottwald, Isa (Dr. med.): In vitro-Modell zur Untersuchung des Einflusses simulierter Muskelkräfte auf die Kinematik und den intradiskalen Druck der Lendenwirbelsäule eine biomechanische Untersuchung am humanen Präparat.

Gronewold, Jens (Dr. med.): Dehnungsverteilung im proximalen Femur nach Implantation einer Kurzschaftprothese im Vergleich zu einem Standardschaft.

Hettenbach, Nicola (Dr. med.): Die periacetabuläre Beckenosteotomie nach Ganz zur Korrektur der Hüftdysplasie eine biomechanische Analyse.

Hirsch, Stefanie (Dr. med.): Vergleich des neuartigen Therapieverfahrens durch Implantation eines Tantal-Implantates mit der alleinigen retrograden Anbohrung bei Hüftkopfnekrose im Frühstadium.

Hohls, Tina (Dr. med.): Effektivität der konservativen Therapie bei Patienten mit Rückenschmerzen unter besonderer Berücksichtigung des Body Mass Index.

Reinecke, Anja (Dr. med.): Validierung eines biomechanischen Ersatzmodells für die humane Lendenwirbelsäule mit simulierten Muskelkräften.

Weike, Bastian (Dr. rer. biol. hum.): Bestimmung der Belastungen an der osseointegrierten Prothesenverankerung von Oberschenkelamputierten = Determination of loads at the osseointegrated prosthesis fixation of transfemoral amputees.

### Master

Radtke, Kerstin (MHBA): Medizintourismus: Chancen und Risiken eines globalisierten Gesundheitsmarktes.

### Bachelor

Hermann, Maïke (B.Sc.): Beurteilung der Steifigkeitsänderung eines prototypischen Implantats aus einer Nickel-Titan-Legierung in Abhängigkeit der Geometrieänderung und Elastizitätsmoduländerung zur steifigkeitsvariablen osteosynthetischen Versorgung.

### Wissenschaftspreise

Diekmann, Julia (Dr. med. vet.): Vortragspreis: „Erste Ergebnisse zur Untersuchung einer bioresorbierbaren Interferenzschraube aus einer Magnesiumlegierung“ auf dem Kongress Kongress: 18. Chirurgischen Forschungstage - Implantatforschung.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.): Prof. Dr. med. Henning Windhagen, ist Präsident Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC). 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. Designer Präsident der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik. Vorstandsmitglied der Sektion Grundlagenforschung der Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU). Koordinator des Clusters Biomechanische Prüfung von Tissue-Engineering Gewebe des Netzwerks Muskuloskeletale Biomechanik (MSB-NET) der DGOU.

Becher, Christoph (PD Dr. med.): Gutachter von American Journal of Sports Medicine, Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery (AOTS), Knee Surgery, Sports Traumatology and Arthroscopy (KSSTA), BMC Muskuloskeletale Disorders, 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). Editorial Board Mitglied von The Scientific World Journal. Mitglied des Komitees „AGA-Knie-Patellofemoral“. Lehrkörper an der Leibniz Universität Hannover im Fachbereich Sportwissenschaft. Mitglied des Arbeitskreises „Gelenk- und Geweberegeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU).

Budde, Stefan (Dr. med.): Gutachter von Orthopaedic Reviews; Knee Surgery, Sports, Traumatology and Arthroscopy (KSSTA); Trials.

Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.): Mitglied im Editorial Board von International Journal of Orthopedics and Rehabilitation (IJOR), Journal of Novel Physiotherapy and Physical Rehabilitation (JNPPR). Gutachter von International Journal of General Medicine Osteoporose, Journal of Neurosciences in Rural Practice, The Open Orthopaedics Journal, Journal of Pediatric Surgery, Yonsei Medical Journal. Mitglied in der Wissenschafts- und Studienkommission der DWG (Deutsche Wirbelsäulengesellschaft). Ärztliche Leiterin bzw. ärztliche Fachlehrerin für die Weiterbildung in Manueller Therapie.

Ettinger, Max (Dr. med.): Gutachter von The Knee, American Journal of Sports Medicine, Experts on Drug Monitoring, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, Orthopedic Research and Reviews.

Flörkemeier, Thilo (Dr. med.): Gutachter von Annals of biomechanics, AOTS, BMC infections, BMC musculoskeletal disorders, International Journal of medical science, Journal of orthopaedic research, Stem cells - research and therapy, International Orthopaedics, Journal of Formosan Medical Association and Journal of International Medical Research, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine; Editor bei annals of orthopedics and rheumatology sowie International Journal of Orthopaedics.

Herold, Dieter (Dr. med.): Mitglied der Kommission Qualitätssicherung Säuglingssonographie KV Niedersachsen. Prüfer Ärztekammer Niedersachsen Zusatzbezeichnung Kinderorthopädie.

Hoffmann, Andrea (PD Dr. med.): Gutachter von Stem Cells and Development, Advanced Drug Delivery Review, PLOS One.

Jakubowitz, Eike (Dr. Dr. sc. hum. Dipl.-Ing. (FH)): Gutachter von Acta of Bioengineering and Biomechanics, Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie, Medical Science Monitor.

Lech, Matthias (PD Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research, The Open Orthopaedics Journal, Orthopedic Reviews [OR], International Orthopaedics und BMC Muskuloskeletale Disorders. Mitglied der Deutschen Assoziation für Fuß und Sprunggelenk e.V. (D.A.F.), Gründungsmitglied der Sektion Mittelbau der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie.

von Lewinski, Gabriela (Prof. Dr. med.): Gutachter von American Journal Sports Medicine, Knee Surgery Sport Traumatology Arthroscopy (KSSTA), Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Journal of Biomechanics. Ausgewiesene Ausbilderin für „Minimal-

invasive Hüftoperation“ und „Hüft-Navigation“ der Aesculap Academy. Fachexpertin und Mitglied des Zertifikaterteilungsausschuss EndoCert zur Zertifizierung von Endoprothetikzentren.

Schwarze, Michael (Dipl.-Ing.): Gutachter von Journal of Applied Biomechanics und Journal of Foot and Ankle Research, Clinical Interventions in Aging Journal of Applied Biomechanics.

Smith, Tomas (Dr. med.): Ausgewiesener Ausbilder für Schulterendoprothetik des DePuy Institutes, AGA-Instruktor (AGA - GESELLSCHAFT FÜR ARTHROSKOPIE UND GELENKCHIRURGIE).

Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr. med): Gutachter von Journal Operative Orthopädie und Traumatologie, Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy (KSSTA). Wissenschaftliche Leitung Operationskurs Sehnenchirurgie - DAF-Zertifikat Fußchirurgie. Wissenschaftliche Leitung Operationskurs Primäre Knieendoprothetik und Weichteilbalancing in Kooperation mit Stryker Europe (EMEA).

Wellmann, Mathias (PD Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research, Journal of Arthroscopy and Related Research.

Gossé, Frank (PD Dr. med.): Editorial-Board-Mitglied von Zeitschrift für Operative Orthopädie und Traumatologie, Zeitschrift für Sportmedizin. Gutachter von Zeitschrift für Operative Orthopädie und Traumatologie; European Spine Journal. Präsident Sportärztebund Niedersachsen. Mitglied Promotionsausschuss 2.1.5 „Innere Medizin“ Medizinische Hochschule Hannover. Weiterbildungs-

ermächtigt zur 3-jährigen Ausbildung in der „Orthopädischen Rheumatologie“. Weiterbildungsermächtigter zur 3-jährigen Ausbildung „Orthopädie und Unfallchirurgie“. Ausbildungsermächtigter zur 1,5-jährigen Common Trunk Ausbildung „Chirurgie“.

Martin, Stephan (Dr. med.): Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der ASBH (Arbeitsgemeinschaft Spina Bifida und Hydrocephalus). Stellvertretender Vorsitzender der Helmut-John-Stiftung II (Verbesserung der Situation von Patienten mit Spina bifida und/oder Hydrocephalus in Deutschland: 1. Medizinische Versorgung erwachsener Menschen, 2. Stärkung der ehrenamtlichen Beratung im Rahmen der Selbsthilfe). Vorsitzender der Ärztesellschaft für manuelle Kinderbehandlung und Atlas-therapie. Ausbilder in manueller Medizin bei Kindern. Landesarzt für Körperbehinderte des Landes Niedersachsen. Vorsitzender des Ethik Komitees im Diakoniekrankenhaus Annastift.

Schloz, Matthias (Dr. med.): Prüfer bei der Ärztekammer für „spezielle Orthopädische Chirurgie“. Gutachter: Schlichtungstelle für Arzthaftpflichtfragen der norddeutschen Ärztekammern und die Ermächtigung zur Weiterbildung für physikalische Therapie und spezielle orthopädische Chirurgie.

Schmolke, Stephan (PD Dr. med.): Gutachter von Zeitschrift für Operative Orthopädie und Traumatologie. Instruktor DEGUM; Dozent Donau-Universität Krems, Studiengang Musculoskeletal Physiotherapy; Lehrkörper MHH; Mitglied RAMOWE Niedersachsen; Mitglied VDSO.

## Klinik für Unfallchirurgie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Christian Krettek, FRACS

Tel.: 0511/532-2050 • E-Mail: Krettek.Christian@mh-hannover.de •

■ Keywords: Trauma, Polytrauma, Schock, Biomechanik

## Forschungsprofil

Das Forschungsprofil der unfallchirurgischen Klinik ist traditionell vielfältig und geprägt durch diverse Arbeitsgruppen, welche sich unterschiedlichsten Themen der unfallchirurgisch-orthopädischen Forschung widmen. Schwerpunkte bilden hierbei die Polytrauma- sowie Schock- und Sepsisforschung und die Robotik sowie Computer-assistierte Chirurgie. In Kooperation mit der Unfallforschung der MHH erforschen wir zudem Unfallmechanismen sowie Verletzungsschweren nach Verkehrsunfällen. Einen neuen Forschungsschwerpunkt bildet die Erforschung von Infekten des muskulo-skelettalen Systems. Darüber hinaus bestehen diverse klinische Arbeitsgruppen: Tumorchirurgie von Knochen- und Weichteiltumoren, Wirbelsäulenchirurgie, Schulterchirurgie, Hand- Fuß- und Rheumachirurgie, Hüftchirurgie sowie Deformitätenchirurgie. Die Polytrauma- sowie Schock- und Sepsisforschung analysiert sowohl in vitro, als auch in vivo die Reaktionen des Immunsystems nach schweren Traumata. Hierbei erfolgt sowohl Grundlagenforschung als auch klinische Forschung. Die Arbeitsgruppe Computer-assistierte Chirurgie analysiert den Einsatz von Navigationssystemen sowie Robotik im klinischen Alltag. Darüber hinaus werden Repositionsverfahren analysiert und Verfahren zur Analyse von Deformitäten sowie physiologischen Unterschieden verschiedener Knochen, z.B. der femoralen Antetorsion, sowie deren klinische Bedeutung untersucht.

Im Rahmen der Unfallforschung erfolgt eine strukturierte Unfalldokumentation am Unfallort durch die Unfallforschung der MHH. Im Anschluss werden die klinischen Daten der Patienten erhoben. Hieraus analysieren wir Verletzungsmuster in Abhängigkeit vom Unfallmechanismus sowie deren prognostische Bedeutung.

Die Infektforschung konzentriert sich auf die Entwicklung neuer Nachweismethoden von Arthritiden sowie Protheseninfektionen sowie der Behandlung von Weichteilinfektionen.

In den klinischen Arbeitsgruppen werden verschiedenste orthopädisch-unfallchirurgische Krankheitsbilder bzw. Verletzungen untersucht. Hierbei werden sowohl klinische Studien, als auch experimentelle Arbeiten durchgeführt.

## Forschungsprojekte

### **Entwicklung einer Osteosyntheseplatte aus Nickel-Titan als Formgedächtnislegierung zur transcutanen kontaktfreien inversen Dynamisierung im Schafsmodell**

Die empfohlene Therapie von Frakturen der langen Röhrenknochen beim Erwachsenen ist, bis auf wenige Ausnahmen, die operative Stabilisierung. Hierbei erfolgt entweder eine Marknagel- oder Plattenosteosynthese. Verschiedene Faktoren determinieren den Prozess der Knochenbruchheilung. Letztere ist z.B. abhängig von Alter, Belastung, Qualität der Osteosynthese oder aber dem Nikotinkonsum. Einen wesentlichen Einfluss auf die Frakturheilung scheint die Spannung im Frakturspalt zu haben, wobei aktuell unklar ist, wie hoch die Spannung in welchem Abschnitt der Frakturheilung optimaler Weise sein sollte. Man unterscheidet die reguläre Frakturheilung (knöcherne Konsolidierung innerhalb von 3 Monaten) von der verzögerten Frakturheilung (knöcherne Frakturheilung innerhalb von 3-6 Monaten) sowie der Pseudarthrose (ausbleibende knöcherne Konsolidierung nach 6 Monaten). Bei auftretender verzögerter Frakturheilung und drohender Pseudarthrose sowie durchgeführter Marknagelosteosynthese mit Option zur Dynamisierung kann durch das Entfernen von 1 bzw. 2 Schrauben der Marknagel dynamisiert werden. Dies bedeutet am Beispiel

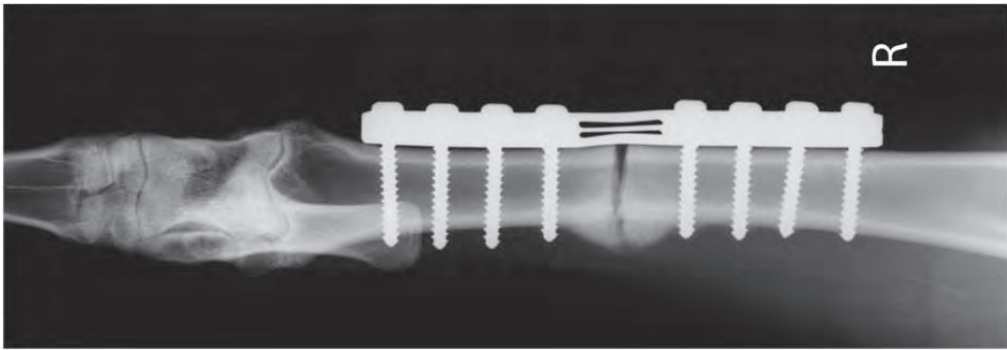
der Tibia, dass das proximale Nagelende nicht mehr rigide mit dem Knochen verbunden ist, stattdessen der Nagel im proximalen Hauptfragment cranialisieren kann und so die Spannung im Frakturspalt durch Kompression erhöht wird. Die beschriebene Dynamisierung bedarf jedoch einer zweiten Operation.

Ziel dieses Forschungsprojektes ist die Entwicklung eines Implantats, welches eine Veränderung der Spannung im Frakturspalt im Verlauf ermöglicht ohne eine zweite Operation durchzuführen. Hierzu entwickelten wir in Kooperation mit dem Laser Zentrum Hannover sowie dem Labor für Biomechanik der MHH eine Osteosyntheseplatte aus Nickel-Titan als Formgedächtnislegierung. Nach Aktivierung des Form-Gedächtnis-Effekts nimmt die Platte eine andere Form an und verändert hierbei ihre Steifigkeit. Wir entschieden uns zunächst für die Analyse der sogenannten "reversed dynamization". Hierbei erhöht sich die Steifigkeit nach Induktion. Im Rahmen verschiedener Versuche wurden bereits die Verträglichkeit sowie Funktionalität des Implantats in vivo im Mausmodell sowie im Kaninchenmodell getestet. Aktuell erfolgt nun die Testung im Schafsmodell um eine annähernd humane Belastung zu simulieren. Hierbei wird über einen medialen Zugang eine Osteotomie und anschließende Osteosynthese der Tibia durchgeführt.



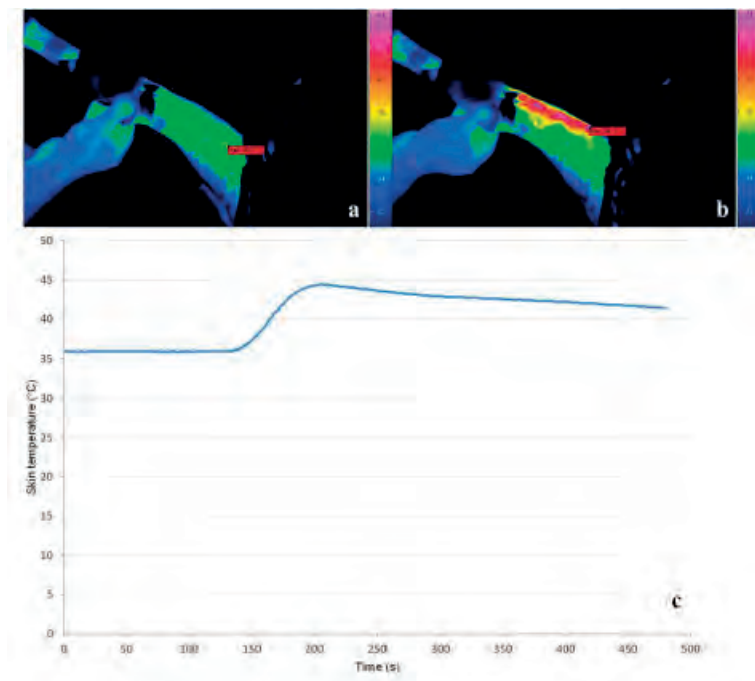
**Abb. 1:** Intraoperative Ansicht nach erfolgter Plattenosteosynthese einer Tibiaosteotomie. Der variable mittlere Plattenanteil ist bikonkav moduliert.

Die postoperative Immobilisation erfolgt durch einen Cast für die Dauer von 3 Wochen sowie zusätzlich die Lagerung des Tieres in einem Tier-Bergungs- und Transportnetz für 4 Wochen. Dieses erlaubt dem Schaf durch die Montage an einer Schiene an der Stalldecke das Laufen im Stall, verhindert jedoch, dass sich das Tier hinlegt. So sollen die Scherbelastungen, welche hierbei entstehen, verhindert werden um das Risiko einer Periimplantatfraktur zu verringern. Nach 3 Wochen wird der Cast entfernt und entsprechend der erfolgten Randomisierung die Platte induziert oder nicht. Hierbei wird das Bein des Schafs vor eine elektromagnetische Spule gehalten. Unter Verwendung von 5kV für 40s sowie einer Frequenz von 250kHz zeigt sich eine Veränderung des variablen Plattenanteils.



**Abb. 2:** Röntgenbild nach erfolgter transcutaner elektromagnetischer Induktion 3 Wochen postoperativ. Der variable mittlere Plattenanteil (bikonkav in Abb. 1) ist gerade, die Steifigkeit der Platte somit erhöht. Als Zeichen der Knochenbruchheilung ist Kallus erkennbar.

Im Vorversuch entwickelte sich hierbei eine lokale Temperatur von max. 44,4°C. Aktuell wird der Hauptversuch durchgeführt. Nach Abschluss von 8 Wochen werden nach Euthanasie beide Tibiae eines jeden Tieres entnommen und einer Analyse im Micro-CT sowie einer Torsions- und Biegeanalyse zugeführt. Hierbei soll der Kallus hinsichtlich seiner Stabilität mit der gesunden kontralateralen Tibia verglichen werden sowie zusätzlich ein Vergleich der Knochenqualität zwischen den Versuchsgruppen (mit vs. ohne Induktion) erfolgen. Die "load to failure" betrug im Vorversuch (jeweils 1 Tier) in der Biegeanalyse 20,2Nm sowie 7,3Nm in der Torsionsanalyse. Die gesunde kontralaterale Tibia wies ihr Versagemoment bei 102,6Nm (Biegeanalyse) bzw. 52,6Nm (Torsionsanalyse) auf.



**Abb. 3:** Temperaturverlauf während der Induktion. a: Aufnahme des Schafbeins durch eine Wärmebildkamera vor Induktion. b: Aufnahme des Schafbeins durch eine Wärmebildkamera nach Induktion. Das Implantat hat sich erhitzt (rot), das umgebende Gewebe hat sich nicht relevant erwärmt. c: Graphische Darstellung des Temperaturverlaufs, gemessen durch eine subcutane Temperaturmesssonde in Plattenmitte.

Ziel dieses Projektes ist langfristig die Entwicklung von Implantaten, welche uns in Abhängigkeit vom Heilungsverlauf nach operativer Therapie von Frakturen der langen Röhrenknochen eine Modulation der Spannung im Frakturspalt ermöglichen ohne eine zweite Operation notwendig zu machen.

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (Dr. med.), Decker, Sebastian (Dr. med.); Kooperationspartner: Krämer, Manuel (M.Sc.), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift, Pfeifer, Ronny (Dipl.-Ing.), Laser Zentrum Hannover; Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte

### **Einfluss des 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitors Finasterid auf die posttraumatische Immunantwort von Alveolar Makrophagen und Kupffer Zellen nach Trauma-Hämorrhagie in einem murinen Modell**

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Förderung: LOM

### **Schonende, roboterassistierte Reponierung von Knochenfrakturen am Beispiel des proximalen Femurs und des Femurschaftes im Rattenmodell**

■ Projektleitung: Haas, Philipp (Dr. med.), Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, LOM

### **Untersuchung der Knochenheilung in Abhängigkeit der Repositionsart am Beispiel der Femurschaftfraktur im Rattenmodell**

■ Projektleitung: Haas, Philipp (Dr. med.), Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ralf Westphal (Dr.-Ing.), TU Braunschweig; Förderung: LOM

### **Posttraumatische Inflammationsreaktion - innovative Biomarker posttraumatischer Komplikationen - Analyse einer Serumdatenbank polytraumatisierter Patienten an einem Level I Traumazentrum**

■ Projektleitung: Winkelmann, Marcel (Dr. med.), Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Förderung: HILF, MHH

### **Identifizierung spezifischer Gene, die durch Trauma-Hämorrhagie in den Kupffer Zellen von Mäusen hochreguliert werden**

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Förderung: LOM

### **Mechanismen der Frakturheilung und Knochenregeneration nach Trauma-Hämorrhagie**

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

### **Etablierung einer optimalen Aufbewahrungslösung von Knochen-Knorpel Allografts und deren Anwendung im Fallbeispiel**

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.), Noack, Sandra (Dr. rer. nat.); Förderung: LOM

### **Vergleichende Analyse von Stammzellen verschiedener Spender in Hinsicht auf Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Lebensweise**

■ Projektleitung: Noack, Sandra (Dr. rer. nat.), Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Förderung: LOM

### **Impact of MHC-independent regulation of immune responses towards mesenchymal tumors by LLT-1, PD-L1 and CTLA expression levels**

■ Projektleitung: Panzica, Martin (Dr. med.), Lücke, Ulrich; Stüber, Volker; Kooperationspartner: Pöhnert, Daniel (Dr. med., PhD), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: Traumastiftung

### **Klinische Ergebnisse nach proximaler Humerusfraktur**

■ Projektleitung: Krettek, Christian (Prof. Dr. med.), Wiebking, Ulrich (Dr. med.); Förderung: Traumastiftung

**Identifizierung von Biomarkern für die Diagnostik von periimplantären Infektionen**

■ Projektleitung: Omar, Mohamed (Dr. med.); Förderung: Axis-Forschungstiftung, HiLF, MHH

**Tibiale Torsionsdeformitäten. Reliabilitätsanalyse von klinischen und radiologischen Messmethoden**

■ Projektleitung: Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.), Hawi, Nael (Dr. med.); Förderung: Robert Mathys Stiftung

**Beschreibung einer neuen Methode zur Rotatorenmanschettenfixation und deren mechanische Testung im Vergleich zu üblichen Fixationstechniken**

■ Projektleitung: Hawi, Nael (Dr. med.), Meller, Rupert (PD Dr. med.); Förderung: Alwin Jäger Stiftung

**Die Tibiatorsion - Die Wertigkeit der klinischen Bestimmung im Vergleich zur Computertomographie**

■ Projektleitung: Hawi, Nael (Dr. med.), Meller, Rupert (PD Dr. med.); Förderung: Robert Mathys Stiftung

**Objektivierung des entstehenden Lärmpegels und Evaluierung von Lärmspitzen bei der Implantation von Hüftendoprothesen**

■ Projektleitung: Hawi, Nael (Dr. med.); Förderung: ENDO Verein Hamburg

**Heterotope in vivo-Kultivierung von Bandregeneraten mit biphasischem Aufbau und mechanischer Stimulation im Schafsmodell**

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (PD Dr. med.), Jagodzinski, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift, Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.), Zentrales Elektronenmikroskopielabor, MHH, Brandes, Gudrun (Dr. med.), Zentrales Elektronenmikroskopielabor, MHH; Förderung: AGA Forschungsförderung

**Lumbopelvine Stabilisierung: Klinisches Outcome und biomechanische Analyse**

■ Projektleitung: Decker, Sebastian (Dr. med.), Müller, Christian W. (Dr. med.); Kooperationspartner: Krämer, Manuel (M.Sc.), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift; Förderung: HiLF, MHH

**WIMEMACA - Outcome nach Mamma-CA-Metastasen der Wirbelsäule**

■ Projektleitung: Decker, Sebastian (Dr. med.), Müller, Christian W. (Dr. med.); Förderung: Claudia von Schilling Stiftung

**Biomechanische Analyse einer neuartigen Implantationstechnik des supraacetabulären Fixateur externe**

■ Projektleitung: Decker, Sebastian (Dr. med.), Krettek, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Krämer, Manuel (M.Sc.), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Annastift; Förderung: Traumastiftung

**RASPUTHINE- MC-Studie A3.1 Fx dorsal vs. dorsoventral**

■ Projektleitung: Muller, Christian (Dr. med.), Decker, Sebastian (Dr. med.); Kooperationspartner: Scholz, Matti (Dr. med.), BGU-Frankfurt; Förderung: Sektion Wirbelsäule der DKOU

**Verkehrsunfallforschung**

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr. med.); Kooperationspartner: Otte, Dietmar (Prof. Dipl.-Ing.), Abteilung für Unfallforschung, MHH; Förderung: BAST

**Total knee arthroplasty in patients with skeletal dysplasie**

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Haasper, Carl (Prof. Dr. med), Endo-Klinik Hamburg; Förderung: ENDO Verein Hamburg

**Short running title: Overweight in hip and knee arthroplasty**

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Haasper, Carl (Prof. Dr. med), Endo-Klinik Hamburg; Förderung: ENDO Verein Hamburg



**Allergic reactions in modern arthroplasty: Myth or serious problem?**

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Haasper, Carl (Prof. Dr. med), Endo-Klinik Hamburg; Förderung: ENDO Verein Hamburg

**Entwicklung einer intraprotehtischen Schraubenverankerung zur Versorgung periprotehtischer Frakturen**

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr. med.); Kooperationspartner: Hassel, Thomas (Dr.-Ing.), Maier, Hans-Jürgen (Prof. Dr.-Ing.), Institut für Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover

**Lebensqualität nach subaxialen HWS-Verletzungen**

■ Projektleitung: Decker, Sebastian (Dr. med.), Müller, Christian W. (Dr. med.)

**Klinische und radiologische Ergebnisse nach radioskapholunärer Arthrodesse**

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: O’Loughlin, Padhraig F, Trauma & Orthopaedic Surgery, Conolly Hospital Blanchardstown, Ireland

**Anterolateral capsule injuries and their influence on rotational instability of the knee joint**

■ Projektleitung: Günther, Daniel (Dr. med.); Kooperationspartner: Musahl, Volker (M.D.), Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh

**Radiologische und klinische Spätergebnisse nach Fersenbeifrakturen**

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: O’Loughlin, Padhraig F, Trauma & Orthopaedic Surgery, Conolly Hospital Blanchardstown, Ireland

**Originalpublikationen**

Andruszkow H, Deniz E, Urner J, Probst C, Grün O, Lohse R, Frink M, Krettek C, Zeckey C, Hildebrand F. Physical and psychological long-term outcome after traumatic brain injury in children and adult patients. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:26-7525-12-26

Brand S, Otte D, Petri M, Decker S, Stübig T, Krettek C, Müller CW. Incidence of posttraumatic stress disorder after traffic accidents in Germany. *Int J Emerg Ment Health* 2014;16(1):233-236

Brand S, Schmucker U, Lob G, Haasper C, Juhra C, Hell W, Rieth P, Matthes G. Warum wieder mehr Menschen im Strassenverkehr sterben - Trendwende oder Ausreisser? *Zentralbl Chir* 2014;DOI: 10.1055/s-0033-1350867

Guenther D, Liu C, Horstmann H, Krettek C, Jagodzinski M, Haasper C. Near-infrared spectroscopy correlates with established histological scores in a miniature pig model of cartilage regeneration. *Open Orthop J* 2014;8:93-99

Hawi N, Kendoff DO, Hessling U, Haasper C, Gehrke T, Citak M. Effectiveness of an autologous transfusion system following cemented and non-cemented revisions of total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2014;38(8):1603-1608

Hawi N, Liodakis E, Musolli D, Suero EM, Stuebig T, Claassen L, Kleiner C, Krettek C, Ahlers V, Citak M. Range of motion assessment of the shoulder and elbow joints using a motion sensing input device: a pilot study. *Technol Health Care* 2014;22(2):289-295

Hawi N, Liodakis E, Suero EM, Meller R, Citak M, Krettek C. A cadaver study comparing intraoperative methods to analyze lower limb alignment. *Skeletal Radiol* 2014;43(11):1577-1581

Hawi N, Liodakis E, Suero EM, Stuebig T, Citak M, Krettek C. Radiological outcome and intraoperative evaluation of a computer-navigated system for femoral nailing: a retrospective cohort study. *Injury* 2014;45(10):1632-1636

Hawi N, Schmiedem U, Liodakis E, Petri M, Krettek C, Meller R. Indikation und Ergebnisse debridierender Eingriffe bei irreparabler Ruptur. *Arthroskopie* 2014;27(1):16-20

Hawi N, Yarboro S, Suero EM, Liodakis E, Meller R, Krettek C, Citak M. Laser method for intraoperative evaluation of lower extremity alignment: comparison of a novel technique to CT and a conventional method. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134(5):645-650

Klüter T, Fitschen-Oestern S, Lippross S, Weuster M, Mentlein R, Steubesand N, Neunaber C, Hildebrand F, Pufe T, Tohidnezhad M, Beyer A, Seekamp A, Varoga D. The antimicrobial peptide lysozyme is induced after multiple trauma. *Mediators Inflamm* 2014;2014:303106

Macke C, Hildebrand F. Das klinische Vorgehen bei Unterkühlung. *Chir Praxis* 2014;78(4):687-696

Mommsen P, Doering M, R O Hrs E, Egidy C, Gehrke T, Krettek C, Kendoff D. Effects of thromboembolism prophylaxis with dabigatran on perioperative blood loss and wound secretion in

- primary hip arthroplasty. *Technol Health Care* 2014;22(6):901-908
- Müller CW, ElKashef T, Pfeifer R, Decker S, Neunaber C, Meier K, Fehr M, Wesling V, Gössling T, Hurschler C, Krettek C. Transcutaneous electromagnetic induction heating of an intramedullary nickel-titanium shape memory implant. *Int Orthop* 2014;38(12):2551-2557
- Müller CW, Otte D, Decker S, Stübiger T, Panzica M, Krettek C, Brand S. Vertebral fractures in motor vehicle accidents - a medical and technical analysis of 33,015 injured front-seat occupants. *Accid Anal Prev* 2014;66:15-19
- Müller CW, Otte D, Fascius T. Pedelegs im Unfallgeschehen und Vergleich zu konventionellen nicht motorisierten Zweirädern. *Verkehrsunfall und Fahrzeugtechnik* 2014;(2)48-60
- Noack A, Noack S, Hoffmann A, Maalouf K, Buettner M, Couraud PO, Romero IA, Weksler B, Alms D, Römermann K, Naim HY, Löscher W. Drug-induced trafficking of p-glycoprotein in human brain capillary endothelial cells as demonstrated by exposure to mitomycin C. *PLoS One* 2014;9(2):e88154
- Noack S, Seiffart V, Willbold E, Laggies S, Winkel A, Shahab-Osterloh S, Flörkemeier T, Hertwig F, Steinhoff C, Nuber UA, Gross G, Hoffmann A. Periostin secreted by mesenchymal stem cells supports tendon formation in an ectopic mouse model. *Stem Cells Dev* 2014;23(16):1844-1857
- Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Lichtinghagen R, Guenther D, Suero EM, Jagodzinski M, Krettek C. Preliminary results of a new test for rapid diagnosis of septic arthritis with use of leukocyte esterase and glucose reagent strips. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(24):2032-2037
- Omar M, Petri M, Dratzidis A, El Nehmer S, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M, Ettinger M. Biomechanical comparison of fixation techniques for medial collateral ligament anatomical augmented repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;DOI: 10.1007/s00167-014-3326-5
- Ottomann C, Osbahr S, Ströker J, Schröter C. Tätigkeitsspektrum des Schiffsarztes auf Forschungsschiffen - Von seltenen tropischen Erkrankungen bis zu schweren Verletzungen. *Flug- und Reisemed* 2014;21(4):202-206
- Panzica M, Kenaway M, Lioudakis E, Brandes J, Krettek C, Hanke-meier S. Effect of intraoperative weight-bearing simulation on the mechanical axis in total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134(5):673-677
- Petri M, Dratzidis A, Brand S, Callies T, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M, Ettinger M. Suture anchor repair yields better biomechanical properties than transosseous sutures in ruptured quadriceps tendons. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;DOI: 10.1007/s00167-014-2854-3
- Schröder M, Stüber V, Walendzik E, O'Loughlin PF, Zapf A, Krettek C, Gaulke R. Establishing an optimal trajectory for calcaneotibial K-wire fixation in emergent treatment of unstable ankle fractures. *Technol Health Care* 2015;23(2):215-221
- Schröter C, Schwarz-Schampera U, Mommsen P, Krettek C. Herausforderungen im Rahmen der ärztlichen Begleitung einer Forschungsreise: Ein Erfahrungsbericht. *Unfallchirurg* 2014;117(5):475-481
- Suero EM, Hawi N, Citak M, Decker S, Brandes J, Meller R, Krettek C, Stübiger T. Intraoperative imaging of the shoulder: A comparison of two- and three-dimensional imaging techniques. *Technol Health Care* 2015;23(2):171-177
- Wiebking U, Pacha TO, Jagodzinski M. An accuracy evaluation of clinical, arthrometric, and stress-sonographic acute ankle instability examinations. *Foot Ankle Surg* 2015;21(1):42-48
- Zeckey C, Brand S, Krettek C, Mommsen P. What's new in emergencies, trauma and shock? studying traffic related injuries in India. *J Emerg Trauma Shock* 2014;7(2):69-70
- Zeckey C, Wendt K, Mommsen P, Winkelmann M, Frömke C, Weidemann J, Stübiger T, Krettek C, Hildebrand F. Kinetic therapy in multiple trauma patients with severe blunt chest trauma: An analysis at a level-1 trauma center. *Technol Health Care* 2015;23(1):63-73

### Übersichtsarbeiten

Decker S, Reifenrath J, Omar M, Krettek C, Müller CW. Non-osteotomy and osteotomy large animal fracture models in orthopedic trauma research. *Orthop Rev (Pavia)* 2014;6(4):5575

Panzica M, Lüke U, Mommsen P, Krettek C. Biopsie und Zugangswege bei Knochentumoren. Wo und wie viel ist genug? *Unfallchirurg* 2014;117(6):501-509

Panzica M, Lüke U, Omar M, Länger F, v Falck C, Krettek C. Neue Therapieansätze beim Riesenzelltumor. *Unfallchirurg* 2014;117(10):883-891

Winkelmann M, Wilhelmi M. Präklinisches Blutungs- und Volumenmanagement bei Schwerverletzten. *Unfallchirurg* 2014;117(2):99-104

### Buchbeiträge, Monografien

Hawi N, Krettek C. Fractures of the Distal Femur. In: Browner B, Jupiter J, Krettek C, Anderson P [Hrsg.]: *Skeletal Trauma: Basic Science, Management, and Reconstruction*. 5th Ed. Philadelphia, Pa.: Saunders, 2014. S. 1813-1883

Hessler C, Meenen N, Lockemann U, Schröter C, Mommsen P. Unfallmechanismen und Verletzungen im Breitenreitsport in der BRD. In: Hessler C [Hrsg.]: *Reitunfälle*. Hamburg: Verl. Dr. Kovach, 2014. S. 15-20 (Schriftenreihe Forschungsergebnisse aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg)

Weber-Spickschen S. Kniegelenknahe Osteotomien. In: Lobenhöfer P, van Heerwaarden R, Agneskirchner JD [Hrsg.]: *Geschichte der knienahen Osteotomie*. 2., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag, 2014. S. 262-272

### Abstracts

2014 wurden 33 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Petri, Maximilian (PD Dr. med.): Patellofemorale Band- und Sehnenverletzungen: Klinische und experimentelle Untersuchungen.

### Promotionen

Arvani, Mussa (Dr. med.): Spezielle Aspekte der beidseitigen und kindlichen Femurschaftfrakturen.

Chu, Kong Fai (Dr. med.): Präzisionsanalyse der Infrarotnavigation und der elektromagnetischen Navigation.

Hübner, Angelika (Dr. med.): Einführung der Traumanavigation in den klinischen Alltag in einem Zentrum der Maximalversorgung: Eine prospektive Fallstudie.

Klepzig, Daniel (Dr. med.): Die roboterassistierte distale Verriegelungsbohrung bei der Femurmarknagelung: Eine experimentelle Studie.

Krämer, Stefan (Dr. med.): Die Inzidenz ulnarpalmer Beschwerden nach distaler Radiusfraktur in Abhängigkeit von einer Fraktur des Processus styloideus ulnae.

Kuhnert, Vera Sophie (Dr. med.): Monosegmentale ventrale interkorporelle Spondylodese des Segmentes L5/S1: Langzeitergebnisse mit zwei unterschiedlichen stand-alone-Cages.

Kutter, Dennis (Dr. med.): Vergleich des Zytokinexpressionsmusters in Alveolarmakrophagen im zeitlichen Verlauf nach Femurfraktur und Thoraxtrauma im Tiermodell der Maus.

Meyer, Hendrik Konstantin (Dr. med.): Die Heilung des Processus Styloideus Ulnae als Funktion der Frakturmorphologie in konventionellen Röntgenbildern.

Pacha, Tarek Omar (Dr. med.): Die Wertigkeit des klinischen Talusvorschub im Vergleich zur indirekten Stresssonografie und Arthrometeruntersuchung bei Außenbandrupturen im oberen Sprunggelenk.

Schäck, Luisa Marilena (Dr. rer. nat.): Charakterisierung humaner mesenchymaler Stromazellen aus dem Knochenmark kritische Bewertung für ein optimiertes Verständnis ihrer Funktion in vitro.

Schirmer, Bastian (Dr. med.): Der Einfluss des 5[alpha]-Reduktase-Inhibitors Finasterid auf die hepatische und pulmonale Immunantwort in einem murinen Trauma-HämorrhagieSepsis-Modell.

### Stipendien

Petri, Maximilian (PD Dr. med.): AGA-Arthrex Research and Clinical Fellowship.

### Wissenschaftspreise

Decker, Sebastian (Dr. med.): Posterpreis, Deutsche Osteonkologische Gesellschaft: Operative Therapie von Wirbelsäulenmetastasen - Eine monozentrische retrospektive Therapieanalyse.

Günther, Daniel (Dr. med.): 2. EbM-Preis, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie: Ausschluss von periprothetischen Infektionen mit Hilfe eines Leukozyten-Esterase Teststreifens.

Macke, Christian (Dr. med.): 2. Vortragspreis, Berlin-Brandenburgischen Gesellschaft: Untersuchungen der Zytokinexpression von Alveolarmakrophagen und Kupfferzellen in einem murinen Polytraumamodell bestehend aus Femurfraktur und stumpfen Thoraxtrauma.

Omar, Mohamed (Dr. med.): 2. EbM-Preis, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie: Können septische Arthritiden mit Hilfe eines Urinstreifentests diagnostiziert werden?

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krettek, Christian (Prof. Dr. med.): Mitglied der European Society of Biomechanics; Mitglied der International Society of Biomechanics; Corresponding member American Orthopedic Trauma Association (OTA); Mitglied der American Academy of Orthopedic Surgery (AAOS); Mitglied der 'Long Bone Expert Group of the AO/ASIF' (AO LBEG); 'Steering committee Computer Assisted Orthopaedic Surgery of the AO/ASIF'; Fellow of the Royal Australasian College of Surgeons (FRACS); Board of Directors Victorian State Trauma Foundation, Melbourne, Australia; Founding member International Society Computer Assisted Orthopaedic Surgery (CAOS International); Chairman of the 'Computer Navigation & Robotics Expert Group of the AO/ASIF (AO NREG); Medizinischer Beirat der Deutschen Rettungsflugwacht (DRF); Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG); Fachgutachter des Research Council Norwegen; Ehrenmitglied der Hellenic Association of Orthopaedic Surgery and Traumatology; Honorary Fellowship des Royal College of Surgeons of Edinburgh FRCSEd; Herausgeber von Skeletal Radiology, Herausgeber von Der Unfallchirurg.

Gaulke, Ralph (Prof. Dr. med.): Beiratsmitglied der DGORh; Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie; Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie; Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie; Mitglied Regionales Kooperatives Rheumazentrum Hannover; Mitglied der Deutschen Assoziation für Fuß und Sprunggelenk; Mitglied im Deutschen Hochschulverband; Wissenschaftlicher Beirat von Der Unfallchirurg; Reviewer für Current Orthopaedics and related research; Reviewer für Der Unfallchirurg; Reviewer für Aktuelle Rheumatologie.

Meller, Rupert (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie.

Müller, Christian W. (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; Reviewer für Clinical Orthopaedics and Related Research; Reviewer für The Open Orthopaedics Journal; Reviewer für Plos One; Reviewer für European Journal of Medical Research; Associate Editor für BMC Research Notes; Editorial Board Mitglied bei Case Reports in Orthopaedics; Editorial Board Mitglied bei International Journal of Orthopaedics.

Panzica, Martin (Dr. med.): Leitung Sarkomzentrum Niedersachsen (SarkoNie); Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Brand, Stephan (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie; Ärztlicher Leiter Unfallforschung; Mitglied und Schriftführer AG Prävention der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied Expertenkommission Verkehr der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; Mitglied der Arbeitsgemeinschaft in Norddeutschland tätiger Notärzte.

Mommsen, Philipp (PD 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 Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Bachmann, Sören (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Decker, Sebastian (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft; Mitglied des Jungen Forums der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der Sektion Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Reviewer für Skeletal Radiology; Reviewer für World Journal of Orthopaedics; Reviewer für International Journal of Orthopaedics; Editorial Board Mitglied bei World Journal of Clinical Case Conference; Editorial Board Mitglied bei International Journal of Orthopaedics.

Günther, Daniel (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der AG Klinische Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; Gastmitgliedschaft AGA-Knie-Ligament-Komitee; Reviewer für eCells & Materials; Reviewer für International Journal of Nanomedicine; Reviewer für International Journal of Orthopaedics; Reviewer für Journal of Visualized Experiments; Editorial Board Mitglied bei International Journal of Orthopaedics.

Haas, Philipp (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Hawi, Nael (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; Reviewer für Mediators of Inflammation; Reviewer für Injury; Reviewer für Technology and Health Care; Reviewer für International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery.

Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov; Mitglied der Canadian Arthroplasty Society.

Lüke, Ulrich: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Macke, Christian (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.): Mitglied der Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie.

Omar, Mohamed (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Petri, Maximilian (PD Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; Reviewer für Indian Journal of Orthopaedics; Reviewer für Journal of Trauma & Treatment; Reviewer für Clinical Research on Foot & Ankle; Reviewer für International Journal of Nanomedicine; Reviewer für Connective Tissue Research; Reviewer für Computers in Biology and Medicine; Reviewer für Open Access Journal of Sports Medicine; Reviewer für International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery; Reviewer für Journal of Bone Marrow Research Reviewer für Journal of Blood & LyM.P.H.; Reviewer für Journal Acta Medica Academica; Reviewer für Tissue Engineering; Reviewer für Journal of Osteoporosis and Physical Activity; Reviewer für Prosthetics & Orthotics International; Reviewer für Processes; Reviewer für Journal of Orthopedic Research and Reviews; Reviewer für International Immunology; Reviewer für Environmental Health Insights; Reviewer für Journal of Transplantation & Stem Cell Biology; Editorial Board Mitglied bei Journal of Radiology and Diagnostic Imaging; Editorial Board Mitglied bei Journal of Osteoporosis and Physical Activity; Editorial Board Mitglied bei Journal of Exercise Sports and Orthopedics; Editorial Board Mitglied bei Journal of Orthopedics and Rheumatology; Editorial Board Mitglied bei Journal of Trauma and Treatment.

Schmidem, Uli (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Steimer, David (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Wiebking, Ulrich (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Mitglied der AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; Mitglied Deutsche Assoziation Fuß und Sprunggelenk; Mitglied der Gesellschaft für Fuß- und Sprunggelenkschirurgie; Mitglied der Association for the Study and Application of the Methods of Ilizarov Deutschland.

Winkelmann, Marcel (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

## Klinik für Urologie und Urologische Onkologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Markus Antonius Kuczyk

Tel.: 0511-5847; E-Mail: [kuczyk.markus@mh-hannover.de](mailto:kuczyk.markus@mh-hannover.de); [www.mh-hannover.de/urologie.html](http://www.mh-hannover.de/urologie.html)

■ Keywords: Urologie, Urologische Onkologie, Prostatakarzinom, Harnblasenkarzinom, Nierenzellkarzinom

## Forschungsprofil

Die Forschung der Abteilung Urologie deckt verschiedene Schwerpunkte der klinischen und experimentellen Urologie ab. In der Grundlagenforschung werden die nachfolgenden Themenbereiche bearbeitet:

### Schwerpunkte der klinischen Forschung

#### Onkologie

■ Systemtherapie des metastasierenden bzw. hormonrefraktären Prostatakarzinoms, des Harnblasen- und Nierenzellkarzinoms

#### Bildgebende Verfahren in der Urologie

■ MRT gesteuerte Prostatastanziobiopsie

### Schwerpunkte im Bereich Interdisziplinäre urologische Chirurgie und Funktionelle Urologie

■ Untersuchungen und klinische Studien zur überaktiven Blase (OAB)

■ Blasenwanddickenmessung zur Klassifizierung der infravesikalen Obstruktion bei BPH und Belastungs-, Drang- und Mischharninkontinenz

■ Blasenfunktionsstörungen und Harninkontinenz

#### Chirurgische Techniken

■ Orthotoper Blasenersatzes bei der Frau

■ Weiterentwicklung laparoskopischer bzw. minimal - invasiver Behandlungsverfahren sowie der Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom und Kavathrombus

■ Untersuchung von Normalwerten bei Männern im Vergleich zu Werten von altersgleichen Patienten mit Benignem Prostatasyndrom (BPS)

■ Morphologische und funktionelle Veränderungen des unteren Harntraktes bei Blasenauslassobstruktion (BOO) und nach operativer Beseitigung der BOO

■ Untersuchung medikamentöser Behandlungsformen von Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)

■ Einfluß von Botulinumtoxin auf das Zellwachstum von Prostatazellen

### Schwerpunkte der experimentellen Forschung

Identifizierung von Biomarkern für die molekulare Diagnostik, Prognostik und Prädiktion:

■ Analyse epigenetischer Marker in Gewebe- und Urinproben zur Verbesserung der Tumordiagnostik

■ Erfassung von Genexpressionsprofilen auf Protein- und RNA-Ebene für Gewebeproben aus Prostata- und Nierenzellkarzinomen zur Identifizierung prognostischer Marker beider Tumorentitäten

■ Messung von DNA-Methylierungsprofilen zur Vorhersage des Therapieansprechens bei Nierenzellkarzinompatienten

**Tumorbiologische Untersuchungen:**

- Epigenetische Faktoren bei der Entstehung des Nierenzellkarzinoms
- Molekulare Charakterisierung von Onkozytomen

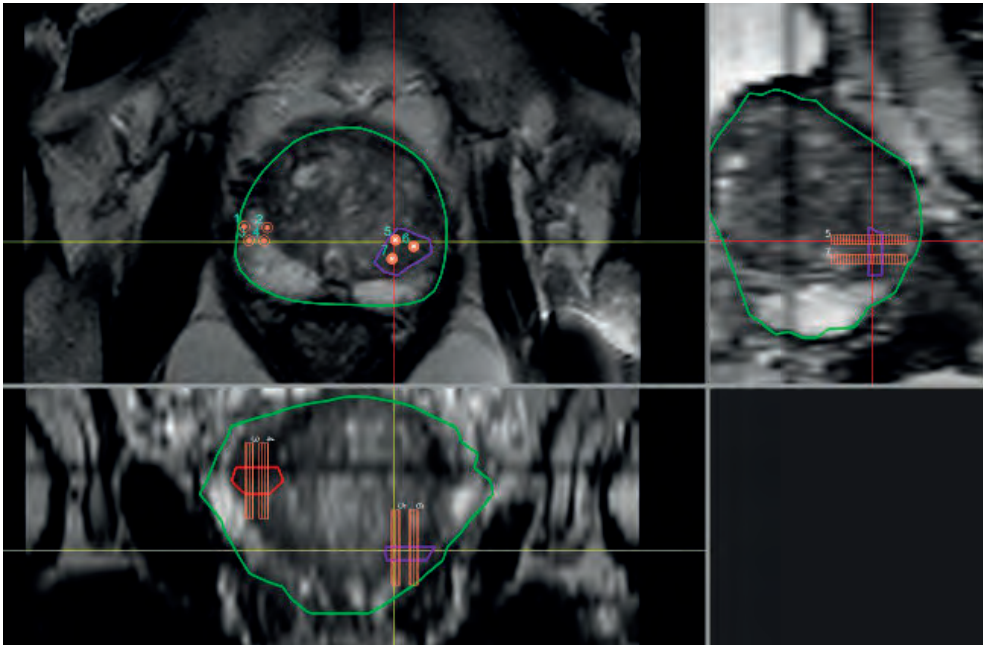
**Physiologische Grundlagenforschung:**

- Sexualfunktion des Mannes und der Frau, Physiologie/Pharmakologie der Prostata, Harnblase und Urethra

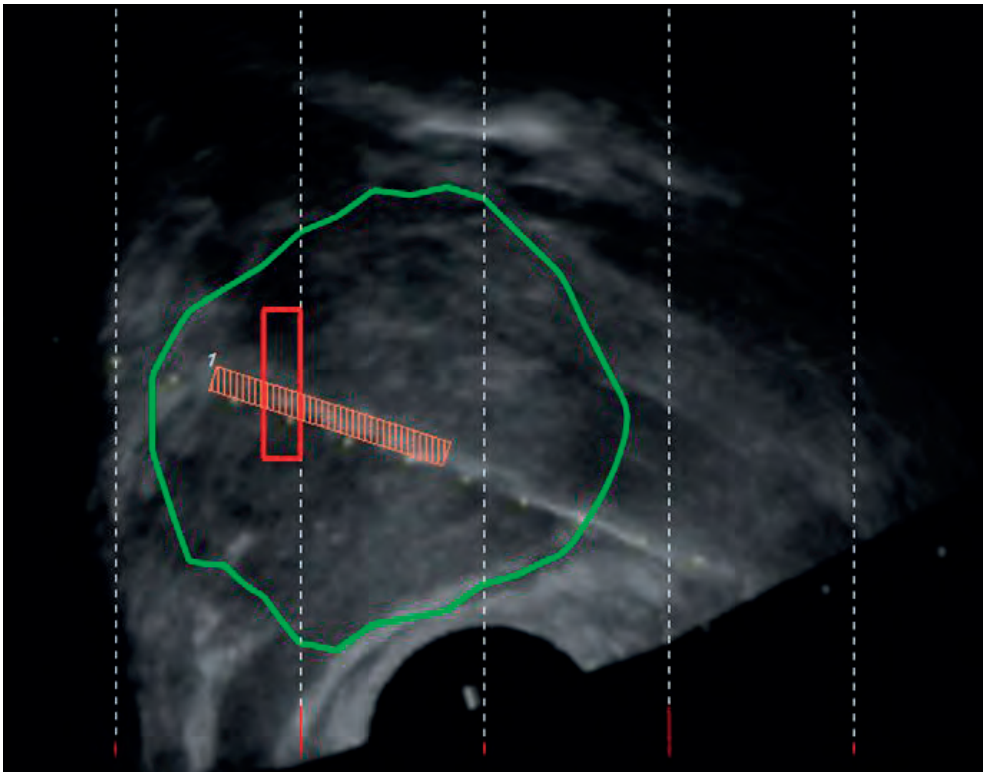
**Forschungsprojekte****Verbesserung des klinischen Managements von Prostatakarzinomen durch Kombination von MRT-fusionsbasierter Prostatastanzbiopsie und Erfassung epigenetischer Biomarker.**

Das Prostatakarzinom (PCA) ist bei Männern mit 25% die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und mittlerweile die zweithäufigste krebisbedingte Todesursache. Konventionelle, ultraschallgestützte Prostatabiopsien verfehlen etwa 40% der Tumore oder zeigen ein sekundäres „up-grading“ des Gleason-Scores im radikalen Prostat-ektomiepräparat. Somit gewinnt die bildgebende Diagnostik mittels multiparameterischer MRT (mpMRT) sowohl bei der Primärdiagnostik, aber auch in der Rezidivdiagnostik zunehmend an Bedeutung. Entsprechend fand die mpMRT als ergänzende Diagnostik zur Detektion und Lokalisation eines Tumors nach negativer ultraschallgestützter Biopsie bereits Eingang in die aktuelle S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom [1]. Weiterhin konnte mit dem CTRUS-ANNA Verfahren, als auch mit der MRT-gestützten Prostatabiopsie die Detektionsrate des Prostatakarzinoms auf ca. 45%-50% erhöht werden [2,3]. Jedoch fehlen bisher größere prospektive Studien, die eine Überlegenheit der gezielten Biopsieverfahren im Vergleich zur konventionellen Re-Biopsie zeigen. Die prospektive Untersuchung der Wertigkeiten der gezielten Biopsieverfahren, d.h. der CTRUS-ANNA und der MRT-fusionsbasierten Methode, im Vergleich zur konventionellen Biopsie in der Re-Biopsie ist ein Ansatzpunkt des Projektes zur Verbesserung des klinischen Managements von Prostatakarzinomen. Dazu werden in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie eine mpMRT-fusionsbasierte, transrektale, ultraschallgesteuerte Prostatabiopsie unter Verwendung eines MAGNETOM Verio 3 Tesla MRT-System durchgeführt. Nachfolgend werden die Bildinformationen durch einheitlich durch einen einzigen Radiologen analysiert und die Läsionen markiert. Eine spezielle Software (BioJet®) ermöglicht die live-Fusion der MRT-Bilder mit den Ultraschallbildern während der Prostatabiopsie. Ein zweites Patientenkollektiv wird mit Hilfe des CTRUS-ANNA Verfahrens untersucht und nachfolgend randomisiert biopsiert. Insgesamt sollen auf diese Weise in einem Zeitraum von 2 Jahren etwa 200 Probanden prospektiv und randomisiert untersucht werden.

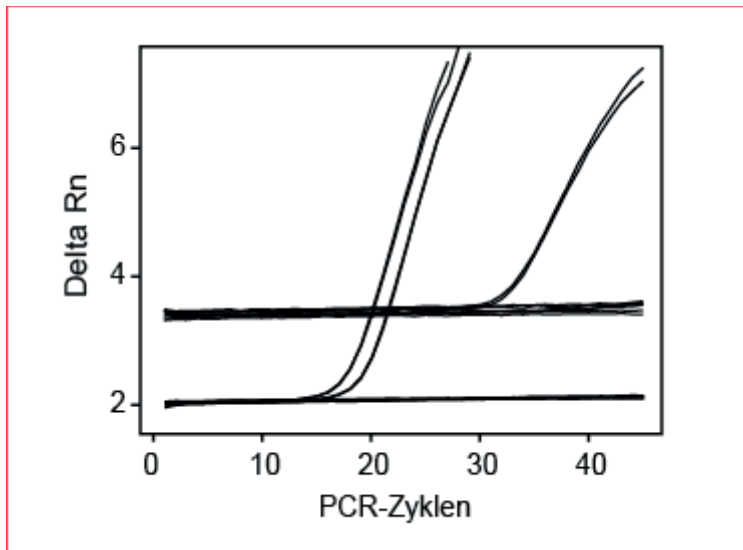
Neben der Verbesserung der bildgestützten Biopsieverfahren wird in diesem Projekt auch ein translationaler Ansatz verfolgt, der neuere Erkenntnisse zur Tumorbiologie des Prostatakarzinoms in die klinischen Entscheidungsprozesse einfließen lassen soll. In den letzten Jahren wurden neben genetischen im zunehmenden Maße epigenetische Alterationen im Prostatakarzinom identifiziert, die an Entstehung und Progression dieser Erkrankung in substantieller Weise beteiligt sein könnten und mit vergleichsweise hoher Häufigkeit in den Tumoren nachweisbar sind [4]. Durch die Publikation der genomweiten umfassenden Untersuchungen des amerikanischen TCGA Netzwerks für die wichtigsten humanen Karzinome stehen heute auch für das Prostatakarzinom eine große Zahl molekularer Daten zur Verfügung. Nach einer biometrischen Analyse und der Identifikation molekularer Kandidatenmarkersignaturen ist nun im Rahmen des translationalen Ansatzes vorgesehen, ihre diagnostische, prognostische und soweit möglich auch prädiktive Wertigkeit zu evaluieren. Eine besondere klinische Herausforderung besteht darin, eine etwaige Progressionstendenz eines Prostatakarzinoms möglichst frühzeitig ergänzend oder sogar unabhängig von histopathologischen Kriterien feststellen und für das Management der Krankheit nutzen zu können. Technisch basieren die Untersuchungen auf den quantitativen Nachweisen von Expressions- und DNA-Methylierungsalterationen die von uns bereits im Rahmen früherer Projekte für diagnostische, prognostische und prädiktive Fragestellungen im Zusammenhang mit dem Prostata - und Nierenzellkarzinom erfolgreich eingesetzt wurden [5-10]



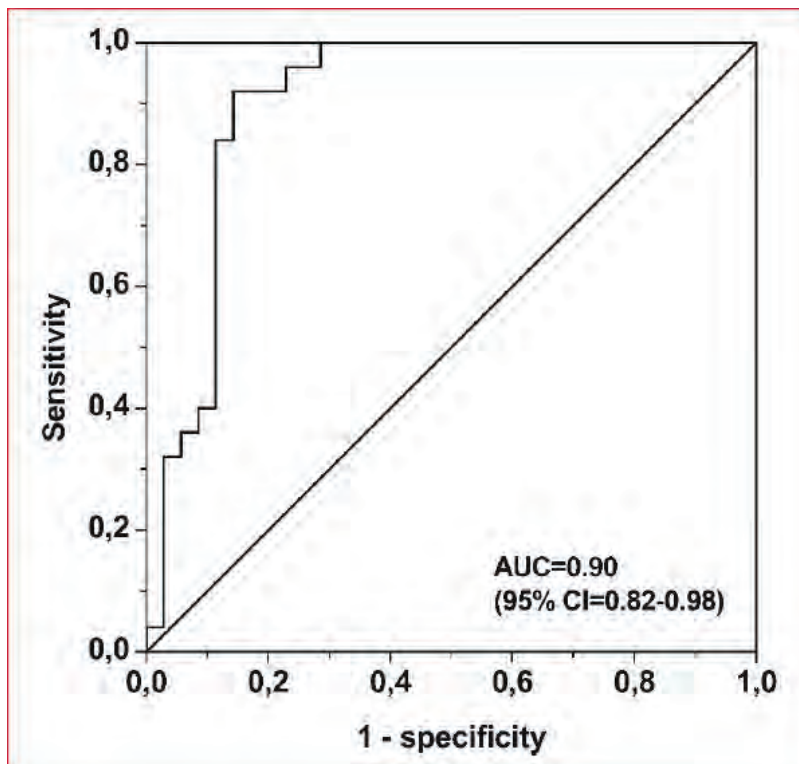
**Abb. 1:** Transversales T2 MRT Bild der Prostata mit koronarer (unten) und sagittaler (rechts) Rekonstruktion



**Abb. 2:** Transrektale MRT-Ultraschall Fusions Biopsie (weißer Schatten = Biospienadel, Schraffiertes Orange-farbiges Rechteck markiert die Region der Biopsie)



**Abb. 3:** Beispiel einer quantitativen methylspezifischen PCR (QMSP) Analyse. Obere Kurvenserie Probenmaterialien mit einer methylierungspositiven Probe (Duplikat). Untere Serie jeweils zwei Positiv- und Negativkontrollen



**Abb. 4:** Beispiel einer ROC-Analyse zur Evaluation der diagnostischen Effizienz eines Einzelmethylierungsmarkers zum Nachweis von Prostatakarzinomen aus der Waschflüssigkeit von Prostatabiopsaten.



## Publikationen

1. Rollig C, Nothacker M, Wockel A, Weinbrenner S, Wirth M, et al. (2010) Development of the interdisciplinary evidence-based s3 guideline for the diagnosis and treatment of prostate cancer: methodological challenges and solutions. *Onkologie* 33: 396-400.
2. Grabski B, Baeurle L, Loch A, Wefer B, Paul U, et al. (2011) Computerized transrectal ultrasound of the prostate in a multicenter setup (C-TRUS-MS): detection of cancer after multiple negative systematic random and in primary biopsies. *World journal of urology* 29: 573-579.
3. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, Hoogendoorn SP, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. (2012) Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *European urology* 62: 902-909.
4. Goering W, Kloth M, Schulz WA (2012) DNA methylation changes in prostate cancer. *Methods in molecular biology* 863: 47-66.
5. Peters I, Rehmet K, Wilke N, Kuczyk MA, Hennenlotter J, Eilers T, Machtens S, Jonas U, Serth J (2007) RASSF1A promoter methylation and expression analysis in normal and neoplastic kidney indicates a role in early tumorigenesis. *Molecular cancer* 6: 49.
6. Peters I, Vaske B, Albrecht K, Kuczyk MA, Jonas U, Serth J (2007) Adiposity and age are statistically related to enhanced RASSF1A tumor suppressor gene promoter methylation in normal autopsy kidney tissue. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16: 2526-2532.
7. Atschekzei F, Hennenlotter J, Janisch S, Grosshennig A, Trankenschuh W, Waalkes, S, Peters I, Dork T, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J (2012) SFRP1 CpG island methylation locus is associated with renal cell cancer susceptibility and disease recurrence. *Epigenetics: official journal of the DNA Methylation Society* 7.
8. Gebauer K, Peters I, Dubrowinskaja N, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Tezval H, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J (2013) Hsa-mir-124-3 CpG island methylation is associated with advanced tumours and disease recurrence of patients with clear cell renal cell carcinoma. *British journal of cancer* 108: 131-138.
9. Eilers T, Machtens S, Tezval H, Blaue C, Lichtinghagen R, Hagemann J, Jonas U, Serth J (2007) Prospective diagnostic efficiency of biopsy washing DNA GSTP1 island hypermethylation for detection of adenocarcinoma of the prostate. *The Prostate* 67(7):757-763.
10. Payne SR, Serth J, Schostak M, Kamradt J, Strauss A, Thelen P, Model F, Day JK, Liebenberg V, Morotti A (2009) DNA methylation biomarkers of prostate cancer: confirmation of candidates and evidence urine is the most sensitive body fluid for non-invasive detection. *The Prostate* 69(12):1257-1269.

■ Projektleitung: Peters, Inga (Dr. med.), Serth, Jürgen (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hüper, Katja (Dr. med.); Förderung: Stegmeier Stiftung

## Weitere Forschungsprojekte

**Risiko-adaptierte Prostatakarzinomfrüherkennung durch eine „Basis“ - PSA Bestimmung bei jungen Männern (Risk-adapted prostate cancer (PCa) early detection study based on a “baseline” PSA value in young men - a prospective multicenter randomized trial, PROBASE)**

■ Projektleitung: Imkamp, Florian Dr. (Studienzentrum Hannover); Kooperationspartner: Albers, Peter (Prof. Dr. med.), (Studienleitung Düsseldorf); Förderung: Deutsche Krebshilfe

**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 (Prof. Dr. med.), Ückert, Stefan (Prof. Dr. hum. biol.); Förderung: Forum Urodynamicum e.V.

**Detrusor underactivity: development of an algorithm for detection, diagnosis and assessment**

■ Projektleitung: Oelke, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Effekte pflanzlicher Sekundärmetabolite auf stromale Zellen der Übergangszone der Prostata**

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (Prof. Dr. hum. biol.); Förderung: Wirtschaft

**Charakterisierung von Rezeptorproteinen (alpha-Adreno-, Muskarin-, Prostaglandin- und Peptid-Rezeptoren) in der humanen Urethra**

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (Prof. Dr. hum. biol.); Förderung: August-Kürten-Stiftung

**Effekte des Angiogenese-Inhibitors Sunitinib (SUTENT®) auf die männliche Erektionsfunktion: Eine klinische Pilotstudie**

■ Projektleitung: Ückert, Stefan (Prof. Dr. hum. biol.); Förderung: Rudolf-Bartling-Stiftung

**Originalpublikationen**

Akhavan-Sigari R, Abili M, Rohde V, Tezval H. The influence of skull base chordoma on lower urinary tract symptoms. *Urology* 2014;83(4):756-761

Akhavan-Sigari R, Ostertag H, Rohde V, Tezval H. Connection between expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in skull base chordoma and lower urinary tract symptoms. *Int Urol Nephrol* 2014;46(11):2109-2116

Albrecht K, Kedia GT, Ückert S, Hagemeyer L, Kuczyk MA, Klintschar M. Induratio Penis Plastica und Vaginale Penetrationsfähigkeit im Kontext der Forensischen Begutachtung. *Georgian Med News* 2014;(234)(234):89-93

Bannowsky A, Schulze R, Ückert S, Jünemann KP. Die erektile Funktion zwei Jahre nach nerven-erhaltender radikaler Prostat-ektomie - Wie viel bringt die Rehabilitation mit täglichem, niedrig dosiertem Sildenafil (25 mg) zur Nacht wirklich? *J Urol Urogynäkol* 2014;21(3):16-21

Berges R, Höfner K, Gedamke M, Oelke M. Impact of desmopressin on nocturia due to nocturnal polyuria in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH). *World J Urol* 2014;32(5):1163-1170

Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, Schmid SC, Lorente D, Retz M, Merseburger AS, von Klot CA, Boegemann M, de Bono J. Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis. *Eur Urol* 2014;DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.028

Chun FK, Herrmann TR. Prostate imaging-the future is now: current concepts and future potentials. *World J Urol* 2014;32(4):843-845

Drake MJ, Chapple C, Sokol R, Oelke M, Traudtner K, Klaver M, Drogendijk T, Van Kerrebroeck P, on behalf of the NEPTUNE Study Group. Long-term Safety and Efficacy of Single-tablet Combinations of Solifenacin and Tamsulosin Oral Controlled Absorption System in Men with Storage and Voiding Lower Urinary Tract Symptoms: Results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II Open-label Extension. *Eur Urol* 2015;67(2):262-270

Dubrowskaja N, Gebauer K, Peters I, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Tezval H, Merseburger AS, Stenzl A, Grünwald V, Kuczyk MA, Serth J. Neurofilament Heavy polypeptide CpG island methylation associates with prognosis of renal cell carcinoma and prediction of antivasular endothelial growth factor therapy response. *Cancer Med* 2014;3(2):300-309

Eisenhardt A, Schneider T, Cruz F, Oelke M. Consistent and significant improvement of nighttime voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. *World J Urol* 2014;32(5):1119-1125

Frantzi M, Metzger J, Banks RE, Husi H, Klein J, Dakna M, Mullen W, Cartledge JJ, Schanstra JP, Brand K, Kuczyk MA, Mischak H, Vlahou A, Theodorescu D, Merseburger AS. Discovery and validation of urinary biomarkers for detection of renal cell carcinoma. *J Proteomics* 2014;98:44-58

Gacci M, Corona G, Vignozzi L, Salvi M, Serni S, De Nunzio C, Tubaro A, Oelke M, Carini M, Maggi M. Metabolic syndrome and benign prostatic enlargement: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2015;115(1):24-31

Gosalbez M, Hupe MC, Lokeshwar SD, Yates TJ, Shields J, Veerapen MK, Merseburger AS, Rosser CJ, Soloway MS, Lokeshwar VB. Differential expression of SDF-1 isoforms in bladder cancer. *J Urol* 2014;191(6):1899-1905

Imkamp F, Herrmann TR, Stolzenburg JU, Rassweiler J, Sulser T, Zimmermann U, Dziuba S, Kuczyk MA, Burchardt M. Development of urologic laparoscopy in Germany, Austria, and Switzerland: a survey among urologists. *World J Urol* 2014;32(6):1363-1374

Imkamp F, Tolkach Y, Wolters M, Jutzi S, Kramer M, Herrmann T. Initial experiences with the Hemopatch as a hemostatic agent in zero-ischemia partial nephrectomy. *World J Urol* 2014;DOI: 10.1007/s00345-014-1404-4

Ivanyi P, Fuehner T, Adam M, Eichelberg C, Herrmann E, Merseburger AS, Ganser A, Grünwald V. Interstitial lung disease during targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: a case series from three centres. *Med Oncol* 2014;31(9):147

- Kedia GT, Oelke M, Sonnenberg JE, Sohn M, Bannowsky A, Kuczyk MA, Ückert S. Phosphodiesterase isoenzymes in the human urethra: a molecular biology and functional study. *Eur J Pharmacol* 2014;741:330-335
- Kramer MW, Heinisch A, Wegener G, Abbas M, von Klot C, Peters I, Tezval H, Herrmann TR, Kuczyk MA, Merseburger AS. C-reaktives Protein vor radikaler Zystektomie: Präoperative Bestimmung von CRP. *Urologe A* 2014;53(2):222-227
- Merseburger AS, Scher HI, Bellmunt J, Miller K, Mulders PF, Stenzl A, Sternberg CN, Fizazi K, Hirmand M, Franks B, Haas GP, de Bono J, de Wit R. Enzalutamide in European and North American men participating in the AFFIRM trial. *BJU Int* 2015;115(1):41-49
- Oelke M, Berges R, Schläfke S, Burkart M. Fixed-dose combination PRO 160/120 of sabal and urtica extracts improves nocturia in men with LUTS suggestive of BPH: re-evaluation of four controlled clinical studies. *World J Urol* 2014;32(5):1149-1154
- Oelke M, Giuliano F, Baygani SK, Melby T, Sontag A. Treatment satisfaction with tadalafil or tamsulosin vs placebo in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH): results from a randomised, placebo-controlled study. *BJU Int* 2014;114(4):568-575
- Oelke M, Rademakers KL, van Koeveeringe GA. Detrusor contraction power parameters (BCI and W max) rise with increasing bladder outlet obstruction grade in men with lower urinary tract symptoms: results from a urodynamic database analysis. *World J Urol* 2014;32(5):1177-1183
- Oelke M, Roehrborn CG, D'Ancona C, Wilson TH, Castro R, Manyak M. Impact of dutasteride on nocturia in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): a pooled analysis of three phase III studies. *World J Urol* 2014;32(5):1141-1147
- Oelke M, Roehrborn CG, D'Ancona C, Wilson TH, Castro R, Manyak M. Nocturia improvement in the combination of Avodart((R)) and tamsulosin (CombAT) study. *World J Urol* 2014;32(5):1133-1140
- Oelke M, Shinghal R, Sontag A, Baygani SK, Donatucci CF. Time to onset of clinically meaningful improvement with tadalafil 5mg once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: analysis of data pooled from four pivotal, double-blind, placebo-controlled studies. *J Urol* 2014;DOI: 10.1016/j.juro.2014.11.094
- Oelke M, Weiss JP, Mamoulakis C, Cox D, Ruff D, Viktrup L. Effects of tadalafil on nighttime voiding (nocturia) in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: a post hoc analysis of pooled data from four randomized, placebo-controlled clinical studies. *World J Urol* 2014;32(5):1127-1132
- Oelke M, Wiese B, Berges R. Nocturia and its impact on health-related quality of life and health care seeking behaviour in German community-dwelling men aged 50 years or older. *World J Urol* 2014;32(5):1155-1162
- Peters I, Dubrowskaja N, Abbas M, Seidel C, Kogosov M, Scherer R, Gebauer K, Merseburger AS, Kuczyk MA, Grünwald V, Serth J. DNA methylation biomarkers predict progression-free and overall survival of metastatic renal cell cancer (mRCC) treated with anti-angiogenic therapies. *PLoS One* 2014;9(3):e91440
- Peters I, Dubrowskaja N, Kogosov M, Abbas M, Hennenlotter J, von Klot C, Merseburger AS, Stenzl A, Scherer R, Kuczyk MA, Serth J. Decreased GATA5 mRNA expression associates with CpG island methylation and shortened recurrence-free survival in clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:101-2407-14-101
- Peters I, Dubrowskaja N, Tezval H, Kramer MW, von Klot CA, Hennenlotter J, Stenzl A, Scherer R, Kuczyk MA, Serth J. Decreased mRNA expression of GATA1 and GATA2 is associated with tumor aggressiveness and poor outcome in clear cell renal cell carcinoma. *Target Oncol* 2014;DOI: 10.1007/s11523-014-0335-8
- Peters I, Gebauer K, Dubrowskaja N, Atschekzei F, Kramer MW, Hennenlotter J, Tezval H, Abbas M, Scherer R, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. GATA5 CpG island hypermethylation is an independent predictor for poor clinical outcome in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2014;31(4):1523-1530
- Roehrborn CG, Chapple C, Oelke M, Cox D, Esler A, Viktrup L. Effects of tadalafil once daily on maximum urinary flow rate in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014;191(4):1045-1050
- Schmid SC, Geith A, Böker A, Tauber R, Seitz AK, Kuczyk M, von Klot C, Gschwend JE, Merseburger AS, Retz M. Enzalutamide after docetaxel and abiraterone therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther* 2014;31(2):234-241
- Schulze M, Stiegler H, Thielecke C, Colling C, Merseburger AS. Querschnittsanalyse zur Routinebehandlung von Prostatakrebspatienten: CAPRIS - ein Versorgungsforschungsprojekt des IQUO. *Urologe A* 2014;53(6):865-870
- Springer C, Greco F, Autorino R, Rha KH, Derweesh I, Cindolo L, Richstone L, Herrmann TR, Liatsikos E, Sun Y, Fanizza C, Nagele U, Stolzenburg JU, Rais-Bahrami S, Liss MA, Schips L, Kassab A, Wang L, Kallidonis P, Wu Z, Young ST, Altieri VM, Haber GP, Fornara P, Kaouk JH. Analysis of oncological outcomes and renal function after laparoendoscopic single-site (LESS) partial nephrectomy: a multi-institutional outcome analysis. *BJU Int* 2014;113(2):266-274
- Steffens S, Schrader AJ, Lehmann R, Eggers H, Ising S, Pfister D, Riechert-Muhe N, Leitenberger A, Heidenreich A, Thon W, Merseburger AS, Kuczyk MA. Blickdiagnose bei der transurethralen Resektion von Harnblasentumoren: Macht oder Mythos? *Urologe A* 2014;53(11):1639-1643
- Ückert S, Bannowsky A, Albrecht K, Kuczyk MA. Melanocortin receptor agonists in the treatment of male and female sexual dysfunctions: results from basic research and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23(11):1477-1483
- Ückert S, Sonnenberg JE, Albrecht K, Kuczyk MA, Hedlund P. Expression and distribution of the transient receptor potential

cationic channel ankyrin 1 (TRPA1) in the human vagina. *Int J Impot Res* 2015;27(1):16-19

von Klot CA, Kramer MW, Böker A, Herrmann TR, Peters I, Kuczyk MA, Ligges U, Gschwend JE, Retz M, Schmid SC, Stenzl A, Schwentner C, Todenhöfer T, Stöckle M, Ohlmann CH, Azone I, Mager R, Bartsch G, Haferkamp A, Heidenreich A, Piper C, Merseburger AS. Is there an anti-androgen withdrawal syndrome for enzalutamide? *World J Urol* 2014;32(5):1171-1176

von Klot CA, Kramer MW, Peters I, Hennenlotter J, Abbas M, Scherrer R, Herrmann TR, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J, Merseburger AS. Galectin-1 and Galectin-3 mRNA expression in renal cell carcinoma. *BMC Clin Pathol* 2014;14:15

Wagg A, Darekar A, Arumi D, Khullar V, Oelke M. Factors associated with dose escalation of fesoterodine for treatment of overactive bladder in people >65 years of age: A post hoc analysis of data from the SOFIA study. *Neurourol Urodyn* 2014;DOI: 10.1002/nau.22603

Wolters M, Imkamp F, Wohlatz L, Jutzi S, von Klot CA, Kuczyk MA, Merseburger AS, Walcher U, Nagele U, Herrmann TR. Laparoendoscopic partial nephrectomy in single-incision triangulated umbilical surgery (SITUS) technique: Early experience. *World J Urol* 2015;33(3):403-412

## Übersichtsarbeiten

Gacci M, Carini M, Salvi M, Sebastianelli A, Vignozzi L, Corona G, Maggi M, McVary KT, Kaplan SA, Oelke M, Serni S. Management of benign prostatic hyperplasia: role of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Drugs Aging* 2014;31(6):425-439

Gacci M, Novara G, De Nunzio C, Tubaro A, Schiavina R, Brunocilla E, Sebastianelli A, Salvi M, Oelke M, Gravas S, Carini M, Serni S. Tolerodine extended release in the treatment of male oab/storage luts: a systematic review. *BMC Urol* 2014;14:84

Kramer MW, Abdelkawi IF, Wolters M, Bach T, Gross AJ, Nagele U, Conort P, Merseburger AS, Kuczyk MA, Herrmann TR. Current evidence for transurethral en bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2014;23(4):206-213

Oelke M, Adler E, Marschall-Kehrel D, Herrmann TR, Berges R. Nocturia: state of the art and critical analysis of current assessment and treatment strategies. *World J Urol* 2014;32(5):1109-1117

Oelke M, Gericke A, Michel MC. Cardiovascular and ocular safety of alpha1-adrenoceptor antagonists in the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13(9):1187-1197

## Abstracts

2014 wurden 25 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Atschekzei, Faranaz (Dr. rer. nat.): Einfluss des Alters und epidemiologischer Risikofaktoren auf die genspezifische Methylierung in der Niere und Assoziation mit dem Tumorrisiko.

Blasig, Hanna (Dr. med.): Die Rolle von Caveolin-1 als Prognosemarker beim klarzelligen Nierenzellkarzinom.

Lehmann, Rieke (Dr. med.): Blickdiagnose bei der transurethralen Resektion der Harnblase Macht oder Mythos.

Stein, Barbara (Dr. med. dent.): Die Rolle des C-reaktiven Proteins als prognostischem Marker bei Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts.

Wedemeyer, Carsten Andreas (Dr. med.): Charakterisierung der Proteinexpression des corticotropin-releasing hormone-binding protein (CRHBP) in normalem und maligne verändertem Nierengewebe.

Wilken, Mirja (Dr. med.): In vitro und In vivo Untersuchungen zur Bedeutung von Histamin und beta beta]-Endorphin in der Kontrolle des humanen Corpus cavernosum penis.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kuczyk, Markus A. (Prof. Dr. med.): Board Member der European Society for Oncological Urology (Gründungsmitgliederschaft); Mitgliedschaften in den Leitlinienkommissionen der „European Urological Association“ (EAU) für das Nierenzell- und muskelinvasive Harnblasenkarzinom; Internationale Arbeitsgemeinschaft „Innovators in Urology“; Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU); Deutsche Krebsgesellschaft; Organgruppe Hodentumoren der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO); Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Hodentumoren (AUO + AIO); Vorstandsmitglied des Tumorzentrums der MHH (- 2002); Stv. Vorstandsmitglied des Tumorzentrums der Eberhard - Karls - Universität Tübingen (bis 2005); European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG); „Astra Zeneca“ - Advisory Board Prostatakarzinom; Guideline - Gruppe „Nierenzellkarzinom“ der European Association of Urology (EAU); Guideline - Gruppe „Muskelinvasives Harnblasenkarzinom“ der European Association of Urology (EAU); Incontinence Society (ICS); Gasteditor: Urologe A, World Journal of Urology; Reviewertätigkeiten: British Journal of Cancer, International Journal of Cancer, European Urology, World Journal of Urology, Pathobiology, British Journal of Urology, Urology, Lancet Oncology, Journal of Urology, Journal of Urology Histology and Histopathology; Tätigkeit als Gutachter: Dr. Mildred Scheel Stiftung; Programm - Gutachter European Association of Urology (EAU) und Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Oelke, Matthias (Prof. Dr. med.): Mitglied der folgenden Arbeitsgruppen; Leitliniengruppe Male LUTS der EAU; Arbeitskreis BPH der DGU; Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau der DGU Tätigkeiten in Editorial Boards von Fachzeitschriften; World Journal of Urology (World J Urol); International Brazilian Journal of Urology (Int Braz J Urol); Urologia Essencial; UroVirt (www.urovirt.org.br)

Merseburger, Axel S. (Prof. Dr. med.): 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 Forschungs-

verbund Harnblasenkarzinom e.V.; Associate Editor World Journal of Urology; Editorial Board Rare Tumors; Editorial Board Annals of Urology; Editorial Board World Journal of Clinical Urology; Editorial Board Advances in Urology; Editorial Board ISRN Minimally Invasive Surgery Faculty Oncoforum; Vorstandsmitglied Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie(AUO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) der Sektion B, Deutsche Krebsgesellschaft; Reviewertätigkeiten: British Journal of Cancer, European Urology, World Journal of Urology, British Journal of Urology, Urology, Journal of Urology, Histology and Histopathology; Tätigkeit als Programm - Gutachter Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU); German Working Group Kastrationsresistentes Prostatakarzinom e.V. (GWG-CRPC) Gründungsmitglied und Schriftführer seit 01/2013 Ausbildungsakademie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) Direktoriumsmitglied und Koordinator des „Uro-Curriculum“ seit 03/2013 Editor in Chief, Journal of Clinical Urology and Urologic Technologies Herrmann, Thomas R.W. (PD Dr.med.) Mitglied des Arbeitskreises Endourologie der DGU Kassenwart, Arbeitskreises Endourologie der DGU Editorial Board member Biomed Research Urology (BMC Urology), IF 2.8 Section Editor Urology, SpringerPlus, Open Access Journal Mitgliedschaft in medizinischen Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Urologie

(DGU) Arbeitskreis Endourologie, Laparoskopie und Robotische Chirurgie der DGU Endourological Society European Association of Urology (EAU) Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie e.V. (AUO) Urothelium Study Group Indian German Urological Research Society (IGURS) European Society of Uro-Technology E.S.U.T Arbeitskreis Endourologie der DGU Publikatorische Tätigkeit Associate Editor World Journal of Urology (World J Urol) Section Editor Urology Collection, SpringerPlus (SpringerPlus) Editorial Board member Biomed Research Urology (BMC Urology), IF 2.8 Editorial Board Member World Journal of Clinical Urology (WJCU) Editorial Board Member Scientific Research Publishing of Urology (SRPJU) Gutachtertätigkeit (Reviewer): Journal of Urology Nature Reviews in Urology Nature Reviews in Urology Urology World Journal of Urology BMC Urology International Brazilian Journal of Urology Prostate Cancer & Prostate Diseases Asian Journal of Andrology Der Urologe.

Tezval, Hossein (PD Dr. med.): Editorial Board Tätigkeit für ISRN Urology.

Peters, Inga (Dr. med.): Reviewertätigkeit: PLOS One BMC Cancer.

## Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Jürgen Klempnauer

Tel.: 0511/532-6534 • E-Mail: klempnauer.juergen@mh-hannover.de • www.mh-ahnover.de/ach.html

■ Keywords: Transplantations-Immunologie, Infektiologie, cellulaere Immunologie

### Forschungsprofil

Der Haupt-Forschungsschwerpunkt der Klinik liegt im transplantationsimmunologischen Bereich. Bearbeitet werden hierbei Fragestellungen zur Toleranzinduktion und Bedeutung regulatorischer Zellen nach Organtransplantation solider Organe. Diese Untersuchungen werden sowohl an transplantierten Patienten als auch in verschiedenen Kleintiermodellen durchgeführt. Hiermit verbunden sind immungenetische Untersuchungen der Versuchstier-spezies Ratte, die in der experimentellen Transplantationsforschung neben der Maus eine besondere Rolle spielt.

Ein weiteres Forschungsgebiet der Abteilung stellen Untersuchungen zur Immunologie, Physiologie und Infektsicherheit nach diskordanter Xenotransplantation dar. Diese durch die DFG geförderten Arbeiten (Transregio-Sonderforschungsbereich 127) werden mittels geeigneter *in vitro*, *ex-vivo* und *in-vivo* Experimenten durchgeführt.

Ein dritter Forschungsschwerpunkt der Klinik liegt in der Erforschung neuer Strategien zur Behandlung von primären und sekundären Lebertumoren. Ziel ist es hierbei einerseits, molekulare Therapiekonzepte zur verbesserten Behandlung primärer und sekundärer Malignome der Leber auf der Basis einer Hemmung von Regulatorgenen zu entwickeln. Hierzu laufen aktuell translationale Untersuchungen in enger Kooperation mit der Grundlagenforschung. Andererseits werden in einer eigenen Arbeitsgruppe umfangreiche *in vitro* Untersuchungen zur Bedeutung von natürlichen Killerzellen für die Tumorabwehr durchgeführt.

Klinische Forschungsschwerpunkte liegen in der Durchführung von Zulassungsstudien zur Erprobung neuer Immunsuppressiva und Antiinfektiva.

### Forschungsprojekte

#### **Ex-vivo Untersuchungen zur Immunologie der diskordanten Xenotransplantation porciner Nieren**

Eine lebensrettende Organtransplantation ist für viele Patienten mit akutem oder chronischem Organversagen die einzige Möglichkeit auf eine Heilung. Aufgrund eines Mangels an Spenderorganen versterben viele Patienten auf der Warteliste für eine Transplantation. Eine mögliche Lösung könnte die Schwein-zu-Mensch Xenotransplantation sein. Diese hätte den Vorteil der unbegrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen. Um eine erfolgreiche Xenotransplantation klinisch realisieren zu können, müssen zunächst die auftretenden Abstoßungsvorgänge überwunden werden(1). Die erste Hürde ist die hyperakute Abstoßung, die innerhalb weniger Stunden nach der Transplantation auftritt und durch präformierte xenoreaktive Antikörper bedingt ist und zu einer Komplement-vermittelten Zerstörung des Transplantats führt. Der nächste auftretende Abstoßungsvorgang ist die akut vaskuläre Abstoßung, die durch induzierte Antikörper ausgelöst wird und mit Endothelschaden im Transplantat, einer systemischen Gerinnungsstörung sowie Inflammation einhergeht. Diese Abstoßung führt letztendlich zu einem Versagen des Transplantats und zum Tod des Empfängers. Die nach Xenotransplantation auftretende xenogene Gerinnungsstörung und die Inflammation sind eigenständige Pathologien, die auch ohne Abstoßung ablaufen können und ebenfalls mit dem Verlust des Transplantats und dem Tod des Empfängers einhergehen.

Die hyperakute Abstoßung kann durch Einsatz von Komplementregulatoren überwunden werden. Diese werden entweder exogen zugeführt als Medikament oder transgen auf dem Transplantat exprimiert. Das verbleibende Problem

der akut vaskulären Abstoßung und der Gerinnungsstörung sowie der Inflammation ist Gegenstand des Projekts C6 im Rahmen des Transregio SFB TRR 127 Xenotransplantation. Um diese Pathologien gezielt untersuchen zu können, hat unsere Arbeitsgruppe ein ex-vivo Perfusionsmodell entwickelt, bei dem Schweinenieren mit menschlichem Blut perfundiert werden. Die auftretenden Abstoßungsvorgänge und die Gerinnungsstörung werden durch Blutuntersuchungen (Gerinnungsfaktoren, Thrombocyten, Antikörper, Komplement, Zytokine) während der Perfusion sowie durch die Untersuchung des Organs nach der Perfusion mittels PCR und (Immun-)histologie quantifiziert.

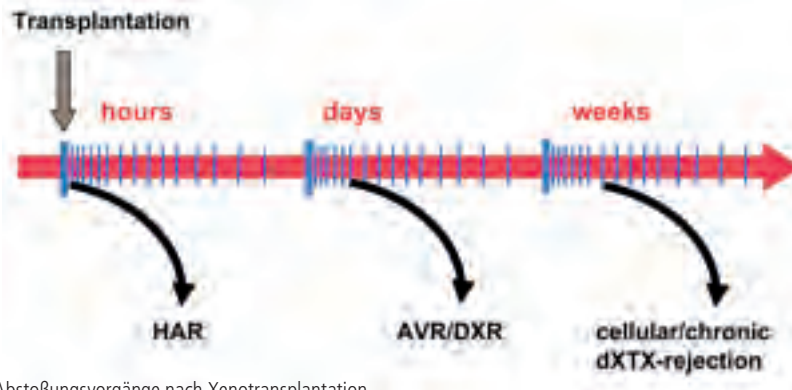


Abb. 1: Abstoßungsvorgänge nach Xenotransplantation

Durch dieses Perfusionsmodell konnte die nach dem Kontakt der Schweineniere mit humanem Blut auftretende xenogene Gerinnungsstörung im Modell abgebildet und charakterisiert werden (2). Die xenogene Gerinnungsstörung ist gekennzeichnet durch einen Anstieg des renovaskulären Widerstands sowie der Gerinnungsparameter D Dimere und Thrombin-Antithrombin Komplexe, während die Gerinnungsfaktoren Fibrinogen und Antithrombin verbraucht werden. Die histologische Untersuchung der perfundierten Nieren zeigte mikrovaskulären Thrombosen.

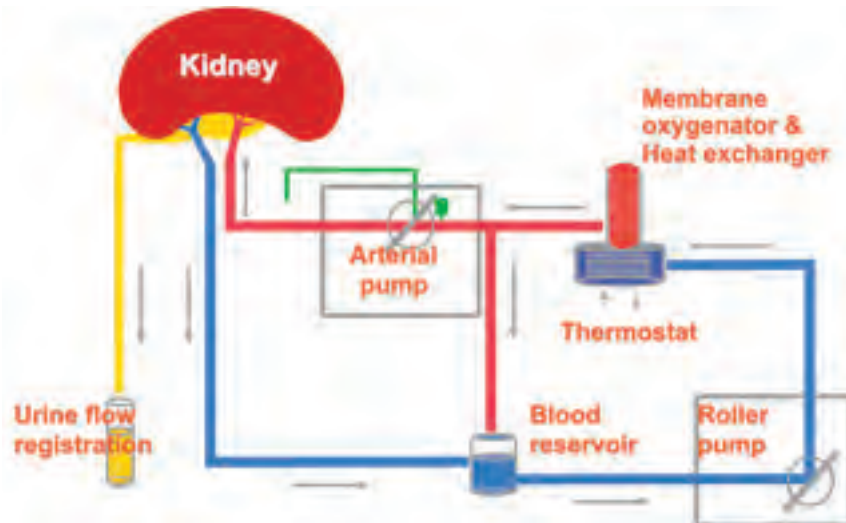


Abb. 2: Ex-vivo Perfusionsmodell

In weiteren Untersuchungen konnte das Auftreten der xenogenen Gerinnungsstörung durch den Einsatz des Gerinnungsinhibitors aktiviertes Protein C (2) und von rekombinantem humanen Antithrombin (3) im Perfusionsmodell verhindert werden. Eine pharmakologische Therapie kommt für eine dauerhafte Behandlung bzw. zur Prophylaxe der xenogenen Gerinnungsstörung nicht in Betracht. Daher wurden im Friedrich-Löffler-Institut in Mariensee transgene Schweine entwickelt, die humane Gerinnungsregulatoren (4) oder transplantatprotektive Faktoren (5) enthalten, und zu einer Verminderung der Abstoßungsvorgänge führen. Die Charakterisierung der nach Xenotransplantation auftretenden Inflammation und die Prophylaxe der Inflammation bzw. deren Behandlung ist das zukünftige Ziel unserer Forschungen.

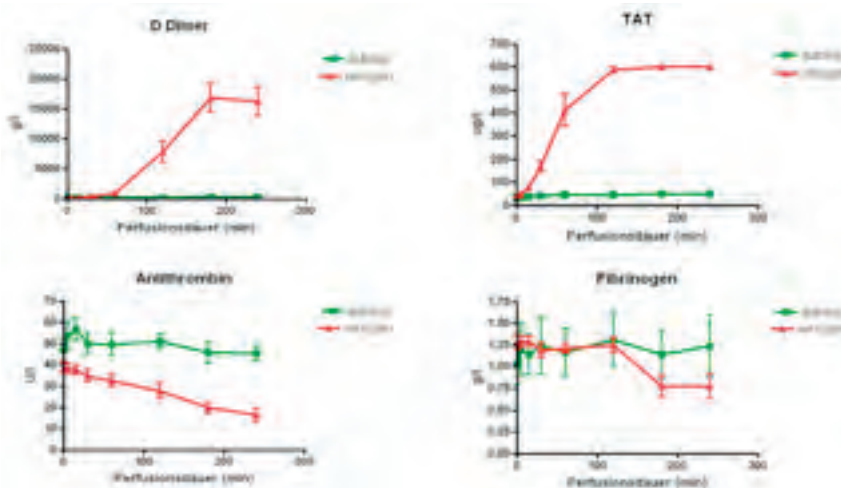


Abb. 3: Analyse der Gerinnungsparameter während der Perfusion

1. Xeno-kidney transplantation: from idea to reality. Ramackers W, Klose J, Winkler M. *Transplant Proc.* 2012 Jul-Aug;44(6):1773-5.
2. Effects of pharmacological intervention on coagulopathy and organ function in xenoperfused kidneys. Ramackers W, Friedrich L, Tiede A, Bergmann S, Schuettler W, Schuerholz T, Mengel M, Goudeva L, Ganser A, Klempnauer J, Piepenbrock S, Winkler M. *Xenotransplantation.* 2008 Feb;15(1):46-55.
3. Recombinant human antithrombin prevents xenogenic activation of hemostasis in a model of pig-to-human kidney transplantation. Ramackers W, Friedrich L, Klose J, Vondran F, Bergmann S, Schüttler W, Johanning K, Werwitzke S, Trummer A, Bröcker V, Klempnauer J, Winkler M, Tiede A. *Xenotransplantation.* 2014 Jul-Aug;21(4):367-75.
4. Pigs transgenic for human thrombomodulin have elevated production of activated protein C. Petersen B, Ramackers W, Tiede A, Lucas-Hahn A, Herrmann D, Barg-Kues B, Schuettler W, Friedrich L, Schwinger R, Winkler M, Niemann H. *Xenotransplantation.* 2009 Nov-Dec;16(6):486-95.
5. Transgenic expression of human heme oxygenase-1 in pigs confers resistance against xenograft rejection during ex vivo perfusion of porcine kidneys. Petersen B, Ramackers W, Lucas-Hahn A, Lemme E, Hassel P, Queisser AL, Herrmann D, Barg-Kues B, Carnwath JW, Klose J, Tiede A, Friedrich L, Baars W, Schwinger R, Winkler M, Niemann H. *Xenotransplantation.* 2011 Nov-Dec;18(6):355-68.

■ Projektleitung: Winkler, Michael (Prof. Dr. med.), Ramackers, Wolf (Dr. med.); Förderung: DFG-Transregio-SFB 127

## Weitere Forschungsprojekte

### Role of regulatory T cells in the development of donor-specific adaptation after clinical organ transplantation

■ Projektleitung: Schwinger, R., Klempnauer, J.; Förderung: DFG, SFB 738, Teilprojekt B1



### Genetic control of xenogeneic immune responses

■ Projektleitung: Schwinzer, R.; Förderung: DFG, SFB-Transregio 127, Teilprojekt A1.

### Reduction of graft antigenicity by perfusion-mediated targeting of antigen presenting cells

■ Projektleitung: Pokoyski, C., Schwinzer, R.; Förderung: BMBF, IFB-Tx II, Teilprojekt OPEX-1.

### Prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III Studie zur schnellen Identifizierung risikoarmer Patienten nach chirurgischer Leberteilresektion durch Anwendung des LiMAX-Tests™

■ Projektleitung: Bektas, Hüseyin (Prof.); Förderung: Humedics GmbH, Berlin

### A Phase 3b, Randomized, Single-Blind, Controlled, Comparative Efficacy and Safety Study of Topical Fibrocap™ (Raplixa™) and Tachosil® in Surgical Hemostasis during Hepatic Resection

■ Projektleitung: Bektas, Hüseyin (Prof.); Förderung: ProFibrix, Leiden, The Netherlands

### Primary Human Hepatocyte Core Facility, TTU Hepatitis

■ Projektleitung: Vondran, F. (Dr. med.), Bock, M. (Dr. rer. nat.), Gastroenterologie; Kooperationspartner: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF); Förderung: BMBF

### Adjuvante Hepatozytentransplantation nach erweiterter Leberresektion - Etablierung eines prä-klinischen Tiermodells im Schwein

■ Projektleitung: Vondran, F. (Dr. med.); Förderung: FuLAC / Curatis Pharma

### Originalpublikationen

Alten TA, Negm AA, Voigtländer T, Jaeckel E, Lehner F, Brauner C, Wedemeyer H, Manns MP, Lankisch TO. Safety and performance of liver biopsies in liver transplant recipients. *Clin Transplant* 2014;28(5):585-589

Alter M, Satzger I, Schrem H, Kaltenborn A, Kapp A, Gutzmer R. Non-melanoma skin cancer is reduced after switch of immunosuppression to mTOR-inhibitors in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12(6):480-488

Bektas H, Nadalin S, Szabo I, Ploder B, Sharkhawy M, Schmidt J. Hemostatic efficacy of latest-generation fibrin sealant after hepatic resection: a randomized controlled clinical study. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399(7):837-847

Bektas H, Yeyrek C, Kleine M, Vondran FW, Timrott K, Schweitzer N, Vogel A, Jager MD, Schrem H, Klempnauer J, Kousoulas L. Surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe: a single center experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22(2):131-137

Bernhardt M, Pflugrad H, Goldbecker A, Barg-Hock H, Knitsch W, Klempnauer J, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K, Tryc AB. Central Nervous System Complications After Liver Transplantation: Common but Mostly Transient Phenomena. *Liver Transpl* 2015;21(2):224-232

Brauner C, Lankisch TO, Fytilli P, Jaroszewicz J, Lehner F, Barg-Hock H, Klempnauer J, Jaeckel E, Manns MP, Wedemeyer H, Negm AA. Clinical value and safety of liver biopsies in patients transplanted for hepatitis C virus-related end-stage liver disease. *Transpl Infect Dis* 2014;16(6):958-967

Breunig C, Mueller BJ, Umansky L, Wahl K, Hoffmann K, Lehner F, Manns MP, Bantel H, Falk CS. BRAF and MEK inhibitors differentially regulate cell fate and microenvironment in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(9):2410-2423

Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, Wüthrich RP, Mühlfeld A, Heller K, Porstner M, Veit J, Paulus E, Witzke O, on behalf of the ZEUS Study Investigators. Five-Year Outcomes in Kidney Transplant Patients Converted From Cyclosporine to Everolimus: The Randomized ZEUS Study. *Am J Transplant* 2015;15(1):119-128

Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahmann F, Pohlmann S, Vondran FW, David S, Manns MP, Ciesek S, von Hahn T. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(8):2123-2131

Goldschmidt I, Migal K, Rückert N, van Dick R, Pfister ED, Becker T, Richter N, Lehner F, Baumann U. Personal decision-making processes for living related liver transplantation in children. *Liver Transpl* 2015;21(2):195-203

Gong X, Gao Y, Guo G, Vondran FW, Schwartlander R, Efimova E, Pless G, Sauera IM, Neuhaus P. Effect of matrine on primary human hepatocytes in vitro. *Cytotechnology* 2015;67(2):255-265

Grannas G, Schrem H, Klempnauer J, Lehner F. Ten years experience with belatacept-based immunosuppression after kidney transplantation. *J Clin Med Res* 2014;6(2):98-110

Gronert Alvarez A, Fytilli P, Suneetha P, Kraft AR, Brauner C, Schluë J, Krech T, Lehner F, Meyer-Heithuis C, Jackel E, Klempnauer J,

- Manns MM, Cornberg M, Wedemeyer H. Comprehensive phenotyping of regulatory T cells after liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21(3):381-395
- Jäger MD, Emmanouilidis N, Jackobs S, Kespohl H, Hett J, Musatkin D, Tränkenschuh W, Schrem H, Klempnauer J, Scheumann GF. Presence of small parathyroid glands in renal transplant patients supports less-than-total parathyroidectomy to treat hypercalcemic hyperparathyroidism. *Surgery* 2014;155(1):22-32
- Jörns A, Akin M, Arndt T, Terbish T, Zu Vilsendorf AM, Wedekind D, Hedrich HJ, Lenzen S. Anti-TCR therapy combined with fingolimod for reversal of diabetic hyperglycemia by beta cell regeneration in the LEW.1AR1-iddm rat model of type 1 diabetes. *J Mol Med (Berl)* 2014;92(7):743-755
- Kaltenborn A, Gwiasda J, Amelung V, Krauth C, Lehner F, Braun F, Klempnauer J, Reichert B, Schrem H. Comparable outcome of liver transplantation with Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate vs. University of Wisconsin preservation solution: a retrospective observational double-center trial. *BMC Gastroenterol* 2014;14:169-230X-14-169
- Kleine M, Riemer M, Krech T, DeTemple D, Jäger MD, Lehner F, Manns MP, Klempnauer J, Borlak J, Bektas H, Vondran FW. Explanted diseased livers - a possible source of metabolic competent primary human hepatocytes. *PLoS One* 2014;9(7):e101386
- Kleine M, Worbs T, Schrem H, Vondran FW, Kaltenborn A, Klempnauer J, Förster R, Josenhans C, Suerbaum S, Bektas H. *Helicobacter hepaticus* induces an inflammatory response in primary human hepatocytes. *PLoS One* 2014;9(6):e99713
- Klose J, Klose MA, Metz C, Lehner F, Manns MP, Klempnauer J, Hoppe N, Schrem H, Kaltenborn A. Outcome stagnation of liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Model for End-Stage Liver Disease era. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399(8):1021-1029
- Klose J, Stankov MV, Kleine M, Ramackers W, Panayotova-Dimitrova D, Jäger MD, Klempnauer J, Winkler M, Bektas H, Behrens GM, Vondran FW. Inhibition of autophagic flux by salinomycin results in anti-cancer effect in hepatocellular carcinoma cells. *PLoS One* 2014;9(5):e95970
- Lehner F, Budde K, Zeier M, Wüthrich RP, Reinke P, Eisenberger U, Mühlfeld A, Arns W, Stahl R, Heller K, Witzke O, Wolters HH, Suwelack B, Klehr HU, Stangl M, Hauser IA, Nadalin S, Porstner M, May C, Paulus EM, Sommerer C, the ZEUS Study Investigators. Efficacy and safety of conversion from cyclosporine to everolimus in living-donor kidney transplant recipients: an analysis from the ZEUS study. *Transpl Int* 2014;27(11):1192-1204
- Noyan F, Lieke T, Taubert R, Sievers M, Dywicki J, Hapke M, Falk CS, Manns MP, Jaeckel E, Hardtke-Wolenski M. Naive tumour-specific CD4+ T cells were efficiently primed in acute lyM.P.H.oblastic leukaemia. *Scand J Immunol* 2014;80(3):161-168
- Pflugrad H, Bronzlik P, Raab P, Tryc AB, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg CP, Ding X, Lanfermann H, Weissenborn K. Cerebral white matter lesions in patients with liver cirrhosis - causative for hepatic encephalopathy or bystanders? *Liver Int* 2014;DOI: 10.1111/liv.12771
- Pflege-Fleck A, Lieke T, Römermann D, Düvel H, Hundrieser J, Buermann A, Kraus L, Klempnauer J, Schwitzer R. Pig to rat cell transplantation: reduced cellular and antibody responses to xenografts overexpressing PD-L1. *Xenotransplantation* 2014;21(6):533-542
- Ramackers W, Friedrich L, Klose J, Vondran F, Bergmann S, Schüttler W, Johanning K, Werwitzke S, Trummer A, Bröcker V, Klempnauer J, Winkler M, Tiede A. Recombinant human antithrombin prevents xenogenic activation of hemostasis in a model of pig-to-human kidney transplantation. *Xenotransplantation* 2014;21(4):367-375
- Ramackers W, Klose J, Vondran FW, Schrem H, Kaltenborn A, Klempnauer J, Kleine M. Species-specific regulation of fibrinogen synthesis with implications for porcine hepatocyte xenotransplantation. *Xenotransplantation* 2014;21(5):444-453
- Reichert B, Niemann H, Chavakis T, Denner J, Jaeckel E, Ludwig B, Marckmann G, Schnieke A, Schwitzer R, Seissler J, Tonjes RR, Klymiuk N, Wolf E, Bornstein SR. Xenotransplantation of Porcine Islet Cells as a Potential Option for the Treatment of Type 1 Diabetes in the Future. *Horm Metab Res* 2015;47(1):31-35
- Reichert B, Kaltenborn A, Becker T, Schiffer M, Klempnauer J, Schrem H. Massive blood transfusion after the first cut in liver transplantation predicts renal outcome and survival. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399(4):429-440
- Riedel G, Rüdric U, Fekete-Drimusz N, Manns MP, Vondran FW, Bock M. An extended DeltaCT-method facilitating normalisation with multiple reference genes suited for quantitative RT-PCR analyses of human hepatocyte-like cells. *PLoS One* 2014;9(3):e93031
- Ringe KI, Meyer S, Ringe BP, Winkler M, Wacker F, Raatschen HJ. Value of oral effervescent powder administration for multidetector CT evaluation of esophageal cancer. *Eur J Radiol* 2015;84(2):215-220
- Schrem H, Kleine M, Lankisch TO, Kaltenborn A, Kousoulas L, Zachau L, Lehner F, Klempnauer J. Long-term results after adult ex situ split liver transplantation since its introduction in 1987. *World J Surg* 2014;38(7):1795-1806
- Schrem H, Platsakis AL, Kaltenborn A, Koch A, Metz C, Barthold M, Krauth C, Amelung V, Braun F, Becker T, Klempnauer J, Reichert B. Value and limitations of the BAR-score for donor allocation in liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399(8):1011-1019
- Seibert FS, Steltzer J, Mellili E, Grannas G, Pagonas N, Bauer F, Zidek W, Grinyo J, Westhoff TH. Differential impact of belatacept and cyclosporine A on central aortic blood pressure and arterial stiffness after renal transplantation. *Clin Transplant* 2014;28(9):1004-1009
- Sterneck M, Kaiser GM, Heyne N, Richter N, Rauchfuss F, Pascher A, Schemmer P, Fischer L, Klein CG, Nadalin S, Lehner F, Settmacher U, Neuhaus P, Gotthardt D, Loss M, Ladenburger S, Paulus EM, Mertens M, Schlitt HJ. Everolimus and early calcineurin inhibitor withdrawal: 3-year results from a randomized trial in liver trans-

plantation. Am J Transplant 2014;14(3):701-710

Timrott K, Vondran FW, Kleine M, Warnecke G, Haverich A, Lehner F, Klempnauer J. The impact of abdominal complications on the outcome after thoracic transplantation-a single center experience. Langenbecks Arch Surg 2014;399(6):789-793

Tryc AB, Pflugrad H, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K. New-onset cognitive dysfunction impairs the quality of life in patients after liver transplantation. Liver Transpl 2014;20(7):807-814

Tsikas D, Frölich JC, Klempnauer J, Becker T. Nitrosative stress does not change during orthotopic liver transplantation. Liver Transpl 2014;20(6):744-745

Vondran FW, Timrott K, Kollrich S, Steinhoff AK, Kaltenborn A, Schrem H, Klempnauer J, Lehner F, Schwinzer R. Pre-transplant immune state defined by serum markers and alloreactivity predicts acute rejection after living donor kidney transplantation. Clin Transplant 2014;28(9):968-979

### Abstracts

2014 wurden 50 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Kurok, Marlene (Dr. med.): Inzidenz und Langzeitrisiko für de novo Malignome nach Lebertransplantation mit Implikationen für Prävention und Detektion.

## Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Alexander Kapp

Tel.: 0511/532-7654 • E-Mail: [derma@mh-hannover.de](mailto:derma@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/dermatologie.html](http://www.mh-hannover.de/dermatologie.html)

■ Keywords: Dermatologie, Allergologie, Dermatoonkologie, Immundermatologie, Hautkrankheiten

### Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie liegt in der Untersuchung von entzündlichen Hautkrankheiten, von allergischen Erkrankungen und von Tumorerkrankungen der Haut. Dieses spiegelt sich wider sowohl in der Bearbeitung von grundlagenorientierten Forschungsprojekten, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert werden, als auch in einer Reihe von klinischen Projekten mit unterschiedlicher Förderung. Insbesondere Ekzemkrankheiten wie die atopische Dermatitis oder das allergische Kontaktekzem, aber auch die Urtikaria, Psoriasis, bullöse Autoimmundermatosen sowie zum Vergleich auch respiratorische allergische Erkrankungen werden in diesen Untersuchungen angesprochen. Im April 2008 wurde in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie die Forschungsabteilung „Immundermatologie und experimentelle Allergologie“ gegründet, in der weitere Forschungsprojekte schwerpunktmäßig bearbeitet werden (siehe dort). Der Schwerpunkt Hauttumoren wird durch die Gründung des Hauttumorzentrums Hannover (HTZH) im Jahr 2005 dokumentiert. Im Rahmen des HTZH werden sowohl klinische als auch grundlagenwissenschaftliche Studien bei Hauttumoren durchgeführt mit Focus auf das maligne Melanom und auf Hauttumoren bei Organtransplantation.

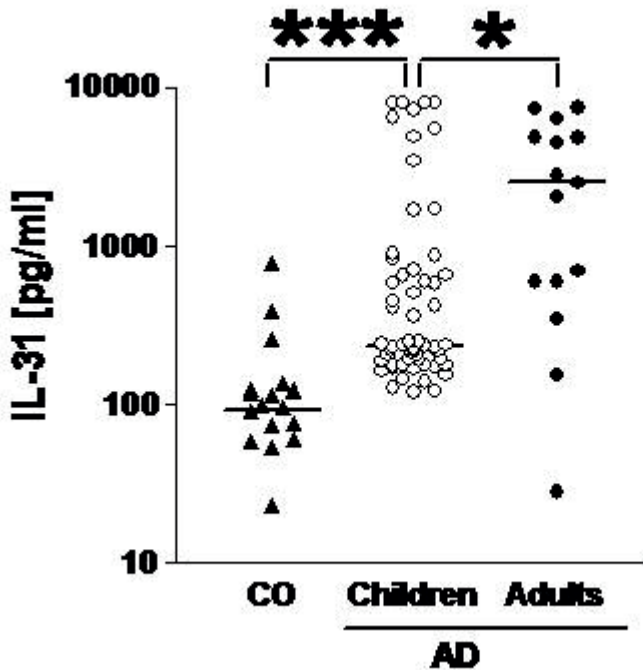
### Forschungsprojekte

#### **Forschungsschwerpunkt: Mechanismen der Regulation von Entzündungsprozessen bei Hauterkrankungen - die Rolle von IL-31**

Eines der neuen Zytokine, die eine Rolle in der Regulation von Pruritus spielen, ist IL-31. IL-31 ist ein Zytokin, das vorzugsweise von Th2-Zellen produziert wird. Es vermittelt seine Funktionen über einen Rezeptorkomplex bestehend aus dem IL-31-Rezeptor A (IL-31RA) und dem Oncostatin-M-Rezeptor (OSMR). Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass intrakutane Injektionen von IL-31 zu einer massiven Entzündung mit einem T-Zell-dominanten Infiltrat und schwersten Kratzattacken bei Mäusen führt. Eine Therapie mit blockierenden Anti-IL31-Antikörpern hingegen inhibierte die Kratzattacken bei Mäusen. Es wurde daher postuliert, dass IL-31 eine wichtige Rolle in der Regulation des Pruritus spielt.

Bei entzündlichen Hauterkrankungen im Menschen ist IL-31 hochreguliert. So konnten bei dem allergischen Kontaktekzem, bei der atopischen Dermatitis und bei der Prurigo nodularis erhöhte Konzentrationen von mRNA in der entzündeten Haut nachgewiesen werden. Wir konnten zeigen, dass die Serumkonzentrationen von IL-31 bei Patienten mit atopischer Dermatitis erhöht sind (Raap et al, JACI 2008). Interessanterweise zeigte sich kein Unterschied in der Höhe der Expression von IL-31 bei den Subtypen der atopischen Dermatitis IL-31 war sowohl beim extrinsischen als auch beim intrinsischen Typ der atopischen Dermatitis erhöht. Ferner konnten wir hier eine Korrelation zur Krankheitsschwere bei der atopischen Dermatitis im Erwachsenenalter nachweisen. Auch bei Kindern mit atopischer Dermatitis sind die IL-31-Konzentrationen im Serum erhöht im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern (Abb. 1) (Raap et al, PAI 2012). Darüber hinaus korrelierten die erhöhten Serumkonzentrationen von IL-31 mit der Krankheitsschwere bei den Kindern mit atopischer Dermatitis. Ferner konnten wir bei Kindern mit atopischer Dermatitis erstmals den Zusammenhang zur erhöhten Expression von Th2-Zytokinen wie IL-4, IL-6 und IL-13 und einer positiven Korrelation zu dem erhöhten IL-31 darstellen. Interessanterweise korreliert IL-31 signifikant mit dem Prurituscore bei Kindern mit atopischer Dermatitis.

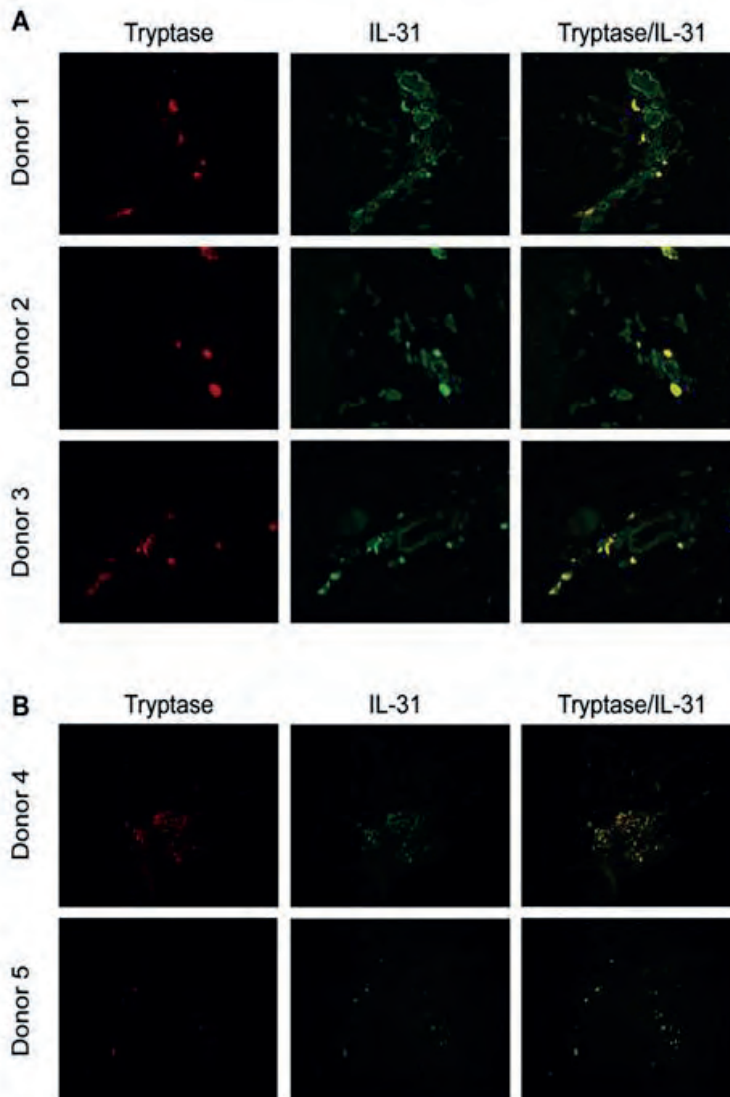
IL-31 scheint daher ein neuer Marker darzustellen, über den die Krankheitsaktivität bei Patienten mit atopischer Dermatitis erfasst werden kann.



**Abb. 1:** Serumkonzentrationen von Kindern und Erwachsenen mit atopischer Dermatitis im Vergleich zu Kontrollkindern (CO). Quelle: 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. *Pediatric Allergy and Immunology*; 2012. May;23(3):285-8

Auch andere entzündliche Hauterkrankungen wie beispielsweise die chronisch spontane Urtikaria sind durch erhöhte Serumkonzentrationen von IL-31 gekennzeichnet (Raap et al, *Exp Dermatol* 2010). Das Entzündungsinfiltrat der chronisch spontanen Urtikaria ist durch eine erhöhte Expression von IL-31 charakterisiert, wie wir zeigen konnten. Auch die Urtikaria gehört zu den mit Pruritus assoziierten Erkrankungen. Generell scheint IL-31 bei dem Juckreiz eine Rolle zu spielen, denn auch bei Lymphomen, bei denen die Patienten schwersten Juckreiz haben, wurden erhöhte Konzentrationen von IL-31 im Serum nachgewiesen. Wie kürzlich gezeigt werden konnte, wird IL-31 RA funktionell auf einer kleinen Subpopulation von IL-31 RA(+)/TRPV1(+)/TRPA(+) Neuronen exprimiert. Dies führte zu der Annahme, dass IL-31RA eine wichtige Rolle in der neuroimmunen Verbindung zwischen TH2-Zellen und sensorischen Nervenfasern für den T-Zell-vermittelten Juckreiz darstellt. In der Tat konnte diese Hypothese im Mausmodell belegt werden, da die Applikation von Anti-IL-31 RA zu einer Inhibition des Pruritus führte.

Kürzlich konnten wir zeigen, dass die IL-31-Serumkonzentrationen auch bei Patienten mit Mastozytose erhöht sind (Hartmann K et al, *JACI* 2013). In dieser Arbeit konnten wir erstmals Mastzellen im Knochenmark und in der Haut als Quellen für IL-31 identifizieren (Abb. 2). Interessanterweise korrelierten die IL-31-Serumkonzentrationen hier mit der Krankheitsschwere und dem Progress der Erkrankung, so dass auch bei dieser - häufig mit schwerstem Pruritus assoziierten Erkrankung - mit IL-31 ein neuer Biomarker identifiziert werden konnte, der insbesondere zum Monitoring der Krankheitsprogression dieser Erkrankung angewendet werden kann.



**Abb. 2:** IL-31-positive Mastzellen in der Haut (Abb. A) und im Knochenmark (Abb. B) bei Patienten mit Mastozytose. Quelle: 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*; 2013.Jul;132(1):232-5

Bislang ist man davon ausgegangen, dass vornehmlich Th2-Lymphozyten für die Produktion von IL-31 verantwortlich sind. Eigene derzeit eingereichte Daten belegen, dass eosinophile Granulozyten an der Expression von IL-31 beteiligt sind. Im Vergleich zu anderen immunmodulatorischen Zellen wie CD4+ und CD8+ positiven T-Zellen oder dendritischen Zellen (reif und unreif) scheinen eosinophile Granulozyten die stärkste Expression von IL-31 zu haben. IL-31 aktiviert darüber hinaus die eosinophilen Granulozyten mit Inhibition der Apoptose und Induktion der Chemotaxis, wie wir *in vitro* zeigen konnten. Damit hat IL-31 nicht nur einen Einfluss auf die Regulation des Pruritus, sondern auch einen wichtigen funktionellen Einfluss auf die Regulation der Entzündungsantwort.

Derzeit laufen klinische Phase-II- Studien an Patienten mit atopischer Dermatitis mit dermalen oder intravenöser Applikation von Anti-IL-31-Antikörpern, um die In-vitro-Effekte bzw. Ergebnisse aus dem Mausmodell mit Inhibition des Pruritus in-vivo beim Menschen zu erfassen.

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Förderung: LOM

## Weitere Forschungsprojekte

**Siehe auch Projekte im Forschungsbericht der Abteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie.**

### **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 Gu434/6-1 und Wirtschaft

### **Effektorfunktionen von eosinophilen und basophilen Granulozyten und anti-Fc epsilon R1alpha Autoantikörpern beim bullösen Pemphigoid**

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 8: RA 1026/2-1, AOBJ: 605622

### **Funktioneller Einfluss von Omalizumab auf basophile Granulozyten**

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **Effekte von mTOR Inhibitoren auf humane Keratinozyten und Plattenepithelkarzinome in vitro**

■ Projektleitung: Satzger, Imke (PD Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **Evaluation von Verfahren und Gewebetypen bei der BRAF-Mutationsanalyse von Melanomen**

■ Projektleitung: Satzger, Imke (PD Dr. med.), Schacht-Stahlbock, Vivien (PD. Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **Rolle von Podoplanin in der Wundkontraktion der Haut**

■ Projektleitung: Schacht, Vivien (PD Dr. med.); Förderung: Doktor Robert Pfleger-Stiftung, Bamberg

## Originalpublikationen

Alter M, Satzger I, Schrem H, Kaltenborn A, Kapp A, Gutzmer R. Non-melanoma skin cancer is reduced after switch of immunosuppression to mTOR-inhibitors in organ transplant recipients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12(6):480-488

Böhm D, Stock Gissendanner S, Finkeldey F, John SM, Werfel T, Diepgen TL, Breuer K. Severe occupational hand eczema, job stress and cumulative sickness absence. *Occup Med (Lond)* 2014;64(7):509-515

Breuer K, Mattered U, Diepgen TL, Fartasch M, Gieler U, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Staab D, Szczepanski R, Wittenmeier M, Wahn U, Werfel T. Predictors of benefit from an atopic dermatitis education programme. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(5):489-495

Eigentler TK, Schlaak M, Hassel JC, Loquai C, Stoffels I, Gutzmer R, Pätzold S, Mohr P, Keller U, Starz H, Ulrich J, Tsiarakas A, Kähler K, Hauschild A, Janssen E, Schuler-Thurner B, Weide B, Garbe C. Effectiveness and tolerability of ipilimumab: experiences from 198 patients included in a named-patient program in various daily-practice settings and multiple institutions. *J Immunother* 2014;37(7):374-381

Glatzer F, Mommert S, Köther B, Gschwandtner M, Stark H, Werfel T, Gutzmer R. Histamine downregulates the Th1-associated chemokine IP-10 in monocytes and myeloid dendritic cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;163(1):11-19

Hradetzky S, Roesner LM, Balaji H, Heratizadeh A, Mittermann I, Valenta R, Werfel T. Cytokine effects induced by the human autoallergen alpha-NAC. *J Invest Dermatol* 2014;134(6):1570-1578

- Mahapatra S, Albrecht M, Behrens B, Jirno A, Behrens G, Hartwig C, Neumann D, Raap U, Bähre H, Herrick C, Dittrich AM. Delineating the role of histamine-1- and -4-receptors in a mouse model of Th2-dependent antigen-specific skin inflammation. *PLoS One* 2014;9(2):e87296
- Mahler V, Diepgen T, Skudlik C, Becker D, Dickel H, Fartasch M, Geier J, Haberle M, Hillen U, Krohn S, John SM, Weisshaar E, Werfel T, Zagrodnik F, Work Group "Assessment of allergens in occupational disease (BK) 5101" of the Study Group Occupational and Environmental Dermatology (ABD), German Contact Dermatitis Group (DKG) of the German Dermatological Society. Psoriasis predisposition and occupational triggering factors in the appraisal of occupational medical expertises. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12(6):e1-4
- Niebuhr M, Baumert K, Heratizadeh A, Satzger I, Werfel T. Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2 milieu. *Allergy* 2014;69(8):1058-1067
- Niebuhr M, Mainardy J, Heratizadeh A, Satzger I, Werfel T. Staphylococcal exotoxins induce interleukin 22 in human th22 cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;165(1):35-39
- Satzger I, Meier A, Zapf A, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R. Is there a therapeutic benefit of complete lymph node dissection in melanoma patients with low tumor burden in the sentinel node? *Melanoma Res* 2014;24(5):454-461
- Schilling B, Sondermann W, Zhao F, Griewank KG, Livingstone E, Sucker A, Zelba H, Weide B, Trefzer U, Wilhelm T, Loquai C, Berking C, Hassel J, Kähler KC, Utikal J, Al Ghazal P, Gutzmer R, Goldinger SM, Zimmer L, Paschen A, Hillen U, Schadendorf D, DeCOG. Differential influence of vemurafenib and dabrafenib on patients' lymphocytes despite similar clinical efficacy in melanoma. *Ann Oncol* 2014;25(3):747-753
- Trefzer U, Gutzmer R, Wilhelm T, Schenck F, Kähler KC, Jacobi V, Witthohn K, Lentzen H, Mohr P. Treatment of unresectable stage IV metastatic melanoma with aviscumine after anti-neoplastic treatment failure: a phase II, multi-centre study. *J Immunother Cancer* 2014;2:27
- Ugurel S, Loquai C, Kähler K, Hassel J, Berking C, Zimmer L, Haubitz I, Satzger I, Müller-Brenne T, Mikhaime NC, Becker JC, Kilian KJ, Schadendorf D, Heinzerling L, Kaatz M, Utikal J, Göppner D, Pföhler C, Pflugfelder A, Mössner R, Gutzmer R, on behalf of the Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG). A multicenter DeCOG study on predictors of vemurafenib therapy outcome in melanoma: pretreatment impacts survival. *Ann Oncol* 2015;26(3):573-582
- Van Allen EM, Wagle N, Sucker A, Treacy DJ, Johannessen CM, Goetz EM, Place CS, Taylor-Weiner A, Whittaker S, Kryukov GV, Hodis E, Rosenberg M, McKenna A, Cibulskis K, Farlow D, Zimmer L, Hillen U, Gutzmer R, Goldinger SM, Ugurel S, Gogas HJ, Egberts F, Berking C, Trefzer U, Loquai C, Weide B, Hassel JC, Gabriel SB, Carter SL, Getz G, Garraway LA, Schadendorf D, Dermatologic Cooperative Oncology Group of Germany (DeCOG). The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. *Cancer Discov* 2014;4(1):94-109
- Weide B, Eigentler TK, Pflugfelder A, Zelba H, Martens A, Pawelec G, Giovannoni L, Ruffini PA, Elia G, Neri D, Gutzmer R, Becker JC, Garbe C. Intralesional treatment of stage III metastatic melanoma patients with L19-IL2 results in sustained clinical and systemic immunologic responses. *Cancer Immunol Res* 2014;2(7):668-678
- Werfel T, Holiangu F, Niemann KH, Schmerling O, Lüllau F, Zedler A, Sträter HD, Niebuhr M. Digital ultraviolet (UV) therapy - a novel therapeutical approach for the targeted treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015;172(3):746-753
- Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(29-30):509-20, i

### Übersichtsarbeiten

Berking C, Hauschild A, Kölbl O, Mast G, Gutzmer R. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(22):389-395

Brasch J, Becker D, Aberer W, Bircher A, Kränke B, Jung K, Przybilla B, Biedermann T, Werfel T, John SM, Elsner P, Diepgen T, Trautmann A, Merk HF, Fuchs T, Schnuch A. Guideline contact dermatitis. *Allergo J Int* 2014;23(4):126-138

de Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Cardona V, Dubois AE, Poulsen LK, Van Ree R, Vlieg-Boerstra B, Agache I, Grimshaw K, O'Mahony L, Venter C, Arshad SH, Sheikh A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69(5):581-589

Geier J, Dickel H, Becker D, Fartasch M, Haberle M, Hillen U, John SM, Krohn S, Mahler V, Skudlik C, Weisshaar E, Werfel T, Diepgen TL. Auswirkung einer berufsbedingten Kontaktallergie gegen Phenoxyethanol bei der BK 5101. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2014;62(4):165-169

Gutzmer R, Hassel JC, Kähler KC, Loquai C, Mössner R, Ugurel S, Zimmer L, der das Ado FK. Kutane Nebenwirkungen der medikamentösen Tumorthherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren. *Hautarzt* 2014;65(7):582-589

Heratizadeh A. Therapeutic Patient Education. *Current Treatment Options in Allergy* 2014;1(4):358-364

Heratizadeh A, Waßmann A, Werfel T. Nahrungsmittelallergie und atopische Dermatitis. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014;162(10):869-876

Heratizadeh A, Werfel T, Rösner LM. Adaptive Immunantworten und damit verbundene Triggerfaktoren bei atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 2015;66(2):96-102

Hillen U, Ulrich M, Alter M, Becker JC, Gutzmer R, Leiter U, Lonsdorf A, Messerschmidt A, Ulrich C. Kutanes Plattenepithelkarzinom unter Berücksichtigung besonderer Patientengruppen. *Hautarzt* 2014;65(7):590-599



Mettang T, Vonend A, Raap U. Prurigo nodularis bei Dermatosen und systemischen Erkrankungen. *Hautarzt* 2014;65(8):697-703

Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, Santos AF, Zolkipli ZQ, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Clark AT, Demoly P, Dubois AE, DunnGalvin A, Eigenmann P, Halcken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Rueff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra BJ, Werfel T, Dhimi S, Panesar S, Akdis CA, Sheikh A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69(8):1026-1045

Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halcken S, Hickstein L, Host A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69(8):1008-1025

Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int* 2014;23(8):282-319

Raap U, Günther C. Pathogenese der Prurigo nodularis. *Hautarzt* 2014;65(8):691-696

Ständer S, Raap U. Therapeutic Interventions for Itch in AD. *Current Treatment Options in Allergy* 2014;1(4):374-383

Traidl-Hoffmann C, Treudler R, Pryzbylla B, Kapp A, Zuberbier T, Werfel T. Die Arbeitsgemeinschaft Allergologie in der DDG. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12 Suppl 4:46-48

Wedi B, Wiczorek D, Raap U, Kapp A. Urtikaria. *J Dtsch Dermatol Ges* 2014;12(11):997-1010

Werfel T, Schwerk N, Hansen G, Kapp A. Diagnostik und Stufentherapie der Neurodermitis. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(29-30):509-520

Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Unverträglichkeit der spezifischen Immuntherapie mit Hymenopteren: Mit Omalizumab die Hürde nehmen. *Hautarzt* 2014;65(9):791-795

Wittmann M, McGonagle D, Werfel T. Cytokines as therapeutic targets in skin inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014;25(4):443-451

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi

E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-887

Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Godse K, Goncalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier-Fusade P, Metz M, Saini SS, Sanchez-Borges M, Schmid-Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Nast A, Maurer M. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2014;69(7):e1-29

### Buchbeiträge, Monografien

Bäumer W, Glatzer F, Roßbach K, Ohtsu H, Seike M, Mommert S, Werfel T, Gutzmer R. Histamine in Atopic Disorders: Atopic Dermatitis and Pruritus. In: Stark H [Hrsg.]: Histamine H4 receptor: A Novel Drug Target in Immunoregulation and Inflammation. Berlin [u.a.]: De Gruyter Open, 2014. S. 173-188

Darsow U, Raap U, Ständer S. Atopic Dermatitis. In: Carstens E, Akiyama T [Hrsg.]: Itch: mechanisms and treatment. Boca Raton [u.a.]: CRC Press, 2014. S. 19-32 (Frontiers in neuroscience)

Elsner J, Werfel T, Kapp A, Cazan D. Eosinophile Granulozyten und allergische Spätphasenreaktion. In: Klimek L, Pfaar O, Rietschel E [Hrsg.]: Allergien bei Kindern und Jugendlichen Grundlagen und klinische Praxis; mit Handouts zum Download. Stuttgart: Schattauer, 2014. S. 63-61

Heratizadeh A. Contact Allergic Reaction on Eyes and Eyelid. In: Mackay IR, Rose NR, Ledford DK, Lockey RF [Hrsg.]: Encyclopedia of Medical Immunology: Allergic Diseases. New York, NY: Springer, 2014.

Luger TA, Werfel T, Dirschka T, Hengge UR. Spektrum Calcineurin-inhibitoren: Pimecrolimus in der dermatologischen Praxis. Stuttgart: Thieme, 2014.

Werfel T. Allergic Contact Dermatitis. In: European Academy of Allergy and Clinical Immunology [Hrsg.]: Global Atlas Of Allergy. Zürich: EAACI Headquarters, 2014. S. 215-216

### Herausgeberschaften

Reese I, Schäfer C, Werfel T, Worm M [Hrsg.]: Diätetik in der Allergologie: Diätvorschlüsse, Positionspapiere und Leitlinien zu Nahrungsmittelallergien und anderen Nahrungsmittelunverträglichkeiten. 4., überarb. und erw. Aufl. München [u.a.]: Dustri-Verl, 2013. VI, 226 S.

### Abstracts

2014 wurden 15 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Göldner, Franziska Magdalena (Dr. med.): Seelische und körperliche Einflussfaktoren auf das Stresserleben („Burnout“) und die Lebensqualität bei Psoriasis- und Neurodermitis-Patientinnen und -Patienten eine prospektive Studie.

Raap, Mieke (Dr. med.): Untersuchungen zur funktionellen Rolle von Substanz P für eosinophile Granulozyten ein Modell neuroimmun-er Interaktionen in der Pathogenese atopischer Erkrankungen.

Weiß, Josefine (Dr. med.): Einfluss von staphylogenen Exotoxinen auf die Allergen-induzierte Epikutantest-Reaktion bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit atopischer Dermatitis.

### Wissenschaftspreise

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Rudolf Schoen Preis: "Serum IL-31 levels are increased in a subset of patients with mastocytosis and correlate with disease severity in adult patients". Verliehen bei der Jahresversammlung der Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover e.V. (GdF).

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Posterpreis: "IL-31 activates human basophils". Verliehen bei dem International Mast cell and basophil meeting (MCBM), München.

Hradetzky, Susanne (Dr. rer. nat.), Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.): Abstract-Preis der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) für die Präsentation „Circulating autoreactive CD8+ T cells show a terminally differentiated phenotype in patients with atopic dermatitis“; Kopenhagen, Dänemark.

Niebuhr, Margarete (PD. Dr. med.): Nachwuchsförderpreis der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) für die Arbeit „Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2 Milieu“.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kapp, Alexander (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale in der Dermatologie und Allergologie; Hauptschriftleiter der Zeitschrift DER HAUTARZT; Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.): Ombudsmann der MHH (seit 09-2013); wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale; Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): DFG-Fachkollegiat; Promotionsgutachter der MHH und anderer Hochschulen; Hauptschriftleiter der Zeitschrift Allergologie; Deputy Editor J. Invest. Dermatol.; Section Editor Dermatology in Curr Opin Allergy Clin Immunol, Mitglied der Editorial Boards von DER HAUTARZT, JDDG, Allergo J, Allergy, Int Arch Allergy Clin Immunol.; Mitglied im Vorstand (ExCom) der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) sowie der European Society of Dermatological Research (ESDR), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI).

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale, Promotionsgutachter Universität Tübingen und Charité Berlin, Habilitationsgutachter Universitätsmedizin Göttingen, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Krebshilfe; Stellv. Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO); Vorstandsmitglied des Onkologischen Arbeitskreises Hannover; Sprecher des Komitees „Nebenwirkungen von Tumortherapien“ der ADO; Arbeitsgruppenleiter der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“; Zielesprecher Nationale Versorgungskonferenz Hautkrebs.

Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale; Promotionsgutachter der MHH und der Charité Berlin, Gutachter der Innovativen Medizinischen Forschung (IMF) am Universitätsklinikum Münster und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sowie der Research Foundation Flanders Belgium (FWO). Mitglied der Task Force European Exam on Allergology and Clinical Immunology der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI); Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI).

Schacht, Vivien (PD Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Zeitschrift Lymphologie; Vorstandsmitglied der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen (GDL).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Mitglied des Editorial Board von Case Reports in Medicine; Associate Editor von DER HAUTARZT; Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Allergo J. Mitglied des Advisory Boards der Zeitschrift Allergologie; Mitglied des Web Editorial Board der World Allergy Organisation (WAO); Vertrauensdozent der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF); Sprecher der Sektion Dermatologie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Mitglied des wissenschaftlichen Beirates 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).

Heratzadeh, Annice (Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale; Landesqualitätsbeauftragter Niedersachsen der AGNES e.V.

Niebuhr, Margarete (PD Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale.

Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit 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](http://www.mh-hannover.de/immundermatologie.html)

■ Keywords: Immundermatologie, Allergologie, Dermatitis, Psoriasis, Autoimmunität

### Forschungsprofil

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Forschungsabteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie liegt in der Untersuchung von allergischen Erkrankungen mit Manifestationen an der Haut, von chronisch entzündlichen Hautkrankheiten und von Autoimmunerkrankungen der Haut. In den Projekten der Forschungsabteilung stehen derzeit Untersuchungen zu Ekzemkrankheiten (atopische Dermatitis, allergisches Kontaktekzem) und zur Psoriasis im Mittelpunkt. Die Forschungsabteilung wurde im April 2008 innerhalb der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der MHH gegründet. Ihre laufenden Projekte sind naturgemäß thematisch mit der Klinik eng vernetzt, sowohl in Bezug auf die grundlagenorientierten Forschungsprojekte, die zum größeren Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert werden, als auch in Bezug auf die klinisch-wissenschaftlichen Projekte. In diesem Forschungsbericht wird eine ausgewählte Thematik dargestellt und eine Auswahl von weiteren Projekten, die im Fokus der Forschungsabteilung stehen, aufgelistet. Um Redundanzen zu vermeiden, wird bei den Publikationen auf den Bericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie verwiesen.

### Forschungsprojekte

#### Forschungsschwerpunkt: Autoimmunität bei atopischer Dermatitis

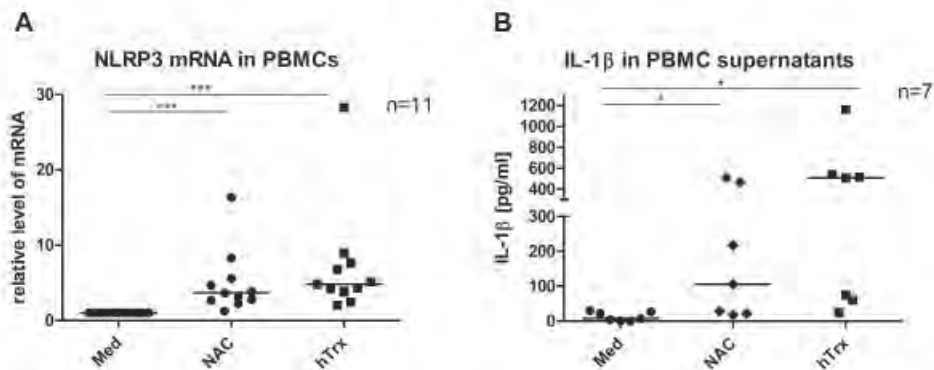
Die atopische Dermatitis (AD) ist eine chronisch-rezidivierende Hauterkrankung, die meist im Kindesalter beginnt und 5-15% der Kinder betrifft. Die Prävalenz nimmt im Erwachsenenalter ab und erreicht dann etwa 2-5%. Typisch sind juckende Hautläsionen, die im akuten Zustand eher rötlich-nässend sind und im chronischen Zustand zunehmend trocken-lichenifiziert werden. Diese Läsionen sind charakterisiert durch Infiltrate mononukleärer Zellen, darunter vor allem T-Zellen. Weiterhin weisen etwa 80% der Patienten die sogenannte extrinsische Form der AD auf, die durch erhöhte Gesamt-IgE-Spiegel und erhöhtes IgE gegen aerogene oder Nahrungsmittelallergene charakterisiert ist. Eine Untergruppe der Patienten mit AD zeigt darüber hinaus IgE- und T-Zell-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen auf körpereigene Antigene, was als Autoallergie bezeichnet wird. In verschiedenen Studien wiesen 23-91% der untersuchten Patientenpopulationen solche Autoimmunphänomene auf.

Unklar ist bisher, wie es zu einer solchen Autosensibilisierung kommen kann. Jedoch gibt es bereits Hinweise, dass Autoallergene immunmodulatorische Eigenschaften besitzen, die eine Sensibilisierung erleichtern könnten (Mittermann et al., Br J Dermatol, 2008). Um dies genauer zu untersuchen, nutzten wir die zwei Autoallergene  $\alpha$ -NAC und hTrx, die uns in rekombinanter Form von unseren Kooperationspartnern in Wien (Rudolf Valenta) und in Davos (Reto Cramer) zur Verfügung gestellt wurden. Mit diesen rekombinanten Proteinen charakterisierten wir bereits die spezifischen T-Zell-Antworten sensibilisierter Patienten mit AD auf diese Autoallergene (Heratizadeh et al. 2011 Br. J. Dermatol.; Balaji et al. 2011, J. Allergy Clin. Immunol.).

$\alpha$ -NAC ( $\alpha$ -chain of the nascent polypeptide-associated complex, Hom s 2) gehört zur Gruppe der Autoallergene, für die keine Kreuzreaktivität zu exogenen Allergenen bekannt ist und die daher als Homo sapiens (Hom s)-Allergene in die IUIS-Nomenklatur aufgenommen wurden. Dagegen wurde für hTrx eine Kreuzreaktivität auf IgE- und T-Zell-Ebene zu dem Allergen Mala s 13 aus der hautbesiedelnden Hefe *Malassezia sympodialis* gezeigt. Während die IgE-Reaktivität

gegen Autoallergene das zentrale Phänomen der Autoallergie darstellt und daher am besten untersucht ist, sind Autoallergen-spezifische T-Zell-Antworten dagegen bisher nur für einige Autoallergene charakterisiert worden. Dabei zeichnet sich allerdings ab, dass Autoallergene möglicherweise ein anderes Immunprofil begünstigen als exogene Allergene: Während für letztere eine Th2-Antwort typisch ist, scheinen Autoallergene eine Th1-Antwort zu fördern. In dieser Arbeit sollten daher die intrinsischen immunmodulatorischen Effekte von Autoallergenen näher untersucht werden.

Eine mögliche Erklärung, warum Autoallergene die Toleranzmechanismen des Immunsystems außer Kraft setzen können, wäre die Aktivierung von Zellen des angeborenen Immunsystems. Dendritische Zellen fungieren im Körper als eine Art Grenzkontrolle. Erkennen sie bestimmte, konservierte Muster auf anderen Zellen oder Molekülen, können sie von ihrem auf Toleranz eingestellten Grundmodus auf Entzündung umschalten und können so pro-inflammatorische Antworten des adaptiven Immunsystems initiieren. Wir konnten bereits zeigen, dass  $\alpha$ -NAC (Hom s 2) ein starker Aktivator für Monozyten ist und IL-12-abhängig eine Th1-Antwort induziert (Hradetzky et al, 2013, J. Invest. Dermatol.).  $\alpha$ -NAC bindet an Monozyten und stimuliert die Transkription und Sekretion von IL-6 und IL-12 p40 aus diesen Zellen. Da bekannt ist, dass einige Hitzeschock-Proteine und Chaperone als endogene Toll-like receptor (TLR)-Liganden fungieren, untersuchten wir diese Möglichkeit für  $\alpha$ -NAC, das auch intrazellulär vorkommt und Chaperon-Funktion hat. Tatsächlich konnte durch Vorbehandlung von Monozyten mit blockierenden anti-TLR-2-Antikörpern die Freisetzung von IL-6 und IL-12 p40 auf die anschließende Stimulation mit  $\alpha$ -NAC reduziert werden. Für das zweite untersuchte Autoallergen, hTrx, konnten wir keine Abhängigkeit von TLRs beobachten, jedoch ebenfalls eine starke Induktion von Zytokinen des angeborenen Immunsystems wie IL-6, IL-12 p40 und IL-23. Sowohl  $\alpha$ -NAC als auch hTrx führten zur mRNA-Aufregulation des Inflammasom-Sensormoleküls NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) sowie von IL-1 $\beta$  und IL-18, d.h. von Zytokinen, die durch die Inflammasom-assoziierte Caspase-1 von der Pro-Form zur aktiven Form gespalten werden (Abb.1).

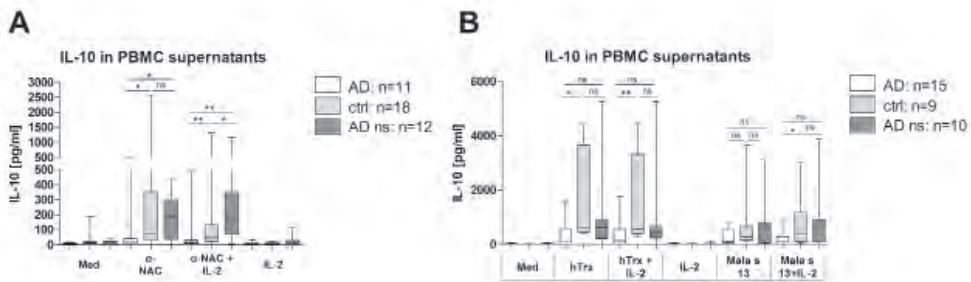


**Abb. 1:**  $\alpha$ -NAC und hTrx aktivieren das NLRP3-Inflammasom A) PBMCs wurden mit  $\alpha$ -NAC oder hTrx für 4 h stimuliert. Anschließend wurde die mRNA isoliert, cDNA synthetisiert und mittels RT-qPCR analysiert. NLRP3 mRNA-Level wurden auf entsprechenden GAPDH-Level normalisiert. \* $p < 0.001$  B) PBMCs wurden mit  $\alpha$ -NAC oder hTrx für 24 h stimuliert. Anschließend wurden Überstände abgenommen und im ELISA analysiert. \* $p < 0.05$

Die Bedeutung der Monozyten für die Gesamtantwort auf  $\alpha$ -NAC-Stimulation wird auch dadurch verdeutlicht, dass isolierte T-Zellen - im Vergleich zur PBMC-Fraktion, die auch Monozyten enthält - deutlich weniger IFN- $\gamma$  sezernieren. Wurden isolierte CD4+ T-Zellen jedoch in Überständen dendritischer Zellen kultiviert, die mit  $\alpha$ -NAC stimuliert worden waren, konnte eine Th1-, aber keine Th2-Antwort gemessen werden. Die Abhängigkeit der T-Zell-Antwort auf  $\alpha$ -NAC von Monozyten konnte im Weiteren auch für die Zytokine IL-17 und IL-22 gezeigt werden (Hradetzky et al. 2014, J. Invest. Dermatol.). Die Freisetzung von T-Zell-Zytokinen war generell stärker, wenn zusätzlich zum  $\alpha$ -NAC noch der T-Zell-Proliferationsfaktor IL-2 zugegeben wurde. Dies war auch die Bedingung, unter der die stärkste Phospho-

rylierung des Transkriptionsfaktors signal transducer and activator of transcription (STAT)3 beobachtet wurde. STAT3 ist essentiell für die Th17-Differenzierung, da es die Transkription des Th17-Schlüssel-Transkriptionsfaktors ROR- $\gamma$  t reguliert und direkt an den IL-17-Promotor bindet. Wurde die STAT3-Phosphorylierung durch Behandlung der Zellen mit einem spezifischen Inhibitor verhindert, wurde auch die Freisetzung von T-Zell-Zytokinen durch  $\alpha$ -NAC-stimulierte Zellen deutlich verringert.

Wurden die bisher genannten Zytokine sowohl in Immunzellen von Patienten mit AD als auch gesunden Kontrollen effizient induziert, gab es zwischen diesen Gruppen deutliche Unterschiede in der Freisetzung des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10. Auf Stimulation mit  $\alpha$ -NAC waren in PBMC-Überständen  $\alpha$ -NAC-sensibilisierter Patienten mit AD deutlich niedrigere Mengen an IL-10 zu messen als in PBMC-Überständen nicht-sensibilisierter Patienten oder gesunder Kontrollen (Abb. 2).



**Abb. 2:** PBMCs sensibilisierter Patienten mit AD setzen nach Stimulation mit Autoallergen weniger IL-10 frei A) PBMCs von  $\alpha$ -NAC-sensibilisierten Patienten mit AD (AD), gesunden Kontrollspendern (ctrl) und nicht-sensibilisierten Patienten (AD ns) wurden mit  $\alpha$ -NAC mit oder ohne IL-2 für 3 Tage stimuliert. Anschließend wurde die Konzentration von IL-10 in den Kulturüberständen per ELISA gemessen (Abbildung nach: Hradetzky S, Rösner L, Balaji H, Heratizadeh A, Mittermann I, Valenta R, Werfel T: Cytokine effects induced by the human autoallergen  $\alpha$ -NAC. *J Invest Dermatol.* 2014 Jan; 134(6):1570-8. B) PBMCs von Malassezia-sensibilisierten Patienten mit AD (AD), gesunden Kontrollspendern (ctrl) und nicht-sensibilisierten Patienten (AD ns) wurden mit hTrx oder Mala s 13 mit oder ohne IL-2 für 3 Tage stimuliert. Anschließend wurde die Konzentration von IL-10 in den Kulturüberständen per ELISA gemessen. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  (Abbildung nach: Hradetzky S, Roesner LM, Heratizadeh A, Cramer R, Garbani M, Scheynius A, Werfel T: Differential cytokine induction by the human skin-associated autoallergen thioredoxin in sensitized patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Dec 6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.038.)

Analog war dies auch bei Stimulation mit hTrx in PBMC-Überständen von Patienten zu beobachten, die auf hTrx sensibilisiert waren (Hradetzky et al. 2014, *J. Allergy Clin. Immunol.*). Diese eingeschränkte Fähigkeit zur IL-10-Induktion könnte ein Anzeichen des Toleranzverlusts in diesen Patienten sein. Wir untersuchten daraufhin, welche Zellen das IL-10 freisetzen und stellten fest, dass nicht CD4+ T-Zellen, sondern Monozyten die Hauptproduzenten dieses Zytokins waren. Da bekannt ist, dass Monozyten von atopischen Personen vermehrt Rezeptoren für IgE auf ihrer Oberfläche aufweisen können, und der von uns gemessene Effekt auf IL-10 vom Vorhandensein spezifischen IgEs abhängig war, untersuchten wir diesen Zusammenhang in weiteren Experimenten. Durch ein sogenanntes IgE-Stripping mit Lactatpuffer konnten wir die Menge an IgE-Molekülen auf der Oberfläche von Monozyten deutlich reduzieren. Eine anschließende Stimulation mit hTrx führte zu einer erhöhten Freisetzung von IL-10 im Vergleich zu Zellen ohne Lactatpuffer-Vorbehandlung, bei  $\alpha$ -NAC war eine ähnliche Tendenz zu beobachten.

Während die durch  $\alpha$ -NAC induzierten pro-inflammatorischen Zytokine IL-17, IL-22 und IFN- $\gamma$  zur Apoptose oder verminderten Differenzierung von Keratinozyten führen und somit die Entzündungsreaktion der Haut verstärken oder deren Barrierefunktion schwächen können, kann die antigenspezifisch reduzierte IL-10-Freisetzung das Gleichgewicht der Immunantwort in sensibilisierten Patienten weiter in Richtung Pro-Inflammation verschieben. Interessanterweise wurde vor kurzem für exogene Allergene gezeigt, dass ein Bruch der antigenspezifischen Toleranz durch TLR-Stimulation und pro-inflammatorische Zytokine begünstigt wird. Da  $\alpha$ -NAC Zellen des angeborenen Immunsystems über TLR-2 aktiviert und pro-inflammatorische Zytokine induziert, wäre dies eine mögliche Erklärung für die Autosensibilisierung auf dieses Molekül. Ähnliche Mechanismen wurden auch für andere Autoantigene beschrieben, die als danger-associated molecular pattern (DAMP) agieren oder als sogenannte pathogen-associated molecular pattern (PAMP)-sensitizing molecules die Zellreaktivität auf mikrobielle pattern-recognition receptor (PRR)-Liganden steigern.

Die Aktivierung von Zellen über PRRs könnte erklären, warum auch in Immunzellen von nicht-sensibilisierten Spendern pro-inflammatorische Zytokine durch die Autoallergene  $\alpha$ -NAC und hTrx induziert werden. Durch die starke Entzündungsreaktion könnten Toleranzmechanismen aufgehoben werden und im Zusammenspiel mit einer erhöhten Freisetzung von Autoallergenen aus gestressten oder nekrotischen Zellen in läsionaler Haut könnte eine Autosensibilisierung in Gang gesetzt werden. Durch die ausgelösten pro-inflammatorischen Immunantworten kann die Autoallergie eine vorhandene Entzündungsreaktion verstärken und somit zu einem Kreislauf aus Inflammation, Freisetzung und Immunreaktion auf die Autoallergene, und wiederum verstärkter Inflammation und Exazerbation der AD führen.

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Beteiligte Wissenschaftler der MHH: Hradetzky, Susanne (Dr. rer. nat.), Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.), Heratzadeh, Annice (Dr. med.), Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.), Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Valenta, Rudolf (Prof. Dr.), Medizinische Universität, Wien, Österreich; Crameri, Reto (Prof. Dr.), Universität Zürich, Davos, Schweiz; Scheynius, Annika (Prof. Dr.), Karolinska Institut, Stockholm, Schweden Kwok, William W. (Dr.), Benaroya Research Institute, Seattle, USA.; Förderung: DFG, Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6: WE1289/8-2, AOBJ: 605622

## Weitere Forschungsprojekte

**Weitere Projekte siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie**

### **KMU-Innovativ-6: Entwicklung des Vorproduktes eines Therapeutikums zur effizienten kutanen Infektionsabwehr und Wundheilung durch die Kombination verschiedener humaner antimikrobieller Peptide**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, Projektträger Jülich (ptj): 0315917B

### **KMU-Innovativ-10: Innovativer Therapieansatz mittels kombinatorischer Immunmodulation zur Behandlung der atopischen Dermatitis und anderer Ekzemkrankheiten**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Sterna Biologicals GmbH Co. KG, BMFZ Marburg

### **Entwicklung eines digitalen Dermatoskopiegerätes mit erweitertem Diagnoseumfang für das automatisierte Ganzkörper-Hautkrebs-Screening (HKS)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Leibniz-Universität Hannover, Institut für Informationsverarbeitung; Hochschule Hannover, Fakultät 1 - Elektro- und Informationstechnik; Georg-August-Universität, Abteilung für Dermatologie, und Venerologie, Universitätsmedizin Göttingen; Hannoversches Zentrum für Optische Technologien; Lüllau Engineering GmbH, Lüneburg; Basys GmbH, Lüneburg; taberna pro medicum, Physik und Elektronik in der Medizintechnik GmbH, Lüneburg; Förderung: BMWi, Projektträger Aif/ZIM Berlin: KF 2117405FR1

**Schulungsprogramm zur besseren Versorgung von Erwachsenen mit atopischer Dermatitis (Neurodermitis) - Nationale prospektive randomisierte Multizenterstudie**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Kooperationspartner: Gieler, Uwe (Prof. Dr. med.), Justus-Liebig-Universität Gießen; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

**Untersuchungen des Effekts von Pollenexpositionen in einem Expositionsraum auf die Haut bei Patienten mit atopischer Dermatitis (Neurop-Studie)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Heratizadeh, Annice (Dr. med.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer ITEM; Förderung: Fraunhofer ITEM

**In-vitro-Untersuchungen des Einflusses des IL-1 beta-Antagonisten Canakinumab auf die IL-22-Produktion von T-Zellen bei chronisch-entzündlichen Hautkrankheiten nach Stimulation mit Staphylokokkenexotoxinen**

■ Projektleitung: Niebuhr, Margarete (PD Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Originalpublikationen**

Hier verweisen wir auf den Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

**Wissenschaftspreise**

Hier verweisen wir auf den Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Hier verweisen wir auf den Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie

## Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

### ■ Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns

Tel.: 6143 • E-Mail: [hillemanns.peter@mh-hannover.de](mailto:hillemanns.peter@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/wissenschaftsforschung.html](http://www.mh-hannover.de/wissenschaftsforschung.html)

■ Keywords: Molekulare Gynäkologie, Molekulare Perinatologie, Hebammenwissenschaft, Brustkrebs, Mammakarzinom, Eierstockkrebs, Ovarialkarzinom, Gebärmutterhalskrebs, Zervixkarzinom, Präeklampsie

### 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 Perinatologie 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 Hebammenwissenschaft werden versorgungsrelevante Fragestellungen zur Mutterpassnovellierung, zu Modellen der Hebammenbetreuung, sowie zu Interventionskaskaden während des Gebärens untersucht. Aspekte des Geburtsprozesses werden mit speziellen Verfahren längsschnittlich analysiert. Im Rahmen des Europäischen Masterstudiengangs Hebammenwissenschaft wird mit inquiry based learning gearbeitet. Seit 2014 werden interdisziplinäre Fortbildungsmodule entwickelt, beispielsweise das Modul „Patientensicherheit in der Geburtshilfe“ mit praktischen Trainingssequenzen im Simulationszentrum HAINS. Größtes Projekt der AG Hebammenwissenschaft ist OptiBIRTH, eine clusterrandomisierte Multicenterstudie zur Testung einer komplexen Intervention zur Steigerung der Raten an vaginalen Geburten nach früherem Kaiserschnitt.

In der gynäkologischen Onkologie liegen unsere Schwerpunkte in der Erfassung und Auswertung des therapeutischen Ansprechens von Krebspatientinnen im Rahmen verschiedener klinischer Studien sowie in der Erforschung der molekularen Grundlagen gynäkologischer Tumorerkrankungen. Im Rahmen von Phase I-III Studien werden neue Chemotherapiekombinationen und zielgerichtete Therapien mit Biologicals sowohl in der adjuvanten als auch palliativen Erkrankungssituation überprüft. Über medikamentöse Therapiestudien hinaus werden innovative operative Therapiekonzepte im Rahmen von multizentrischen Studien untersucht. Zum einen wird die Bedeutung des WächterlyM.P.H.knotens 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 LyM.P.H.onodektomie bei radikal operiertem Ovarialkarzinom erforscht. Im Bereich der Diagnostik und Therapie von dysplastischen Veränderungen der Cervix uteri sind zusätzliche Forschungsprojekte etabliert. Prospektiv untersucht wird derzeit die Wertigkeit einer Selbstuntersuchungsmethode zur Diagnostik der HPV-Infektion sowie neue immunzytologische und -histologische Parameter. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die photodynamische Farblasertherapie (PDT) als innovative, nicht-invasive Behandlungsmethode von dysplastischen Zellveränderungen an Portio und Vulva dar. Die Studienzentrale mehrerer internationaler Multicenter-Phase-II-Studien zur PDT ist in



der Frauenklinik angesiedelt. Weiterhin wird der Nutzen neuer optischer und molekulargenetischer Methoden zur Diagnostik von Zervixdysplasien evaluiert.

Die Frauenklinik unterhält einen Laborbereich im Forschungszentrum/TPFZ, in dem Arbeitsgruppen mit den Schwerpunkten "Molekulare Gynäkologie", "Molekulare Perinatalogie" sowie "Biochemie und Tumorbiologie" unter naturwissenschaftlicher Leitung experimentelle Ansätze zur Erforschung gynäkologischer Erkrankungen verfolgen. Dabei kommen molekulargenetische, biochemische und zellbiologische Verfahren zur Anwendung. In der Grundlagenforschung der experimentellen Geburtshilfe untersuchen wir derzeit insbesondere die Rolle fetaler endothelialer Vorläuferzellen als Prädiktor für das spätere kardiovaskuläre Risiko von Kindern aus Risikoschwangerschaften, wie Präeklampsie und Gestationsdiabetes. Ebenso möchten wir klären, ob Vitamin D ein präventives Agens für die endotheliale Dysfunktion bei Risikoschwangeren und deren Nachkommen sein kann. 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 erfolgreich zusammen.

## Forschungsprojekte

### **Tumortheraeutische Ansätze für das kleinzellige Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ (SCCOHT) in vitro und in vivo**

Das kleinzellige Ovarialkarzinom vom hyperkalzämischen Typ (small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type = SCCOHT) stellt eine sehr aggressive Form des Eierstockkrebs dar, die zumeist junge Frauen im reproduktiven Alter befällt und wegen seiner Rarität ist es Gegenstand der aktuellen Forschung. Ein Merkmal dieser Erkrankung ist die parallele Entwicklung einer Hyperkalzämie im Blut. Aufgrund der Seltenheit und der Tatsache, dass die Erkrankung zumeist erst sehr spät diagnostiziert wird, ergibt sich eine extrem schlechte Prognose für die Patientinnen. Die kaum messbare Überlebensrate bei dieser Tumorerkrankung ist auch bedingt durch einen Mangel an wirksamen Therapien.

Die Basis unserer aktuellen Forschung resultiert aus der unikaten Zellpopulation SCCOHT-1, welche von uns isoliert und kultiviert wurde aus Aszites einer an einem SCCOHT-Rezidiv erkrankten 31-jährigen Patientin, die in der Klinik für Frauenheilkunde der MHH operiert wurde [1]. Das Tumormaterial aus Aszites wurde angereichert und zur Anzüchtung von Primärkulturen in einer Reihe verschiedener Kulturmedien, Zusätze und Wachstumsbedingungen getestet. Eine spontan auswachsende Primärkultur konnte über einen längeren Zeitraum stabil expandiert werden und zeigte dabei eine heterogene Morphologie und verschiedene Charakteristika [1].

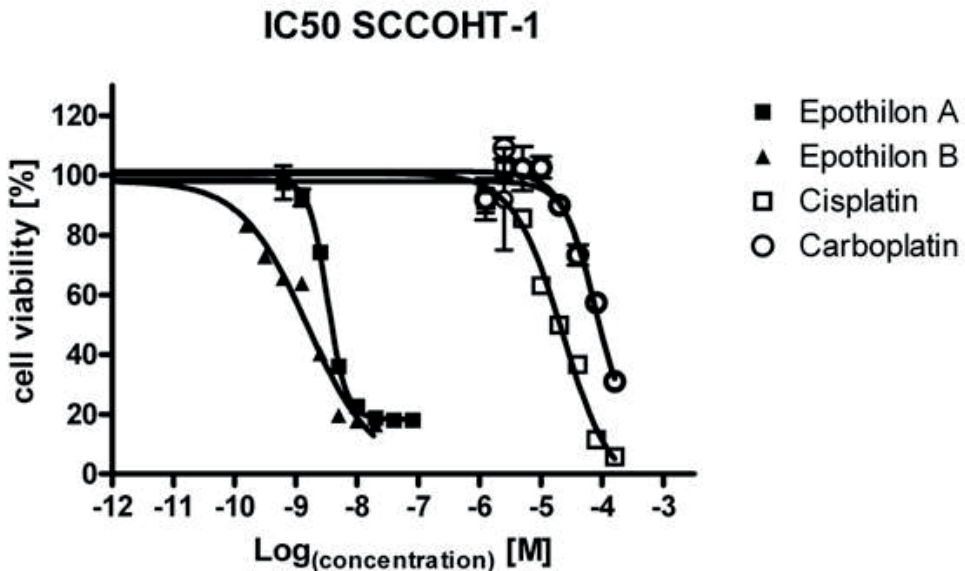
In vitro chemotherapeutische Testungen [Abbildung1] sowie eine in vivo Verifizierung dieser Daten mit Hilfe eines von uns etablierten NODscid Maus Xenograft-Tumormodells für SCCOHT-1 Zellen [Abbildung3A] zeigten neben zahlreichen Resistenzen (Carboplatin, Cisplatin, etc.) eine gewisse Sensitivität gegenüber tubulinbindenden Agenzien (Epothilone A und B) [2]. Dieses Ergebnis ist u.a. insofern bedeutend, da in der Klinik bislang prädominant platinbasierte-Präparate in verschiedenen therapeutischen Kombinationen eingesetzt wurden, die sich letztendlich ja auch als wirkungslos erwiesen haben.

Im Rahmen der Verwendung unserer SCCOHT-1 Zellen ist ein weiterer Fokus unserer Forschung das Phänomen der Hyperkalzämie, die begleitend bei einer Vielzahl von SCCOHT Patientinnen mit auftritt. Hierbei wurde das proliferative Verhalten von SCCOHT 1 Zellen unter exogener Kalziumsupplementierung (CaCl<sub>2</sub>) auf dem Konzentrationsniveau einer Hyperkalzämie in vitro untersucht [3]. Es stellte sich ein wachstumshemmender Effekt auf die SCCOHT-1 Zellen wie auch bei anderen Ovarialkarzinomzellen (NIH:OVCAR-3; SK-OV-3) ein [Abbildung2]. Immunoblot Analysen in SCCOHT-1 Zellen zeigten eine verstärkte Phosphorylierung von p44/42 MAP Kinase (Thr202/Tyr204) unter exogenem

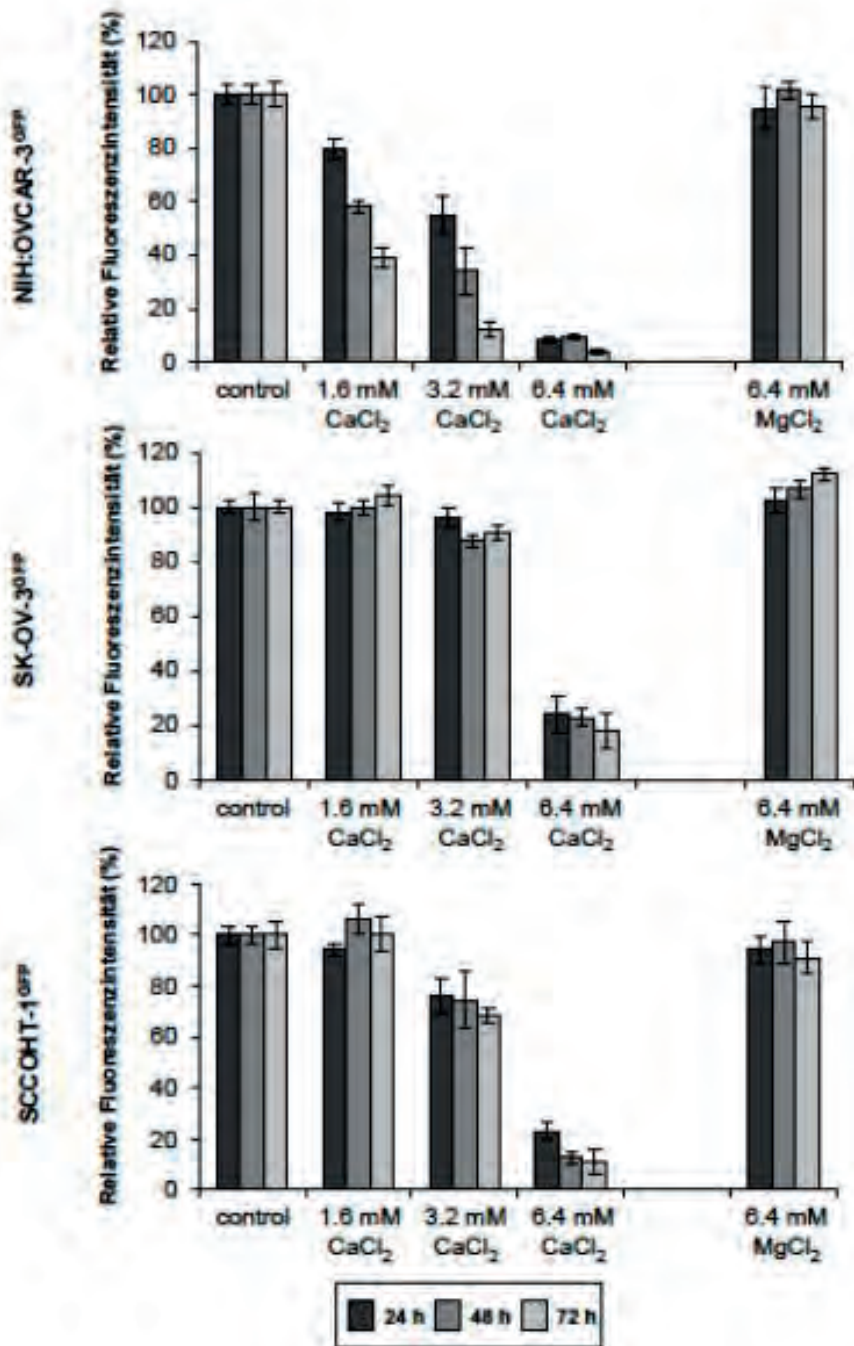
Kalzium. Untersuchungen dieses Signalwegs zeigten des Weiteren eine signifikant erhöhte und p44/42 MAP Kinase vermittelte Prostaglandin E2 (PGE2) Produktion in SCCOHT-1 Zellen sowie in anderen Ovarialkarzinom-Zelllinien. Allerdings hatte exogen zugeführtes PGE2 keinen Effekt auf die proliferative Kapazität der Zellen, sodass es hier keinen autokrinen Feedback-Mechanismus gibt. Obwohl die Verwendung eines MAP Kinase Inhibitors die kalziumvermittelte PGE2 Produktion der SCCOHT-1 Zellen blockieren konnte, veränderte sich nicht die kalziumvermittelte Zytotoxizität, sodass hier unterschiedliche kalziumvermittelte Signalwege vorliegen: 1) ein spezifischer MAP Kinase Signalweg mit darauf folgender PGE2 Produktion und 2) ein paralleler Signalweg mit Induktion von Apoptose in SCCOHT-1 Zellen [3].

Diese Ergebnisse konnten reproduzierbar auf ein Tiermodell übertragen werden [2]. Die SCCOHT-1-induzierten Maustumore wurden erstmals nach Tumorentstehung mit Etoposin B versus NaCl-Kontrolle behandelt [Abbildung3A]. Hierbei konnte in vivo ein merklich verlangsamtes Tumorwachstum im Vergleich zu den Kontrollen beobachtet werden. Anschließend wurden in einem weiteren Versuchsansatz die Tumore in Kombination mit Kalzium behandelt. Durch exogene Kalziumzufuhr parallel zur Etoposin B Behandlung konnte ein signifikantes abgeschwächtes Tumorwachstum beobachtet werden [Abbildung3B]. Dieses Ergebnis wurde begleitet von einer Reduktion des hyperkalzämischen Kalziumspiegels im Blut zurück auf Normal-Niveau im Gegensatz zu einer persistierenden Hyperkalzämie bei den ausschließlich kalziumbehandelten und den unbehandelten (Salzlösung) Tumoren. Dies erscheint vorerst etwas paradox, könnte aber einen Hinweis auf eine wichtige und bis jetzt ungeklärte physiologische Rolle von Kalzium in dieser Tumorentität geben. Hyperkalzämie ist eventuell ein Abwehrmechanismus des Organismus, um schnelles und aggressives Tumorwachstum zu antagonisieren.

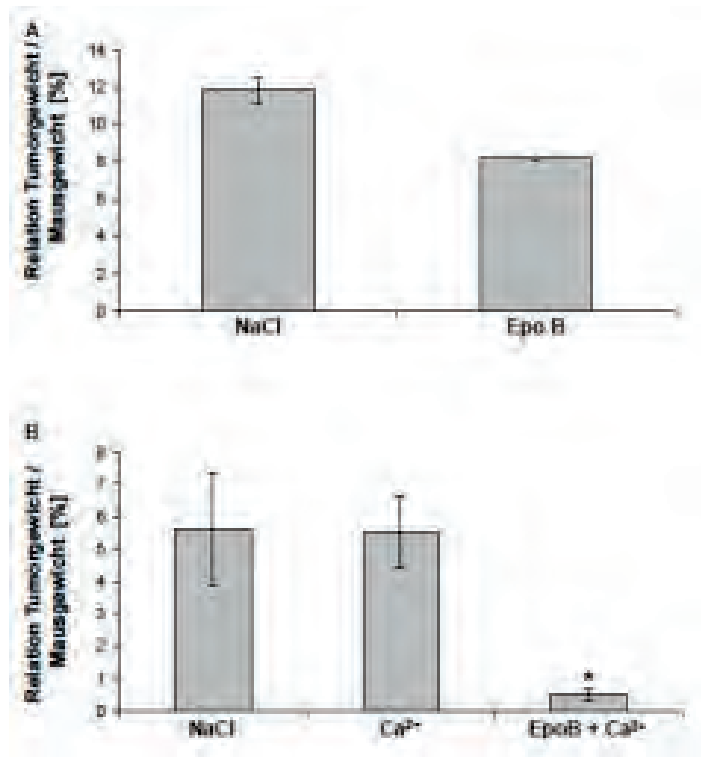
Neuere Erkenntnisse zum SCCOHT aus der Literatur zeigen eine Rolle für Mutationen des SMARCA4 Gens (Protein BRG-1; Funktion: transkriptionaler Koregulator) [4-6] und könnten somit beitragen, diesen Tumortyp u.a. schneller zu diagnostizieren. Mittels Immunoblot Analyse konnten wir zeigen, dass auch bei den von uns etablierten SCCOHT-1 Zellen keine BRG1 Expression detektierbar ist [3], was ebenso auf einer SMARCA4 Mutation basiert und damit die Bedeutung unseres Zellmodells für die weitere Erforschung dieser seltenen Tumorerkrankung unterstreicht.



**Abb. 1:** Unterschiedlich ausgeprägte Chemosensitivität von SCCOHT-1 Zellen. Zellen des kleinzelligen Ovarialkarzinoms vom hyperkalzämischen Typ (SCCOHT-1) wurden für 72h mit unterschiedlichen Konzentrationen von Etoposin A, Etoposin B, Cisplatin und Carboplatin inkubiert. Die Proliferationskapazität wurde mithilfe des Fluorescan Assay gemessen und auf eine jeweils mitgeführte Lösungsmittel-Kontrolle normiert. Anschließend wurde für alle Chemotherapeutika der IC50-Wert ermittelt (GraphPad Prism-6).



**Abb. 2:** Exogene Kalziumsupplementierung führt zu verminderter Proliferationskapazität. Dieses Ergebnis wurde mittels eines fluoreszenz-basierten Assay über eine Zeitspanne von 72h ausgewertet. Hierbei wurden den Zellen unterschiedliche Konzentrationen an Ca<sup>2+</sup> bzw. Mg<sup>2+</sup> zugesetzt und die hieraus resultierenden Messergebnisse auf die unbehandelte Kontrolle normiert.



**Abb. 3:** Effekt unterschiedlicher therapeutischer Ansätze auf das Tumorwachstum von SCCOHT-1 in NODscid Mäusen. Innerhalb von 18 Tagen nach subkutaner Injektion von SCCOHT-1 Zellen konnten Tumore nachgewiesen werden. Anschließend wurden verschiedene Behandlungen durchgeführt (A) Schon nach zweitägiger Behandlung mit Epothilon B im Vergleich zu NaCl konnte in der Relation des Tumor/Mausgewichts ein signifikanter Unterschied beobachtet werden. (B) In einem weiteren Versuchsansatz konnte ein deutlich vermindertes Tumorwachstum in der Relation des Tumor-/Mausgewichts bei den mit Kalzium/Epothilon B behandelten Tumoren im Vergleich zu den anderen Tumoren beobachtet werden.

#### Publikationen

- [1] Otte A. et al.: A tumor-derived population (SCCOHT-1) as cellular model for a small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type. *Int J Oncol* 2012,41:765-775.
- [2] Otte A. et al.: in vitro and in vivo therapeutic approach for a small cell carcinoma of the ovary hypercalcemic type using a SCCOHT-1 cellular model. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:126.
- [3] Otte A. et al.: Interference of Ca<sup>2+</sup> with the proliferation of SCCOHT-1 and ovarian adenocarcinoma cells. *Int J Oncol* 2014, 45:1151-1158.
- [4] Jelinic P. et al.: Recurrent SMARCA4 mutation in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet* 2014, 46:424-426.
- [5] Witkowski L. et al.: Germline and somatic SMARCA4 mutations characterize small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Nat Genet* 2014, 46:438-443.
- [6] Ramos P. et al.: Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type, displays frequent inactivating germline and somatic mutations in SMARCA4. *Nat Genet* 2014, 46:427-429.

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat); Förderung: Nds. Krebsgesellschaft

## 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; Dürst, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsfrauenklinik Jena; Deutsche Studiengruppe Kolposkopie; Förderung: Bruno- und Helene Jöster Stiftung

### **Prädiktoren des Therapieerfolgs bei Patientinnen mit Brustkrebs**

■ Projektleitung: Park-Simon, Tjoung-Won (Prof. Dr. med.), Thilo Dörk-Bousset (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: 5 regionale Frauenkliniken; Förderung: Claudia von Schilling Foundation

### **Genetische Epidemiologie des Mammakarzinoms**

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klinik für Strahlentherapie, MHH; Breast Cancer Association Consortium; Förderung: Rudolf Bartling Stiftung

### **Pathophysiologische Bedeutung und therapeutische Relevanz von Vitamin D in der Präeklampsie**

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr., M.Sc.); Kooperationspartner: Dechend, Ralf (PD Dr. med.), Charité Berlin, Max-Delbrück-Zentrum Berlin-Buch; Groten, Tanja, Universitätsfraueklinik Jena; Förderung: DFG

### **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 (FP7)

### **Interaktion von normalen und tumorigenen humanen Brustepithelzellen mit mesenchymalen Stammzellen**

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ungefroren, Hendrik (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik f. Innere Medizin, UKSH, Campus Lübeck; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

### **Genetische Risikofaktoren für ein Ovarialkarzinom**

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dürst, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsfrauenklinik Jena; Ovarian Cancer Association Consortium; Förderung: Cancer Research UK

### **Neue Ansätze der Immuntherapie beim Ovarialkarzinom**

■ Projektleitung: Klapdor, Rüdiger (Dr. med.), Hillemanns, Peter (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Experimentelle Genterapie

### **Funktionelle Charakterisierung der RAD50-Defizienz**

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Experimentelle Hämatologie, MHH, Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Toxikologie; Schindler, Detlev (Prof. Dr. med), Universität Würzburg

### **Kultivierung und Charakterisierung humaner mesenchymaler Stammzellen**

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.)

### **Die Rolle von Vitamin D in endothelassoziierten Schwangerschaftspathologien**

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr., MSc.); Kooperationspartner: Magee-Womens Research Institute and Foundation, Univeristy of Pittsburgh, USA

## Analyse des Vitamin D Status von Frauen mit Kinderwunsch in Hannover

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr., M.Sc.); Kooperationspartner: Chandra, A. (Dr. med.), Kinderwunschzentrum Bad Münder

## Der Einfluss von Gestationsdiabetes auf die Funktion und Sirtuinexpression fetaler Endothelzellen

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr., M.Sc.); Kooperationspartner: Das, Anibh (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen; Förderung: Deutsche Diabetes Gesellschaft

### Originalpublikationen

Agarwal D, Pineda S, Michailidou K, Herranz J, Pita G, Moreno LT, Alonso MR, Dennis J, Wang Q, Bolla MK, Meyer KB, Menendez-Rodriguez P, Haridison D, Mendiola M, Gonzalez-Neira A, Lindblom A, Margolin S, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Jones M, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Kondo N, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Hartman M, Hui M, Lim WY, Iau PT, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Kang D, Choi J-, Park SK, Noh D-, Hopper JL, Schmidt DF, Makalic E, Southey MC, Teo SH, Yip CH, Sivanandan K, Tay W-, Brauch H, Bruning T, Hamann U, GENICA Network, Dunning AM, Shah M, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatou S, Schmidt MK, Broeks A, Rosenberg EH, van't Veer LJ, Fasching PA, Renner SP, Ekici AB, Beckmann MW, Shen C-, Hsiung C, Yu J-, Hou M, Blot W, Cai Q, Wu AH, Tseng C-, Van Den Berg D, Stram DO, Cox A, Brock IW, Reed MW, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsarn P, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole MJ, Long J, Shu X-, Lu W, Gao Y-, Zhang B, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Mariette F, Sangrajrang S, McKay J, Couch FJ, Toland AE, TNBCC, Yannoukakos D, Fletcher O, Johnson N, dos Santos Silva I, Peto J, Marme F, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Sanchez M, Mulot C, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyer H, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Mannermaa A, Kataja V, Kosma V-, Hartikainen JM, Lambrechts D, Yesilyurt BT, Floris G, Leunen K, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Wang X, Olson JE, Vachon C, Purrington K, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Marchand LL, Simard J, Dumont M, Goldberg MS, Labreche F, Wingqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Garcia-Closas M, Chanock SJ, Lissowska J, Figueroa JD, Czene K, Eriksson M, HuM.P.H.reys K, Darabi H, Hoening MJ, Krieger M, Collee JM, Tilanus-Linthorst M, Li J, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Bogdanova N, Dörk T, Hall P, Chenevix-Trench J, Easton DF, Pharroah PD, Arias-Perez JJ, Zamora P, Benitez J, Milne RL. FGF receptor genes and breast cancer susceptibility: results from the Breast Cancer Association Consortium. *Br J Cancer* 2014;110(4):1088-1100

Alamantariotou K, Lazakidou A, Topalidou A, Kontosorou G, Tsouri M, Michel-Schuldt M, Samantzis C. Collective intelligence for knowledge building and research in communities of practice and virtual learning environments: a project experience. *Int J Health Res Innov* 2014;2(1):51-64

Allred EN, Capone A Jr, Fraioli A, Dammann O, Droste P, Duker J, Gise R, Kuban K, Leviton A, O'Shea TM, Paneth N, Petersen R, Trese M, Stoessel K, Vanderveen D, Wallace DK, Weaver G. Retinopathy

of prematurity and brain damage in the very preterm newborn. *J AAPOS* 2014;18(3):241-247

Austermann J, Friesenhagen J, Fassl SK, Ortkras T, Burgmann J, Barczyk-Kahlert K, Faist E, Zedler S, Pirr S, Rohde C, Muller-Tidow C, von Kockritz-Blickwede M, von Kaisenberg CS, Flohe SB, Ulas T, Schultze JL, Roth J, Vogl T, Viemann D. Alarmins MRP8 and MRP14 Induce Stress Tolerance in Phagocytes under Sterile Inflammatory Conditions. *Cell Rep* 2014;9(6):2112-2123

Bahlmann F, Reinhard I, Schramm T, Geipel A, Gembruch U, von Kaisenberg CS, Schmitz R, Stupin J, Chaoui R, Karl K, Kalache K, Faschingbauer F, Ponnath M, Rempen A, Kozlowski P. Cranial and cerebral signs in the diagnosis of spina bifida between 18 and 22 weeks of gestation: A German multicenter study. *Prenat Diagn* 2015;35(3):228-235

Begley CM, Gross MM, Dencker A, Benstoem C, Berg M, Devane D. Outcome measures in studies on the use of oxytocin for the treatment of delay in labour: A systematic review. *Midwifery* 2014;30(9):975-982

Bogdanova N, Togo AV, Ratajska M, Kluzniak W, Takhirova Z, Tarp T, Prokofyeva D, Bermisheva M, Yanus GA, Gorodnova TV, Sokolenko AP, Kuzniacka A, Podolak A, Stukan M, Wokolorczyk D, Gronwald J, Vasilevska D, Rudaitis V, Runnebaum IB, Dürst M, Park-Simon TW, Hillemanns P, Antonenkova N, Khusnutdinova E, Limon J, Lubinski J, Cybulski C, Imyanitov E, Dörk T. Prevalence of the BLM nonsense mutation, p.Q548X, in ovarian cancer patients from Central and Eastern Europe. *Fam Cancer* 2015;14(1):145-149

Brodowski L, Burlakov J, Myers AC, von Kaisenberg CS, Grundmann M, Hubel CA, von Versen-Höyneck F. Vitamin d prevents endothelial progenitor cell dysfunction induced by sera from women with preeclampsia or conditioned media from hypoxic placenta. *PLoS One* 2014;9(6):e98527

Caliebe A, Richter J, Ammerpohl O, Kanber D, Beygo J, Bens S, Haake A, Jüttner E, Korn B, Mackay DJ, Martin-Subero JI, Nagel I, Sebire NJ, Seidmann L, Vater I, von Kaisenberg CS, Temple IK, Horsthemke B, Buiting K, Siebert R. A familial disorder of altered DNA-methylation. *J Med Genet* 2014;51(6):407-412

Carvajal-Carmona LG, O'Mara TA, Painter JN, Lose FA, Dennis J, Michailidou K, Tyrer JP, Ahmed S, Ferguson K, Healey CS, Pooley K, Beesley J, Cheng T, Jones A, Howarth K, Martin L, Gorman M, Hodgson S, National Study of Endometrial Cancer Genetics Group (NSEC), The Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANEC), Wentzensen N, Fasching PA, Hein A, Beckmann MW,

- Renner SP, Dörk T, Hillemanns P, Durst M, Runnebaum I, Lambrechts D, Coenegrachts L, Schrauwen S, Amant F, Winterhoff B, Dowdy SC, Goode EL, Teoman A, Salvesen HB, Trovik J, Njolstad TS, Werner HM, Scott RJ, Ashton K, Proietto T, Otton G, Wersall O, Mints M, Tham E, RENDOCAS, Hall P, Czene K, Liu J, Li J, Hopper JL, Southey MC, Australian Ovarian Cancer Study (AOCS), Ekici AB, Ruebner M, Johnson N, Peto J, Burwinkel B, Marme F, Brenner H, Dieffenbach AK, Meindl A, Brauch H, The GENICA Network, Lindblom A, Depreeuw J, Moisse M, Chang-Claude J, Rudolph A, Couch FJ, Olson JE, Giles GG, Bruinsma F, Cunningham JM, Fridley BL, Borresen-Dale AL, Kristensen VN, Cox A, Swerdlow AJ, Orr N, Bolla MK, Wang Q, Weber RP, Chen Z, Shah M, Pharoah PD, Dunning AM, Tomlinson I, Easton DF, Spurdle AB, Thompson DJ. Candidate locus analysis of the TERT-CLPTM1L cancer risk region on chromosome 5p15 identifies multiple independent variants associated with endometrial cancer risk. *Hum Genet* 2015;134(2):231-245
- Chatterjee D, Marquardt N, Tufa D, Beauclair G, Low H, Hatlapatka T, Hass R, Kasper C, von Kaisenberg C, Schmidt R, Jacobs R. Role of gamma-secretase in human umbilical-cord derived mesenchymal stem cell mediated suppression of NK cell cytotoxicity. *Cell Commun Signal* 2014;12(1):63
- Chatterjee D, Marquardt N, Tufa DM, Hatlapatka T, Hass R, Kasper C, von Kaisenberg C, Schmidt RE, Jacobs R. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells utilise Activin-A to suppress Interferon-gamma production by natural killer cells. *Front Immunol* 2014;5(662):
- Chatterjee D, Tufa DM, Baehre H, Hass R, Schmidt RE, Jacobs R. Natural killer cells acquire CD73 expression upon exposure to mesenchymal stem cells. *Blood* 2014;123(4):594-595
- Dammann O, Gray P, Gressens P, Wolkenhauer O, Leviton A. Systems Epidemiology: What's in a Name? *Online J Public Health Inform* 2014;6(3):e198
- Darashchonak N, Sarisin A, Kleppa MJ, Powers RW, von Versen-Höyneck F. Activation of adenosine A receptor impairs properties of trophoblast cells and involves mitogen-activated protein (MAP) kinase signaling. *Placenta* 2014;35(9):763-771
- Eri TS, Bondas T, Gross MM, Janssen P, Green JM. A balancing act in an unknown territory: A metasynthesis of first-time mothers experiences in early labour. *Midwifery* 2015;31(3):e58-e67
- Erlenwein J, Kundu S, Schippert C, Soergel P, Hillemanns P, Staboulidou I. Attitude toward, acceptance of and knowledge about female sterilization as a method of contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;185C:83-87
- Gatei M, Kijas AW, Biard D, Dörk T, Lavin MF. RAD50 phosphorylation promotes ATR downstream signaling and DNA restart following replication stress. *Hum Mol Genet* 2014;DOI: 10.1093/hmg/ddu141
- Geyer S, Jaunzeme J, Hillemanns P. Cervical cancer screening in Germany: group-specific participation rates in the state of Niedersachsen (Lower Saxony). A study with health insurance data. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(3):623-629
- Ghousaini M, Edwards SL, Michailidou K, Nord S, Cowper-Sal Lari R, Desai K, Kar S, Hillman KM, Kaufmann S, Glubb DM, Beesley J, Dennis J, Bolla MK, Wang Q, Dicks E, Guo Q, Schmidt MK, Shah M, Luben R, Brown J, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Klevebring D, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Lambrechts D, Thienpont B, Neven P, Wildiers H, Broeks A, Van't Veer LJ, Rutgers EJ, Couch FJ, Olson JE, Hallberg E, Vachon C, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Gibson L, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Hall P, Li J, Liu J, HuM.P.H.reys K, Kang D, Choi JY, Park SK, Noh DY, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Yatabe Y, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Sanchez M, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Benitez J, Zamora MP, Perez JI, Menendez P, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai Q, Cox A, Cross SS, Reed MW, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Lindblom A, Margolin S, Teo SH, Yip CH, Lee DS, Wong TY, Hooning MJ, Martens JW, Collee JM, van Deurzen CH, Hopper JL, Southey MC, Tsimiklis H, Kapuscinski MK, Shen CY, Wu PE, Yu JC, Chen ST, Alnaes GG, Borresen-Dale AL, Giles GG, Milne RL, McLean C, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Hartman M, Miao H, Buhari SA, Teo YY, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker MJ, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Brauch H, Bruning T, Koto YD, Radice P, Peterlongo P, Bonanni B, Volorio S, Dörk T, Bogdanova NV, Helbig S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Slager S, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukakis D, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Hamann U, Torres D, Zheng W, Long J, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, de Santiago I, Carroll J, Caldas C, Brown MA, Lupien M, Kristensen VN, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, French JD, Easton DF, Dunning AM, Australian Ovarian Cancer Management Group, Australian Ovarian Cancer Management Group. Evidence that breast cancer risk at the 2q35 locus is mediated through IGFBP5 regulation. *Nat Commun* 2014;4:4999
- Glubb DM, Maranian MJ, Michailidou K, Pooley KA, Meyer KB, Kar S, Carlebur S, O'Reilly M, Betts JA, Hillman KM, Kaufmann S, Beesley J, Canisius S, Hopper JL, Southey MC, Tsimiklis H, Apicella C, Schmidt MK, Broeks A, Hogervorst FB, van der Schoot CE, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Fasching PA, Ruebner M, Ekici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Fletcher O, Johnson N, Pharoah PD, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Burwinkel B, Marme F, Yang R, Surowy H, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Sanchez M, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Zamora MP, Arias Perez JI, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C,

- Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Ko Y, Brüning T, The GENICA Network, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Tanaka H, Dörk T, Bogdanova NV, Helbig S, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma V, Hartikainen JM, kConFab Investigators, Wu AH, Tseng C, Van Den Berg D, Stram DO, Lambrechts D, Zhao H, Weltens C, van Limbergen E, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Rudolph A, Seibold P, Radice P, Peterlongo P, Barile M, Capra F, Couch FJ, Olson JE, Hallberg E, Vachon C, Giles GG, Milne RL, McLean C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Teo SH, Yip CH, See M, Cornes B, Cheng C, Ikram MK, Kristensen V, Norwegian Breast Cancer Study, Zheng W, Halverson SL, Shrubsole M, Long J, Winqvist R, Pylkäs K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppi S, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Czene K, Klevebring D, Darabi H, Eriksson M, Hoening MJ, Hollestelle A, Martens JW, Collee JM, Hall P, Li J, HuM.P.H.reys K, Shu X, Lu W, Gao Y, Cai H, Cox A, Cross SS, Reed MW, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Shah M, Ghousaini M, Kang D, Choi J, Park SK, Noh D, Hartman M, Miao H, Lim WY, Tang A, Hamann U, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Olsowd C, Slager S, Toland AE, Yannoukakos D, Shen C, Wu P, Yu J, Hou M, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Jones M, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Healey CS, Brown MA, Ponder BA, Chenevix-Trench G, Thompson DJ, Edwards SL, Easton DF, Dunning AM, French JD. Fine-Scale Mapping of the 5q11.2 Breast Cancer Locus Reveals at Least Three Independent Risk Variants Regulating MAP3K1. *Am J Hum Genet* 2015;96(1):5-20
- Gross G, Becker N, Brockmeyer NH, Esser S, Freitag U, Gebhardt M, Gissmann L, Hillemanns P, Grundhewer H, Ikenberg H, Jessen H, Kaufmann A, Klug S, Klusmann JP, Nast A, Pathirana D, Petry KU, Pfister H, Rollinghof U, Schneede P, Schneider A, Selka E, Singer S, Smola S, Sporbeck B, von Knebel Doeberitz M, Wutzler P. Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien. *Laryngorhinootologie* 2014;93(12):848-856
- Gross MM, Mattered A, Berlage S, Kaiser A, Lack N, Macher-Heidrich S, Misselwitz B, Bahlmann F, Falbrede J, Hillemanns P, von Kaisenberg C, von Koch FE, Schild RL, Stepan H, Devane D, Mikolajczyk R. Interinstitutional variations in mode of birth after a previous caesarean section: a cross-sectional study in six German hospitals. *J Perinat Med* 2015;43(2):177-184
- Grylka-Baeschlin S, van Teijlingen E, Gross MM. Cultural differences in postnatal quality of life among German-speaking women - a prospective survey in two countries. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14(1):277
- Grylka-Baeschlin S, van Teijlingen E, Stoll K, Gross MM. Translation and validation of the German version of the Mother-Generated Index and its application during the postnatal period. *Midwifery* 2015;31(1):47-53
- Hille-Betz U, Kniebusch N, Wojcinski S, Henseler H, Heyl V, Ohlinger R, Paepke S, Klappdor R, Krause-Bergmann B. Breast Reconstruction and Revision Surgery for Implant-associated Breast Deformities Using Porcine Acellular Dermal Matrix: A Multicenter Study of 156 Cases. *Ann Surg Oncol* 2015;22(4):1146-1152
- Hille-Betz U, Vaske B, Henseler H, Soergel P, Kundu S, Makowski L, Schelcher S, Wojcinski S, Hillemanns P. Dermoglandular Rotation Flaps for Breast-Conserving Therapy: Aesthetic Results, Patient Satisfaction, and Morbidity in Comparison to Standard Segmentectomy. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:152451
- Hillemanns P, Garcia F, Petry KU, Dvorak V, Sadovsky O, Iversen OE, Einstein MH. A randomized study of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with cervical intraepithelial neoplasia 1/2. *Am J Obstet Gynecol* 2014;DOI: 10.1016/j.ajog.2014.10.1107
- Hillemanns P, Petry KU, Soergel P, Collinet P, Ardaens K, Gallwas J, Luyten A, Dannecker C. Efficacy and safety of hexaminolevulinate photodynamic therapy in patients with low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers Surg Med* 2014;46(6):456-461
- Holm M, Msall ME, Skranes J, Dammann O, Allred E, Leviton A. Antecedents and correlates of visual field deficits in children born extremely preterm. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;
- Johnson N, Dudbridge F, Orr N, Gibson L, Jones ME, Schoemaker MJ, Folkard EJ, Haynes BP, Hopper JL, Southey MC, Dite GS, Apicella C, Schmidt MK, Broeks A, Van T Veer LJ, Atsma F, Muir K, Lophatananon A, Fasching PA, Beckmann MW, Ekici AB, Renner SP, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Guenel P, Truong T, Cordina E, Menegaux F, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flygve H, Milne R, Zamora MP, Arias Perez JI, Benitez J, Bernstein L, Anton-Culver H, Ziogas A, Clarke Dur C, Brenner H, Muller H, Arndt V, Dieffenbach AK, Meindl A, Heil J, Bartram CR, Schmutzler RK, Brauch H, Justenhoven C, Ko YD, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Matsuo K, Dörk T, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Lindblom A, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Chenevix-Trench G, Beesley J, Wu AH, Van den Berg D, Tseng CC, Lambrechts D, Smeets D, Neven P, Wildiers H, Chang-Claude J, Rudolph A, Nickels S, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Bonanni B, Pensotti V, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Fredericksen Z, Pankratz VS, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Haiman C, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Soucy P, Teo S, Yip CH, Phuah SY, Cornes BK, Kristensen VN, Grenaker Alnaes G, Borresen-Dale AL, Zheng W, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Devilee P, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Sherman ME, Hall P, Schoof N, Hoening M, Hollestelle A, Oldenburg RA, Tilanus-Linthorst M, Liu J, Cox A, Brock IW, Reed MW, Cross SS, Blot W, Signorello LB, Pharoah PD, Dunning AM, Shah M, Kang D, Noh DY, Park SK, Choi JY, Hartman M, Miao H, Lim WY, Tang A, Hamann U, Forsti A, Rudiger T, Ulmer HU, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Slager S, Toland AE, Vachon C, Yannoukakos D, Shen CY, Yu JC, Huang CS, Hou MF, Gonzalez-Neira A, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Luccarini C, Dennis J, Michailidou K, Bolla MK, Wang J, Easton DF, Garcia-



Closas M, Dowsett M, Ashworth A, Swerdlow AJ, Peto J, Dos Santos Silva I, Fletcher O. Genetic variation at CYP3A is associated with age at menarche and breast cancer risk: a case-control study. *Breast Cancer Res* 2014;16(3):R51

Kelemen LE, Terry KL, Goodman MT, Webb PM, Bandera EV, McGuire V, Rossing MA, Wang Q, Dicks E, Tyrer JP, Song H, Kupryjanczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Plisiecka-Halasa J, Timorek A, Menon U, Gentry-Maharaj A, Gayther SA, Ramus SJ, Narod SA, Risch HA, McLaughlin JR, Siddiqui N, Glasspool R, Paul J, Carty K, Gronwald J, Lubinski J, Jakubowska A, Cybulski C, Kiemenev LA, Massuger LF, van Altena AM, Aben KK, Olson SH, Orlow I, Cramer DW, Levine DA, Bisogna M, Giles GG, Southey MC, Bruinsma F, Kjaer SK, Hogdall E, Jensen A, Hogdall CK, Lundvall L, Engelholm SA, Heitz F, du Bois A, Harter P, Schwaab I, Butzow R, Nevanlinna H, Pelttari LM, Leminen A, Thompson PJ, Lurie G, Wilkens LR, Lambrechts D, Van Nieuwenhuysen E, Lambrechts S, Vergote I, Beesley J, AOCs Study Group/ACS Investigators, Fasching PA, Beckmann MW, Hein A, Ekici AB, Doherty JA, Wu AH, Pearce CL, Pike MC, Stram D, Chang-Claude J, Rudolph A, Dörk T, Durst M, Hillemanns P, Runnebaum IB, Bogdanova N, Antonenkova N, Odunsi K, Edwards RP, Kelley JL, Modugno F, Ness RB, Karlan BY, Walsh C, Lester J, Orsulic S, Fridley BL, Vierkant RA, Cunningham JM, Wu X, Lu K, Liang D, Hildebrandt MA, Weber RP, Iversen ES, Tworoger SS, Poole EM, Salvesen HB, Krakstad C, Bjorge L, Tangen IL, Pejovic T, Bean Y, Kellar M, Wentzensen N, Brinton LA, Lissowska J, Garcia-Closas M, Campbell IG, Eccles D, Whittemore AS, Sieh W, Rothstein JH, Anton-Culver H, Ziogas A, Phelan CM, Moysich KB, Goode EL, Schildkraut JM, Berchuck A, Pharoah PD, Sellers TA, Brooks-Wilson A, Cook LS, Le ND. Consortium analysis of gene and gene-folate interactions in purine and pyrimidine metabolism pathways with ovarian carcinoma risk. *Mol Nutr Food Res* 2014;58(10):2023-2035

Khan S, Greco D, Michailidou K, Milne RL, Muranen TA, Heikinen T, Aaltonen K, Dennis J, Bolla MK, Liu J, Hall P, Irwanto A, HuM.P.H.reys K, Li J, Czene K, Chang-Claude J, Hein R, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Fletcher O, Peto J, Dos Santos Silva I, Johnson N, Gibson L, Aitken Z, Hopper JL, Tsimiklis H, Bui M, Makalic E, Schmidt DF, Southey MC, Apicella C, Stone J, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Adank MA, van der Luijt RB, Meindl A, Schmutzler RK, Muller-Miyhok B, Lichtner P, Turnbull C, Rahman N, Chanock SJ, Hunter DJ, Cox A, Cross SS, Reed MW, Schmidt MK, Broeks A, Veer LJ, Hogervorst FB, Fasching PA, Schrauder MG, Ekici AB, Beckmann MW, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Benitez J, Zamora PM, Perez JL, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Pharoah PD, Dunning AM, Shah M, Luben R, Brown J, Couch FJ, Wang X, Vachon C, Olson JE, Lambrechts D, Moisse M, Paridaens R, Christiaens MR, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Mulot C, Marme F, Burwinkel B, Schneeweiss A, Sohn C, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Andrulis IL, Knight JA, Tchatchou S, Mulligan AM, Dörk T, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Anton-Culver H, Darabi H, Eriksson M, Garcia-Closas M, Figueroa J, Lissowska J, Brinton L, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Kristensen VN, KConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Slager S, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukakos D, Lindblom A,

Margolin S, Radice P, Peterlongo P, Barile M, Mariani P, Hoening MJ, Martens JW, Collee JM, Jager A, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Giles GG, McLean C, Brauch H, Bruning T, Ko YD, GENICA Network, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Jones M, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Mannermaa A, Hamann U, Chenevix-Trench G, Blomqvist C, Aittomaki K, Easton DF, Nevanlinna H. MicroRNA Related Polymorphisms and Breast Cancer Risk. *PLoS One* 2014;9(11):e109973

Kleppa MJ, Erlenwein SV, Darashchonak N, von Kaisenberg CS, von Versen-Höyneck F. Hypoxia and the anticoagulants dalteparin and acetylsalicylic Acid affect human placental amino Acid transport. *PLoS One* 2014;9(6):e99217

Knappskog S, Gansmo LB, Dibirova K, Metspalu A, Cybulski C, Peterlongo P, Aaltonen L, Vatten L, Romundstad P, Hveem K, Devilee P, Evans GD, Lin D, Van Camp G, Manolopoulos VG, Osorio A, Milani L, Ozcelik T, Zalloua P, Mouzay F, Bliznetz E, Balanovska E, Pocheshkova E, Kucinskas V, Atramantova L, Nymadawa P, Titov K, Lavryashina M, Yusupov Y, Bogdanova N, Koshel S, Zamora J, Wedge DC, Charlesworth D, Dörk T, Balanovsky O, Lonning PE. Population distribution and ancestry of the cancer protective MDM2 SNP285 (rs117039649). *Oncotarget* 2014;5(18):8223-8234

Kohlhase S, Bogdanova NV, Schurmann P, Bermisheva M, Khusnutdinova E, Antonenkova N, Park-Simon TW, Hillemanns P, Meyer A, Christiansen H, Schindler D, Dörk T. Mutation Analysis of the ERCC4/FANCC Gene in Hereditary Breast Cancer. *PLoS One* 2014;9(1):e85334

Korzeniewski SJ, Soto-Rivera CL, Fichorova RN, Allred EN, Kuban KC, O'Shea TM, Paneth N, Agus M, Dammann O, Leviton A. Are preterm newborns who have relative hyperthyrotropinemia at increased risk of brain damage? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014;27(11-12):1077-1088

Lee AW, Tyrer JP, Doherty JA, Stram DA, Kupryjanczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Plisiecka-Halasa J, Spiewankiewicz B, Myers EJ, Australian Cancer Study (Ovarian Cancer), Australian Ovarian Cancer Study Group, Chenevix-Trench G, Fasching PA, Beckmann MW, Ekici AB, Hein A, Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, Lambrechts D, Wicklund KG, Eilber U, Wang-Gohrke S, Chang-Claude J, Rudolph A, Sucheston L, Odunsi K, Moysich KB, Shvetsov YB, Thompson PJ, Goodman MT, Wilkens LR, Dörk T, Hillemanns P, Durst M, Runnebaum IB, Bogdanova N, Pelttari LM, Nevanlinna H, Leminen A, Edwards RP, Kelley JL, Harter P, Schwaab I, Heitz F, du Bois A, Orsulic S, Lester J, Walsh C, Karlan BY, Hogdall E, Kjaer SK, Jensen A, Vierkant RA, Cunningham JM, Goode EL, Fridley BL, Southey MC, Giles GG, Bruinsma F, Wu X, Hildebrandt MA, Lu K, Liang D, Bisogna M, Levine DA, Weber RP, Schildkraut JM, Iversen ES, Berchuck A, Terry KL, Cramer DW, Tworoger SS, Poole EM, Olson SH, Orlow I, Bandera EV, Bjorge L, Tangen IL, Salvesen HB, Krakstad C, Massuger LF, Kiemenev LA, Aben KK, van Altena AM, Bean Y, Pejovic T, Kellar M, Le ND, Cook LS, Kelemen LE, Brooks-Wilson A, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Jakubowska A, Wentzensen N, Brinton LA, Lissowska J, Yang H, Nedergaard L, Lundvall L, Hogdall

C, Song H, Campbell IG, Eccles D, Glasspool R, Siddiqui N, Carty K, Paul J, McNeish I, Sieh W, McGuire V, Rothstein JH, Whittemore AS, McLaughlin JR, Risch HA, Phelan CM, Anton-Culver H, Ziogas A, Menon U, Ramus SJ, Gentry-Maharaj A, Harrington P, Pike MC, Modugno F, Rossing MA, Ness RB, Pharoah PD, Stram DO, Wu AH, Pearce CL. Evaluating the ovarian cancer gonadotropin hypothesis: a candidate gene study. *Gynecol Oncol* 2015;136(3):542-548

Lee JW, VanderVeen D, Allred EN, Leviton A, Dammann O. Pre-threshold retinopathy in premature infants with intra-uterine growth restriction. *Acta Paediatr* 2015;104(1):27-31

Lin WY, Camp NJ, Ghoussaini M, Beesley J, Michailidou K, Hopper JL, Apicella C, Southey MC, Stone J, Schmidt MK, Broeks A, Van't Veer LJ, Rutgers EJ, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Fletcher O, Johnson N, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Sawyer EJ, Cheng T, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Surowy HM, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Mulot C, Bojesen S, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Benitez J, Zamora MP, Arias Perez JI, Menendez P, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Anton-Culver H, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Lichtner P, Schmutzler RK, Muller-Myhsok B, Brauch H, Brüning T, Ko YD, The GENICA Network, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Nevanlinna H, Aittomäki K, Blomqvist C, Khan S, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Horio A, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Investigators K, Australian Ovarian Cancer Study Group, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Neven P, Wauters E, Wildiers H, Lambrechts D, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Bonanni B, Couch FJ, Wang X, Vachon C, Purrington K, Giles GG, Milne R, McLean C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Teo SH, Yip CH, Hassan N, Vithana EN, Kristensen V, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Garcia-Closas M, Figueroa J, Lissowska J, Brinton L, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Brand JS, Hooning MJ, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Jager A, Li J, Liu J, HuM.P.H.reys K, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Cross SS, Reed MW, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Pharoah PD, Perkins B, Shah M, Blows FM, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Hartman M, Miao H, Chia KS, Putti TC, Hamann U, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Slager S, Toland AE, Yannoukakos D, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Ding SL, Ashworth A, Jones M, Orr N, Swerdlow AJ, Tsimiklis H, Makalic E, Schmidt DF, Bui QM, Chanock SJ, Hunter DJ, Hein R, Dahmen N, Beckmann L, Aaltonen K, Muranen TA, Heikkinen T, Irwanto A, Rahman N, Turnbull C, The Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Study, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer HE, Adank MA, van der Luijt RB, Hall P, Chenevix-Trench G, Dunning A, Easton DF, Cox A. Identification and characterization of novel associations in the CASP8/ALS2CR12 region on chromosome 2 with breast cancer risk. *Hum Mol Genet* 2015;24(1):285-298

Lin WY, Camp NJ, Ghoussaini M, Beesley J, Michailidou K, Hopper JL, Apicella C, Southey MC, Stone J, Schmidt MK, Broeks A, Van't Veer LJ, Rutgers EJ, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Fletcher O, Johnson N, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Sawyer EJ, Cheng T, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Surowy HM, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Mulot C, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Benitez J, Zamora MP, Arias Perez JI, Menendez P, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Anton-Culver H, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Lichtner P, Schmutzler RK, Muller-Myhsok B, Brauch H, Brüning T, Ko YD, GENICA Network, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Nevanlinna H, Aittomäki K, Blomqvist C, Khan S, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Horio A, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Neven P, Wauters E, Wildiers H, Lambrechts D, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Bonanni B, Couch FJ, Wang X, Vachon C, Purrington K, Giles GG, Milne RL, Mclean C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Teo SH, Yip CH, Hassan N, Vithana EN, Kristensen V, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole MJ, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Garcia-Closas M, Figueroa J, Lissowska J, Brinton L, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Brand JS, Hooning MJ, Hollestelle A, Van Den Ouweland AM, Jager A, Li J, Liu J, HuM.P.H.reys K, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Cross SS, Reed MW, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Pharoah PD, Perkins B, Shah M, Blows FM, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Hartman M, Miao H, Chia KS, Putti TC, Hamann U, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Slager S, Toland AE, Yannoukakos D, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Ding SL, Ashworth A, Jones M, Orr N, Swerdlow AJ, Tsimiklis H, Makalic E, Schmidt DF, Bui QM, Chanock SJ, Hunter DJ, Hein R, Dahmen N, Beckmann L, Aaltonen K, Muranen TA, Heikkinen T, Irwanto A, Rahman N, Turnbull CA, Breast and Ovarian Cancer Susceptibility (BOCS) Study, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer HE, Adank MA, Van Der Luijt RB, Hall P, Chenevix-Trench G, Dunning A, Easton DF, Cox A. Identification and characterization of novel associations in the CASP8/ALS2CR12 region on chromosome 2 with breast cancer risk. *Hum Mol Genet* 2015;24(1):285-298

Lück HJ, Lübke K, Reinisch M, Maass N, Feisel-Schwickardi G, Tome O, Janni W, Aydogdu M, Neunhoffer T, Ober A, Aktas B, Park-Simon TW, Schumacher C, Höffkes HG, Illmer T, Wagner H, Mehta K, von Minckwitz G, Nekljudova V, Loibl S. Phase III study on efficacy of taxanes plus bevacizumab with or without capecitabine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(1):141-149

Malaeb SN, Davis JM, Pinz IM, Newman JL, Dammann O, Rios M. Effect of Sustained Postnatal Systemic Inflammation on Hippocampal Volume and Function in Mice. *Pediatr Res* 2014;76(4):363-369

Milne RL, Burwinkel B, Michailidou K, Arias-Perez JI, Zamora MP, Menendez-Rodriguez P, Hardisson D, Mendiola M, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Dennis J, Wang Q, Bolla MK, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker M, Ko YD, Brauch H, Hannu U, GENICA Network, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Tajima K, Li J, Brand JS, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Lambrechts D, Peuteman G, Christiaens MR, Smeets A, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Hartman M, Hui M, Yen Lim W, Wan Chan C, Marme F, Yang R, Bugert P, Lindblom A, Margolin S, Garcia-Closas M, Chanock SJ, Lissowska J, Figueroa JD, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Hooning MJ, Kriege M, van den Ouweland AM, Koppert LB, Fletcher O, Johnson N, dos-Santos-Silva I, Peto J, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole MJ, Long J, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Cox A, Cross SS, Reed MW, Schmidt MK, Broeks A, Cornelissen S, Braaf L, Kang D, Choi JY, Park SK, Noh DY, Simard J, Dumont M, Goldberg MS, Labreche F, Fasching PA, Hein A, Ekici AB, Beckmann MW, Radice P, Peterlongo P, Azzollini J, Barile M, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Hopper JL, Schmidt DF, Makalic E, Southey MC, Hwang Teo S, Har Yip C, Sivanandan K, Tay WT, Shen CY, Hsiung CN, Yu JC, Hou MF, Guenel P, Truong T, Sanchez M, Mulot C, Blot W, Cai Q, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Bogdanova N, Dörk T, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsarn P, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Shu XO, Lu W, Gao YT, Zhang B, Couch FJ, Toland AE, TNBCC, Yannoukakos D, Sangrairang S, McKay J, Wang X, Olson JE, Vachon C, Purrington K, Severi G, Baglietto L, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Czene K, Eriksson M, HuM.P.H.reys K, Darabi H, Ahmed S, Shah M, Pharoah PD, Hall P, Giles GG, Benitez J, Dunning AM, Chenevix-Trench G, Easton DF. Common non-synonymous SNPs associated with breast cancer susceptibility: findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet* 2014;23(22):6096-6111

Mücke J, Klapdor R, Schneider M, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: Technique, experience and results. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):287-292

Nakamura K, Fike F, Haghayegh S, Saunders-Pullman R, Dawson AJ, Dörk T, Gatti RA. A-T<SUB>Winnipeg</SUB>: Pathogenesis of rare ATM missense mutation c.6200C>A with decreased protein expression and downstream signaling, early-onset dystonia, cancer, and life-threatening radiotoxicity. *Mol Gen Genom Med* 2014;2(4):332-340

O'Shea TM, Joseph RM, Kuban KC, Allred EN, Ware J, Coster T, Fichorova RN, Dammann O, Leviton A. Elevated blood levels of inflammation-related proteins are associated with an attention problem at age 24 mo in extremely preterm infants. *Pediatr Res* 2014;DOI: 10.1038/pr.2014.41

Otte A, Rauprich F, Hillemanns P, Park-Simon TW, von der Ohe J, Hass R. In vitro and in vivo therapeutic approach for a small cell

carcinoma of the ovary hypercalcaemic type using a SCCOHT-1 cellular model. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:126-014-0126-4

Otte A, Rauprich F, von der Ohe J, Hillemanns P, Hass R. Interference of Ca<sup>2+</sup> with the proliferation of SCCOHT-1 and ovarian adenocarcinoma cells. *Int J Oncol* 2014;45(3):1151-1158

Painter JN, O'Mara TA, Batra J, Cheng T, Lose FA, Dennis J, Michailidou K, Tyrer JP, Ahmed S, Ferguson K, Healey CS, Kaufmann S, Hillman KM, Walpole C, Moya L, Pollock P, Jones A, Howarth K, Martin L, Gorman M, Hodgson S, National Study of Endometrial Cancer Genetics Group (NSEC), CHIBCHA Consortium, de Polanco MM, Sans M, Carracedo A, Castelli-Bel S, Rojas-Martinez A, Santos E, Teixeira MR, Carvajal-Carmona L, Shu XO, Long J, Zheng W, Xiang YB, The Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANEC), Montgomery GW, Webb PM, Scott RJ, McEvoy M, Attia J, Holliday E, Martin NG, Nyholt DR, Henders AK, Fasching PA, Hein A, Beckmann MW, Renner SP, Dörk T, Hillemanns P, Durst M, Runnebaum I, Lambrechts D, Coenegrachts L, Schrauwen S, Amant F, Winterhoff B, Dowdy SC, Goode EL, Teoman A, Salvesen HB, Trovik J, Njolstad TS, Werner HM, Ashton K, Proietto T, Otton G, Tzortzatos G, Mints M, Tham E, RENOCAS, Hall P, Czene K, Liu J, Li J, Hopper JL, Southey MC, Australian Ovarian Cancer Study (AOCS), Ekici AB, Ruebner M, Johnson N, Peto J, Burwinkel B, Marme F, Brenner H, Dieffenbach AK, Meindl A, Brauch H, The GENICA Network, Lindblom A, Depreeuw J, Moisse M, Chang-Claude J, Rudolph A, Couch FJ, Olson JE, Giles GG, Bruinsma F, Cunningham JM, Fridley BL, Borresen-Dale AL, Kristensen VN, Cox A, Swerdlow AJ, Orr N, Bolla MK, Wang Q, Weber RP, Chen Z, Shah M, French JD, Pharoah PD, Dunning AM, Tomlinson I, Easton DF, Edwards SL, Thompson DJ, Spurdle AB. Fine-mapping of the HNF1B multicancer locus identifies candidate variants that mediate endometrial cancer risk. *Hum Mol Genet* 2015;24(5):1478-1492

Phadke A, Msall ME, Droste P, Allred EN, O'Shea TM, Kuban K, Dammann O, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Impaired Visual Fixation at the Age of 2 Years in Children Born Before the Twenty-Eighth Week of Gestation. Antecedents and Correlates in the Multicenter ELGAN Study. *Pediatr Neurol* 2014;51(1):36-42

Pivot X, Gligorov J, Muller V, Curigliano G, Knoop A, Verma S, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L, on behalf of the PrefHer Study Group, on behalf of the PrefHer Study Group. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer: final analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol* 2014;25(10):1979-1987

Purrington KS, Slettedahl S, Bolla MK, Michailidou K, Czene K, Nevanlinna H, Bojesen SE, Andrulis IL, Cox A, Hall P, Carpenter J, Yannoukakos D, Haiman CA, Fasching PA, Mannermaa A, Winqvist R, Brenner H, Lindblom A, Chenevix-Trench G, Benitez J, Swerdlow A, Kristensen V, Guenel P, Meindl A, Darabi H, Eriksson M, Fagerholm R, Aittomaki K, Blomqvist C, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Wang X, Olsowd C, Olson JE, Mulligan AM, Knight JA, Tchatchou S, Reed MW, Cross SS, Liu J, Li J, HuM.P.H.reys K, Clarke C, Scott R, ABCTB Investigators, Fostira F, Fountzilas G,

- Konstantopoulou I, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Ekici AB, Hartmann A, Beckmann MW, Hartikainen JM, Kosma VM, Kataja V, Jukkola-Vuorinen A, Pylkas K, Kauppila S, Dieffenbach AK, Stegmaier C, Arndt V, Margolin S, Australian Ovarian Cancer Study Group, kConFab Investigators, Balleine R, Arias Perez JJ, Zamora MP, Menendez P, Ashworth A, Jones M, Orr N, Arveux P, Kerbrat P, Truong T, Bugert P, Toland AE, Ambrosone CB, Labreche F, Goldberg MS, Dumont M, Ziogas A, Lee E, Dite GS, Apicella C, Southey MC, Long J, Shrubsole M, Deming-Halverson S, Ficarazzi F, Barile M, Peterlongo P, Durda K, Jaworska-Bieniek K, Tollenaar RA, Seynaeve C, The GENICA Network, Bruning T, Ko YD, van Deurzen CH, Martens JW, Kriege M, Figueroa JD, Chanock SJ, Lissowska J, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Schneeweiss A, Tapper WJ, Gerty SM, Durcan L, McLean C, Milne RL, Baglietto L, Dos Santos Silva I, Fletcher O, Johnson N, Van't Veer LJ, Cornelissen S, Forsti A, Torres D, Rudiger T, Rudolph A, Flesch-Jansy D, Nickels S, Weltens C, Floris G, Moisse M, Dennis J, Wang Q, Dunning AM, Shah M, Brown J, Simard J, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Hopper JL, Bogdanova N, Dörk T, Zheng W, Radice P, Jakubowska A, Lubinski J, Devilee P, Brauch H, Hooning M, Garcia-Closas M, Sawyer E, Burwinkel B, Marmee F, Eccles DM, Giles GG, Peto J, Schmidt M, Broeks A, Hamann U, Chang-Claude J, Lambrechts D, Pharoah PD, Easton D, Pankratz VS, Slager S, Vachon CM, Couch FJ. Genetic variation in mitotic regulatory pathway genes is associated with breast tumor grade. *Hum Mol Genet* 2014;23(22):6034-6046
- Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Ferguson M, Peters K, Dionne M, Schulze K, Ramjattan B, Hillemanns P, Behre U, Suryakiran P, Thomas F, Struyf F. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: Results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(5):
- Sawyer E, Roylance R, Petridis C, Brook MN, Nowinski S, Papouli E, Fletcher O, Pinder S, Hanby A, Kohut K, Gorman P, Caneppele M, Peto J, Dos Santos Silva I, Johnson N, Swann R, Dwek M, Perkins KA, Gillett C, Houlston R, Ross G, De Ieso P, Southey MC, Hopper JL, Provenzano E, Apicella C, Wesseling J, Cornelissen S, Keeman R, Fasching PA, Jud SM, Ekici AB, Beckmann MW, Kerin MJ, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Kerbrat P, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Milne RL, Perez JI, Menendez P, Benitez J, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Lichtner P, Schmutzler RK, Lochmann M, Brauch H, Fischer HP, Ko YD, GENICA Network, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Bogdanova NV, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Chenevix-Trench G, Investigators K, Lambrechts D, Weltens C, Van Limbergen E, Hatse S, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Jansy D, Radice P, Peterlongo P, Bonanni B, Volorio S, Giles GG, Severi G, Baglietto L, McLean CA, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Kristensen V, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve CM, Kriege M, Figueroa J, Chanock SJ, Sherman ME, Hooning MJ, Hollestelle A, van den Ouweland AM, van Deurzen CH, Li J, Czene K, HuM.P.H.reys K, Cox A, Cross SS, Reed MW, Shah M, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker M, Couch FJ, Hallberg E, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Tessier DC, Vincent D, Baco F, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Michailidou K, Dunning AM, Hall P, Easton D, Pharoah P, Schmidt MK, Tomlinson I, Garcia-Closas M. Genetic predisposition to in situ and invasive lobular carcinoma of the breast. *PLoS Genet* 2014;10(4):e1004285
- Schepker N, Garcia-Rocha GJ, von Versen-Höyneck F, Hillemanns P, Schippert C. Clinical diagnosis and therapy of uterine scar defects after caesarean section in non-pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2014;DOI: 10.1007/s00404-014-3582-0
- Schröder-Heurich B, Bogdanova N, Wieland B, Xie X, Noskowitz M, Park-Simon TW, Hillemanns P, Christiansen H, Dörk T. Functional deficiency of NBN, the Nijmegen breakage syndrome protein, in a p.R215W mutant breast cancer cell line. *BMC Cancer* 2014;14(1):434
- Sokolenko AP, Bogdanova N, Kluzniak W, Preobrazhenskaya EV, Kuligina ES, Iyevleva AG, Aleksakhina SN, Mitiushkina NV, Gorodnova TV, Bessonov AA, Togo AV, Lubinski J, Cybulski C, Jakubowska A, Dörk T, Imyanitov EN. Double heterozygotes among breast cancer patients analyzed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(2):553-562
- Soliman AA, Wojcinski S, Degenhardt F. Ultrasonographic examination of the endometrium and myometrium using acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging technology: An initial experience with a new method. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014;DOI: 10.3233/CH-141842
- Trillsch F, Mahner S, Woelber L, Vettorazzi E, Reuss A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Fotopoulou C, Schmalfeldt B, Burges A, Hilpert F, Fehm T, Meier W, Hillemanns P, Hanker L, Hasenburger A, Strauss HG, Hellriegel M, Wimberger P, Baumann K, Keyver-Paik MD, Canzler U, Wollschlaeger K, Forner D, Pfisterer J, Schroeder W, Muenstedt K, Richter B, Kommos F, Hauptmann S, du Bois A. Age-dependent differences in borderline ovarian tumours (BOT) regarding clinical characteristics and outcome: Results from a subanalysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) ROBOT Study. *Ann Oncol* 2014;25(7):1320-1327
- von Versen-Höyneck F, Brodowski L, Dechend R, Myerski AC, Hubel CA. Vitamin d antagonizes negative effects of preeclampsia on fetal endothelial colony forming cell number and function. *PLoS One* 2014;9(6):e98990
- Wells Logan J, Allred EN, Fichorova RN, Engelke S, Dammann O, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Endogenous erythropoietin varies significantly with inflammation-related proteins in extremely premature newborns. *Cytokine* 2014;69(1):22-28
- Yang Y, Otte A, Hass R. Human mesenchymal stroma/stem cells exchange membrane proteins and alter functionality during interaction with different tumor cell lines. *Stem Cells Dev* 2014;DOI: 10.1089/scd.2014.0413

### Übersichtsarbeiten

Blume C, Pischke S, von Versen-Höyneck F, Günter HH, Gross MM. Pregnancies in liver and kidney transplant recipients: a review of the current literature and recommendation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28(8):1123-1136

Hillemanns P, Einstein MH, Iversen OE. Topical hexaminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of persistent human papilloma virus infections and cervical intraepithelial neoplasia. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24(2):273-281

Länger F, Hille-Betz U, Kreipe HH. Papilläre Läsionen der Mamma. *Pathologe* 2014;35(1):36-44

Park-Simon TW, Klapdor R, Hertel H, Soergel P, Jentschke M, Hillemanns P. Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. *Onkologie* 2014;20(8):787-798

### Buchbeiträge, Monografien

Grundmann M, von Versen-Höyneck F. The role of vitamin D for conception, polycystic ovary syndrome, endometriosis and the menstrual cycle. In: Hollins-Martin CJ, Van den Akker O, Martin C, Preedy VC [Hrsg.]: *Handbook of diet and nutrition in the menstrual cycle, periconception and fertility*. Wageningen: Wageningen Acad. Publ., 2014. S. 489-504 (Human Health Handbooks; 7)

### Abstracts

2014 wurden 15 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Berktoold, Lisa Sophie (Dr. med. dent.): Analysis of the impact of PAPP-A, free [beta]-hCG and nuchal translucency thickness on the advanced first trimester screening.

Haidar, Mariam (Dr. med.): Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells.

Haß, Sarah (Dr. med.): Der Einfluss von Vitamin D 3 auf endotheliale Reparaturprozesse im Zusammenhang mit der Präeklampsie.

Heidrich, May-Britt (Dr. med.): Präeklampsie und kardiovaskuläre Langzeitr Risiken was wissen niedergelassene Gynäkologen?

Kreuzer, Vera Kristine (Dr. med.): Der Einfluss des durch Hypoxie induzierbaren Moleküls Adenosin und seiner Rezeptoren A 2A und A 2B auf plazentare Prozesse.

Landwehr, Rosa Marie (Dr. med.): Sequenzvarianten des SLX4-Gens beim erblichen Mammakarzinom.

Meusel, Mary Doreen (Dr. med.): Die Rolle von Adenosin und des Adenosin-Rezeptors A 2A in der plazentaren Entwicklung.

Schelcher, Sophia Katharina Johanna (Dr. med.): Ästhetisches Ergebnis, Patientinnenzufriedenheit und funktionelle Morbidität bei der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms.

### Master

Malis, Françoise Roy (M.P.H.): Maternal mindfulness experience during the postpartum period.

Prokoph, Anne: The length of the inter-pregnancy interval (IPI) and its association with the outcome of trial of labour after caesarean section (TOLAC) - a retrospective cohort study of secundiparous women.

### Stipendien

Maleva, Ivana (M.Sc.): PhD Scholarship des Deutschen Akademischen Austauschdienstes.

Otte, Anna (Dipl. Biochem.): Travel Grant 2014 der Signal Transduction Society (STS).

Brodowski, Lars (cand. med.): Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

Brodowski, Lars (cand. med.): Travel Award der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.

### Wissenschaftspreise

Schröder-Heurich, Bianca (Dr. rer. nat.): Promotionspreis der MHH.

Schippert, Cordula (OA Dr. med.): Lehrpreis der MHH für das 4. Studienjahr.

Brodowski, Lars (cand. med.): Staude-Pfannenstiel Preis der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.): Grant Reviewer für die Breast Cancer Campaign (UK), die Stiftung "Action for A-T", die Daimler und Benz Stiftung sowie die Deutsche Krebshilfe e.V.; Peer Reviewer für die Fachzeitschriften *Archives of Gynaecology & Obstetrics*, *Cancer Letters*, *eLife*, *Human Reproduction*, *Journal of Translational Medicine*, *SpringerPlus*, *Stem Cells Translational Medicine*, *Tumour Biology*; Mitglied des Editorial Boards der Fachzeitschriften *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, *Balkan Journal of Medical Genetics* und *International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics*; Mitglied im Data Access Committee des internationalen PRACTICAL Konsortiums.

Gross, Mechthild M. (PD Dr. phil.): Leitung Hebammenstudiengang (MSc). Workgroup Chair der COST-Action COST Action IS1405. Mitglied der International Early Labour Research Group, im wissenschaftlichen Beirat zur Optimierung der Qualität in der außerklinischen Geburtshilfe (QUAG e.V.), im Deutschen Hebammenverband (DHV), in der Deutschen Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi), im wissenschaftlichen Beirat der International Confederation of Midwives (ICM). Mitherausgeberin des Hebammen-Literatur-Dienstes (HeLiDi). Associate editor *BMC Pregnancy and Childbirth*. Editorial board *International Journal of Childbirth*. Mitglied im Fortbildungsbeirat Fachzeitschrift „Die Hebamme“. Reviewerin für die Fachzeitschriften *Archives in Gynecology and Obstetrics*, *BMC Pregnancy and Childbirth*, *HebammenForum*, *International Journal of Childbirth*.

Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board Member der internationalen Fachzeitschriften 'Signal Transduction', 'Cell Communication and Signaling', 'The open Geriatric Medicine Journal' and 'Journal of Aging Science'; Gutachter für div. Fachzeitschriften, DFG,

Deutsche Krebshilfe und div. Stiftungen; Vorstandsmitglied und Generalsekretär der internat. Signal Transduction Society (STS).

Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.): Gutachter für Deutsche Krebsgesellschaft, Robert-Koch-Institut, French National Cancer Institute, Belgian Health Care Knowledge Centre, Dutch Cancer Society, New Zealand Genesis Oncology Trust; Reviewer für die Fachzeitschriften The Lancet, Journal of the National Cancer Institute, British Medical Journal, International Journal of Cancer, Gynecologic Oncology, International Journal of Gynecologic Cancer, Laser Surgery in Medicine, Archives in Obstetrics and Gynecology, Journal of

Gynecologic Oncology, BioMed Central Review, PDPDT, und BMC Infectious Diseases.

von Versen-Höyneck, Frauke (PD Dr., MSc.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft; Peer Reviewer für PLOS One, Cardiovascular Therapeutics, Archives of Gynecology and Obstetrics, BMC Pregnancy Childbirth, BMC Research Notes, Artherosclerosis, Journal of Vascular Reserach, Journal of Investigative Medicine; Mitglied des Editorial Boards der Fachzeitschrift International Journal of Gynecology & Clinical Practice.

## Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Heinrich Lanfermann

Tel.: 0511/532-6654 • E-Mail: [neuroradiologie@mh-hannover.de](mailto:neuroradiologie@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/neuroradiologie.html](http://www.mh-hannover.de/neuroradiologie.html)

■ Keywords: Neuroradiologie

### Forschungsprofil

Im Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie werden neueste MR-Methoden getestet, um zukünftig zerebrale Pathologien exakter zu charakterisieren. Als Messinstrumente stehen insbesondere ein präklinischer 7T-MR-Tomograph und zwei Ganzkörper-3T-MR-Tomographen mit Aufrüstungen für Multikernspektroskopie und 64 Kanal-Kopf-Halsspule zur Verfügung.

Mittels Erfassung der sog. Diffusions-Kurtosis (Dr. P. Raab) können mikrostrukturelle Veränderungen analysiert werden. So wird geprüft, ob bei Schlaganfällen mittels Standard-MR-Verfahren nicht erkennbare Schädigungsmechanismen durch Messung der Diffusions-Kurtosis erfasst und eventuell prognostische Rückschlüsse bezüglich der Reversibilität der Schädigung gewonnen werden können. Zudem werden im Rahmen des IFB-Tx (BMBF) mikrostrukturelle und metabolische Hirnveränderungen bei Patienten mit Lebererkrankungen gemessen. Auch zur prognostischen Einordnung von zerebralen Blutungen werden Diffusionstechniken genutzt.

Frau Dr. D. Wittfoth-Schardt setzt mit der funktionellen MR-Bildgebung (fMRT) ein weiteres wichtiges und mittlerweile etabliertes MR-Verfahren für die klinisch orientierte neurowissenschaftliche Forschung ein; z. B. zur Beurteilung von Funktionseinschränkungen bei zerebralen Erkrankungen oder Erfassung des Einflusses von Oxytocin auf junge Väter. Zudem werden Aktivierungsmuster von Patienten mit Hörverlust vor Cochlear Implant mittels der sog. resting state fMRT untersucht.

Lokal hochauflösende 3T-MR-Techniken des Innenohres und der Hörnerven werden von Frau Dr. Giesemann eingesetzt, um typische Muster verschiedener Innenohrfehlbildungen zu identifizieren und in Kooperation mit der HNO-Klinik das Outcome mit den bildgebenden Befunden zu korrelieren.

Ein zukunftsweisendes Projekt zur Erfassung der Nervenregeneration in vivo wird von Frau Dr. Bültmann in Kooperation mit Frau Prof. Radtke von der PHW unter Einsatz des präklinischen 7T MR-Scanners realisiert. Dieses Projekt erhielt 2014 eine hochschulinterne Leistungsförderung (HiLF, MHH).

Von der Leiterin der Experimentellen Neuroradiologie, Frau Prof. Dr. Ding, wird der zerebrale Energie-Stoffwechsel mittels 31P-MR Spektroskopie erfasst und insbesondere für die Verlaufsbeurteilung von neurodegenerativen Erkrankungen ausgewertet. Zudem konnte Frau Prof. Ding mit internationaler Unterstützung ein bereits in der MHH etabliertes 1H-Spektroskopie-Verfahren (Kurzecho-Spektroskopie mit Echozeiten unter 20ms) weiter evaluieren; der Stoffwechsel des gesamten Hirnparenchyms - insbesondere auch exzitatorische Neurotransmitter (Glx) und Entzündungsmarker wie Myo-Inositol - kann mittlerweile innerhalb von 16 Minuten gemessen werden. Die komplexe (Prototyp-) Auswertesoftware MIDAS wurde, gefördert von der DFG, von Wissenschaftlern der Johns Hopkins-Universität zur Verfügung gestellt und interaktiv mit Frau Prof. Ding weiterentwickelt. Ergebnisse zur Reproduzierbarkeit und Reliabilität des neuen 1H-Spektroskopie-Verfahren werden im folgenden Abschnitt dargestellt.

## Forschungsprojekte

### **Establishment of an innovative whole brain short-TE MR spectroscopic imaging technique at 3T: Testing of reproducibility and reliability. Project leader: Prof. X.Q. Ding (in cooperation with Prof. A. Maudsley, University of Miami, Miller School of Medicine, USA)**

A brief description of the project (DFG-Förderung: Di 458/9-1) is presented in the following. For detailed results please see our corresponding publication in the journal "Magnetic Resonance in Medicine" (1).

Cerebral metabolites N-acetyl-aspartate (NAA), total creatine (tCr), total choline (tCho), glutamine and glutamate (Glx), and myo-inositol (ml) can be detected with MR spectroscopy. They are increasingly determined for clinical studies (2). However, the commercial available acquisition techniques of single voxel MRS (SVS) or volume-selected spectroscopic imaging (Chemical shift imaging, CSI) suffers from limited spatial coverage, and limit its clinical use. Therefore, the challenge is to develop new MRS techniques to achieve whole brain (wb) coverage with good spatial resolution and within scan times suitable for patient studies. With international cooperation with Prof. Maudsley (Miami University, USA) we could successfully implement a newly developed fast whole brain magnetic resonance spectroscopic imaging (wbMRSI) technique (3-5) in our Institute - as worldwide one of very few MR centers owing this technique. This wbMRSI technique uses a volumetric echo-planar spin-echo sequence (EPSI) to acquire rapidly 3-dimensional MRS data, including chemical shift-selective (CHESS) water suppression and lipid inversion nulling. The resultant MRS data cover the brain with a spatial region of 280 x 280 x 180 mm<sup>3</sup>, and an effective voxel volume of approximately 1 ml. Different to a previously reported EPSI sequence with an echo time (TE) of 70 ms and a scan time of 25 minutes - which could detect only three metabolites (NAA, Cho, tCr) (5), the present wbMRSI applies an EPSI with a short TE (17.6 ms) and parallel imaging technique, which could be used within a shorter scan time (~16 minutes) to measure not only the metabolites NAA, Cho, tCr, but also those with weak signal intensities (ml, and Glx) within the whole brain with a high spatial resolution. As a first step to establish this new tool a feasibility study on twenty healthy volunteers has been carried out, to evaluate its reliability and reproducibility in mapping regional metabolite distributions of human brain.

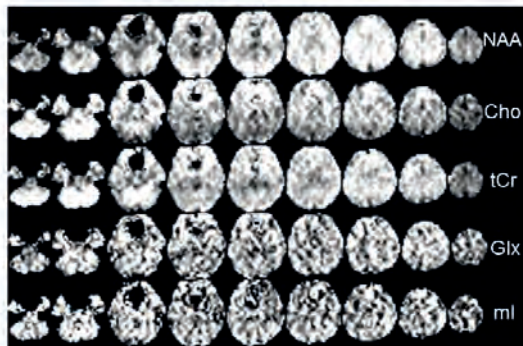
Twenty healthy volunteers underwent MR examinations for estimation of inter-subject reproducibility. One male was scanned at 5 separate occasions with the same procedures for assessment of intra-subject reproducibility. Based on the raw data acquired with EPSI metabolite maps were reconstructed by using the MIDAS (Metabolic Imaging and Data Analysis System) package. Subsequently, mean and standard deviation (SD) maps of each metabolite - averaged from corresponding maps of 5 repeated scans (intra-subject) or from maps of 20 different subjects (inter-subjects), respectively, were generated. Furthermore, mean regional metabolite distributions of intra-subject or inter-subject over nine anatomical regions and associated SD were derived: The frontal lobe left/right (LFT/RFL), the temporal lobe left/right (LTL/RTL), the parietal lobe left/right (LPL/RPL), the occipital lobe left/right (LOL/ROL), and the cerebellum (Cbl) (6). Reproducibility of the measurements was estimated by calculating coefficient of variation (COV), defined as standard deviation divided by the mean values: The intra-subject COV indicated changes over repeated measurements within a single subject, and the inter-subject COV indicated the variability across subjects. Measurement reliability of each metabolite was examined by intra-class correlation coefficient (ICC), which is the ratio of the variance of inter-subject metabolite distributions to the summation of the variance of inter-subject metabolite distributions, the variance of within subject metabolite distributions and the contribution of noise.

Brain maps of the metabolites NAA, Cho, tCr, Glx, and ml and MR spectra of individual voxels: Examples of the metabolite maps (Fig.1) and the MR spectra of individual voxels within local brain regions (Fig. 2) from a single scan, as well as the mean-value maps of NAA, Cho, tCr, and ml (Fig. 3) averaged among five repeated studies are given in Figures 1 to 3, respectively. Global metabolite concentrations: Global metabolite concentrations within the whole brain averaged from 5 repeated scans with corresponding intra-subject COVs, as well as those averaged from 20

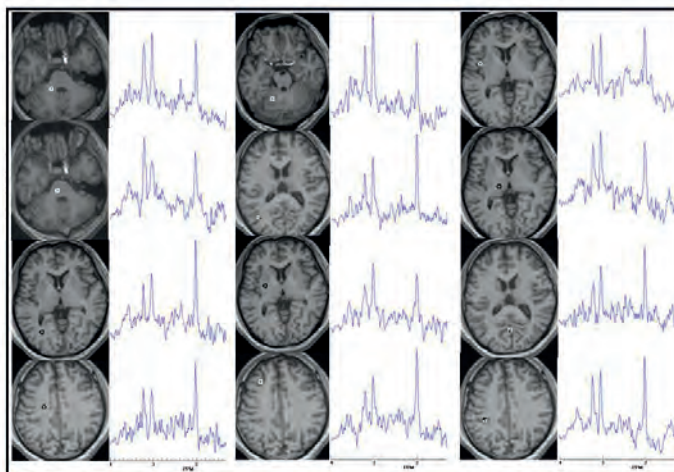


healthy volunteers with associated inter-subject COVs, were derived. The small COV for the tissue water indicates that this measurement provides a reliable reference for normalization of the metabolite signal. Regional brain metabolite concentrations: The mean brain metabolite concentrations of nine anatomic regions averaged from five repeated scans and corresponding intra-subject COVs, and the corresponding values averaged for twenty healthy volunteers with inter-subject COVs were obtained. These regional metabolite analyses revealed that the intra-subject COVs were up to 5% for NAA, tCr, tCho, up to 9% for Glx, and up to 15% for ml (15% for frontal lobe and up to 7% for other regions), respectively. The inter-subject COVs were up to 10% for NAA, tCr, tCho, up to 11% for Glx, and up to 13% for ml, respectively. These values indicate the thresholds of metabolic variations detectable with the wbMRSI in a follow-up study as well as a cross-over study.

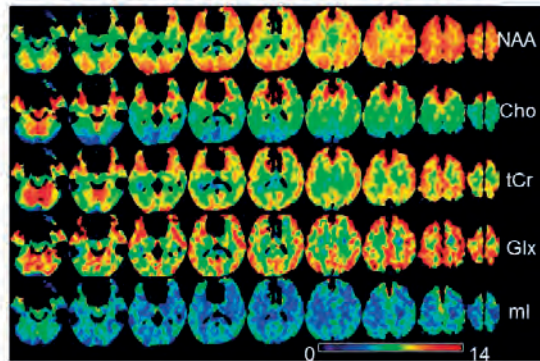
Present study demonstrated that the wbMRSI could be used to measure differences in the regional metabolite distributions within the whole brain, showing its potential in clinical applications for estimation of pathological metabolic changes in patients with a clinically reasonable scan time and reproducibility.



**Abb. 1:** Example metabolite maps of NAA, Cho, tCr, Glx and ml of a single scan.



**Abb. 2:** Example MR spectra of single voxels at cerebral and cerebellar brain regions as indicated on the T1 images.



**Abb. 3:** Mean-value maps of metabolites NAA, Cho, tCr, Glx and ml averaged from five repeated studies in MNI atlas space.

1. Ding XQ, Maudsley AA, Sabati M, Sheriff S, Dellani PR, Lanfermann H. Reproducibility and reliability of short-TE whole-brain MR spectroscopic imaging of human brain at 3T. *Magn Reson Med* 2014;doi: 10.1002/mrm.25208.
2. Barker PB, Bizzi A, De Stefano N, Gullapalli R, D.M. LD. *Clinical MR Spectroscopy: Techniques and Applications*: Cambridge University Press; 2009.
3. Maudsley AA, Darkazanli A, Alger JR, Hall LO, Schuff N, Studholme C, Yu Y, Ebel A, Frew A, Goldgof D, Gu Y, Pagare R, Rousseau F, Sivasankaran K, Soher BJ, Weber P, Young K, Zhu X. Comprehensive processing, display and analysis for in vivo MR spectroscopic imaging. *NMR Biomed* 2006;19(4):492-503.
4. Maudsley AA, Domenig C, Govind V, Darkazanli A, Studholme C, Arheart K, Bloomer C. Mapping of brain metabolite distributions by volumetric proton MR spectroscopic imaging (MRSI). *Magn Reson Med* 2009;61(3):548-559.
5. Maudsley AA, Domenig C, Sheriff S. Reproducibility of serial whole-brain MR spectroscopic imaging. *NMR Biomed* 2010;23(3):251-256.
6. Collins DL, Zijdenbos AP, Kollokian V, Sled JG, Kabani NJ, Holmes CJ, Evans AC. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17(3):463-468.

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Maudsley, A. A.(Prof. Dr.), Department of Radiology, University of Miami, School of Medicine, FL, USA; Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte

### Regeneration von Neuronen - eine in vivo Analyse mittels Hochfeld-MRT (7Tesla)

■ Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr.); Kooperationspartner: Radtke, Christine (Prof. Dr.), PHW, Meier, Martin (Dr.), Tierscanner; Förderung: HiLF, MHH

### Validation of Whole brain 1H-spectroscopy and 31P-spectroscopy in combination with quantitative MRI for clinical use

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: University of Miami, Miller Medical School, Johns Hopkins University Medical School; Förderung: DFG

### Neurometabolismus im alternden Gehirn des Gesunden

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: University of Miami, Miller Medical School; Förderung: DFG

### Quantitative MRT und 31P-Spektroskopie Untersuchungen an Chronische Neurotoxizität von

**Calcineurininhibitoren nach Lebertransplantation (Teilprojekt von IFB II)**

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB II

**"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. med.); Förderung: IFB

**Magnetresonanztomographie inklusiv Magnetresonanz-Spektroskopie und Diffusionstensorbildgebung bei Multipler Sklerose**

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.), Bültmann, Eva (Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.) Neurologie; Förderung: Wirtschaft

**"Untersuchung der Serotonin-Transporter-Bindung mittels [123I]ADAM SPECT bei Patienten mit Tourette-Syndrom und Zwangserkrankung vor und während der Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer"**

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Berding, Georg (Prof. Dr.), Nuklearmed., Müller-Vahl, Kirsten (Prof.), 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: Weissenborn, Karin (Prof. Dr. med.); 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. med.); Förderung: Wirtschaft

**GENDER - Einflüsse von Genetik und Geschlecht auf die willentliche Emotionsregulation**

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Walter, Henrik (Prof.), Psychiatrie, Charité Universitätsmedizin Berlin; Förderung: VW-Stiftung (Prof. Walter)

**Hyperdensität unklarer Ätiologie im CCT nach mechanischer Thrombektomie - Klärung der Entstehung und prognostischen Bedeutung**

■ Projektleitung: Dadak, Mete (Dr.); Kooperationspartner: Dadak, Mete (Dr.)

**VFB - Gesichtsfeldabhängige Verarbeitung von Gesichtsausdrücken bei weiblichen Probanden**

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Preibisch, Christine (Dr.), Klinikum rechts der Isar, Neuro-Kopf-Zentrum, TU München

**Investigation of early inflammation reaction after intracerebral hemorrhage: relationship to radiological and clinical outcome**

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.); Kooperationspartner: Weissenborn Karin (Prof. Dr. med.), Wortmann, W. (Dr.), Neurologie

**CREST - Resting state bei Cochlear Implant - Kandidaten**

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Sandmann, Pascale, (Prof.) Neurologie

**Boditree - Emotionsregulation vor und nach Dialektisch-Behavioraler Therapie bei Borderline-Persönlichkeitsstörung**

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Kooperationspartner: Kahl, Kai (Prof.)

**Originalpublikationen**

Bauer A, Loos S, Wehrmann C, Horstmann D, Donnerstag F, Lemke J, Hillebrand G, Lobel U, Pape L, Haffner D, Bindt C, Ahlenstiel T, Melk A, Lehnhardt A, Kemper MJ, Oh J, Hartmann H. Neurological involvement in children with *E. coli* O104:H4-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29(9):1607-1615

Beissner F, Schumann A, Brunn F, Eisenträger D, Bär KJ. Advances in functional magnetic resonance imaging of the human brainstem. *Neuroimage* 2014;86:91-98

Cordes MC, Scherwath A, Ahmad T, Cole AM, Ernst G, Oppitz K, Lanfermann H, Bremer M, Steinmann D. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:731-2407-14-731

Ding XQ, Maudsley AA, Sabati M, Sherif S, Dellani PR, Lanfermann H. Reproducibility and reliability of short-TE whole-brain MR spectroscopic imaging of human brain at 3T. *Magn Reson Med* 2015;73(3):921-928

Grieb D, Feldkamp A, Lang T, Melter M, Stroszczyński C, Brassel F, Meila D. Caroli disease associated with vein of Galen malformation in a male child. *Pediatrics* 2014;134(1):e284-8

Henkenberens C, Franke A, Raab P, Oschlies I, Klapper W, Christiansen H. Primary EBV-positive Hodgkin's lymphoma of the CNS under azathioprine treatment: case report and review of the literature. *Strahlenther Onkol* 2014;190(9):847-852

Kontorinis G, Goetz F, Lanfermann H, Luytenski S, Giesemann AM. Inner ear anatomy in Waardenburg syndrome: radiological assessment and comparison with normative data. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(8):1320-1326

Maravilla KR, Smith MP, Vymazal J, Goyal M, Herman M, Baima JJ, Babbal R, Vaneckova M, Zizka J, Colosimo C, Urbanczyk-Zawadzka M, Mechl M, Bag AK, Bastianello S, Bueltmann E, Hirai T, Frattini T, Kirchin MA, Pirovano G. Are There Differences between Macrocytic Gadolinium Contrast Agents for Brain Tumor Imaging? Results of a Multicenter Intraindividual Crossover Comparison of Gadobutrol with Gadoteridol (the TRUTH Study). *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(1):14-23

Meila D, Lisseck K, Jacobs C, Lanfermann H, Brassel F, Feldkamp A. Cranial Doppler ultrasound in Vein of Galen malformation. *Neuroradiology* 2015;57(2):211-219

Meila D, Saliou G, Krings T. Subcallosal artery stroke: infarction of the fornix and the genu of the corpus callosum. The importance of the anterior communicating artery complex. Case series and review of the literature. *Neuroradiology* 2015;57(1):41-47

Paramasivam S, Niimi Y, Meila D, Berenstein A. Dural arteriovenous shunt development in patients with vein of galen malformation. *Interv Neuroradiol* 2014;20(6):781-790

Pflugrad H, Bronzlik P, Raab P, Tryc AB, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg CP, Ding X, Lanfermann H, Weissenborn K. Cerebral

white matter lesions in patients with liver cirrhosis - causative for hepatic encephalopathy or bystanders? *Liver Int* 2014;DOI: 10.1111/liv.12771

Raymondos K, Seidel T, Sander B, Gerdes A, Goetz F, Helmstädter V, Panning B, Dieck T. The intubation scoop (i-scoop) - a new type of laryngoscope for difficult and normal airways. *Anaesthesia* 2014;69(9):990-1001

Sclocco R, Kim J, Garcia RG, Sheehan JD, Beissner F, Bianchi AM, Cerutti S, Kuo B, Barbieri R, Napadow V. Brain Circuitry Supporting Multi-Organ Autonomic Outflow in Response to Nausea. *Cereb Cortex* 2014;DOI: 10.1093/cercor/bhu172

Seidel DU, Rimmert S, Brassel F, Schlunz-Hendann M, Meila D. Superselective microcoil embolization in severe intractable epistaxis: an analysis of 12 consecutive cases from an otorhinolaryngologic and an interventional neuroradiologic point of view. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;DOI: 10.1007/s00405-014-3427-2

Skipuletz T, Schwenkenbecher P, Pars K, Stoll M, Conzen J, Bolat S, Pul R, Vonberg RP, Sedlacek L, Wurster U, Stangel M, Trebst C. Importance of Follow-Up Cerebrospinal Fluid Analysis in Cryptococcal Meningoencephalitis. *Dis Markers* 2014;2014:ID 162576

Wegner F, Wilke F, Raab P, Tayeb SB, Boeck AL, Haense C, Trebst C, Voss E, Schrader C, Logemann F, Ahrens J, Leffler A, Rodriguez-Raecke R, Dengler R, Geworski L, Bengel FM, Berding G, Stangel M, Nabavi E. Anti-leucine rich glioma inactivated 1 protein and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis show distinct patterns of brain glucose metabolism in 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *BMC Neurol* 2014;14:136-2377-14-136

Würfel W, Lanfermann H, Lenarz T, Majdani O. Cochlear length determination using Cone Beam Computed Tomography in a clinical setting. *Hear Res* 2014;316:65-72

**Abstracts**

2014 wurden 17 Abstracts publiziert.

**Promotionen**

Karantzavelos, Konstantinos (Dr. med.): Development and evaluation of a software tool for the generation of virtual liver lesions in multidetector row CT datasets.

**Wissenschaftspreise**

Giesemann, Anja (Dr.) / Patricia Pätz: Posterpreis der Gesellschaft für Schädelbasischirurgie Felsenbeinentwicklung: Beschreibung des Wachstums anhand von CT-Untersuchungen von Neugeborenen bis zum 18. Lebensjahr und vergleich mit Syndrompatienten; Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie e.V. "Entwicklung des Felsenbeines - Suturenschluss und Wachstum - beschreibung anhand von CT-Untersuchungen vom Neugeborenen bis zum 18. Lebensjahr.

## 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](http://www.mh-hannover.de/radiologie.html)

- Keywords: Bildgebung in der Radiologie, Schnittbildgebung, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, funktionelle Bildgebung, experimentelle Bildgebung, Bildgebung von Klein- und Großtieren, interventionelle Radiologie, bildgestützte Therapie, Nachwuchsförderung,

### Forschungsprofil

Die radiologische Bildgebung umfasst ein breites Spektrum an Untersuchungen - von der detaillierten Darstellung der Morphologie des gesamten Körpers bis zur Darstellung von biochemischen Vorgängen im Bereich einzelner Zellen. Die funktionelle Bildgebung erlaubt die Quantifizierung physiologischer und pathologischer Parameter zur Erfassung von biologischen Prozessen. Eine große Anzahl an Projekten der breit aufgestellten Forschungsstruktur des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie adressiert diese Schwerpunkte. Viele Forschungsprojekte des Instituts sind integraler Bestandteil der Forschungsverbünde der Medizinischen Hochschule Hannover. Zusätzlich gibt es eine Vielzahl von nationalen und internationalen Kooperationsprojekten.

Im Bereich der klinischen Forschung untersuchen wir, ob die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie für unsere Patienten beim Einsatz in Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle weiter verbessert werden können. Unterstützt wird die klinische Forschung durch experimentelle Untersuchungen, bei der klinisch noch nicht etablierten Bildgebungstechniken zum Einsatz kommen. In Kooperation mit Partnern aus den Grundlagenwissenschaften und den Kliniken der MHH steht für die experimentelle Bildgebung von Klein- und Großtieren das gesamte Modalitätenspektrum des Instituts und die Expertise in Bildgebung und bildgestützter Therapie zur Verfügung.

Im Bereich der Interventionsradiologie beschäftigen wir uns mit der Erprobung und Evaluation bildgestützter Eingriffe. Forschungsschwerpunkte sind die interventionelle Behandlung der pulmonaler Hypertonie und die interventionelle Onkologie, die nahezu alle transarteriellen und lokal ablativen Verfahren der Tumorthherapie umfasst. Methodisch arbeiten wir daran, die Magnetresonanztomographie auch zur Steuerung von therapeutischen Eingriffen zu verwenden und evaluieren moderne Techniken der C-arm Cone-Beam CT.

Die Nachverarbeitung von Bilddaten (Postprocessing) gewinnt in Anbetracht der großen Datenmengen und unterschiedlicher Datenqualität (Morphologie, Funktion, Parameter) moderner bildgebender Verfahren und Therapien für alle oben genannten Bereiche eine zunehmende Bedeutung. Langjährige Forschungsaktivitäten in diesem Bereich sorgen für eine gewinnbringende Verzahnung von methodisch-bildgebenden Weiterentwicklungen und Möglichkeiten der differenzierten Analyse der Daten.

Im Clinical Research Center (CRC), einem durch die Partner Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin und MHH genutzten Studienzentrum, betreibt das Zentrum Radiologie die Imaging Unit für klinische Phase 1 und 2 Studien und epidemiologische Studien. Das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie führt dort eigene Studien durch, unterstützt sowohl im CRC als auch in der MHH aber auch eine große Anzahl an klinischen Studien und Forschungsprojekten anderer Kliniken und Einrichtungen. Das institutsinterne Studienmanagement ist in das nach DIN ISO 9001 zertifizierte Qualitätsmanagement eingebunden. Sowohl einzelne Aspekte des klinischen Managements als auch Lehrleistung und didaktische Methoden des Instituts werden über die qualitative Evaluation hinaus im Rahmen wissenschaftlicher Analysen aufgearbeitet.

Die Nachwuchsförderung ist im Institut für Radiologie integraler Bestandteil der Forschungsorganisation. Junge Weiterbildungsassistenten werden am Anfang ihrer Facharztausbildung durch eine kurze Forschungsrotation in kli-

nische oder experimentelle Projekte eingebunden. Sie erhalten so die Möglichkeit, sich von Anfang an als Mitglied in Forschungsteams zu etablieren und mit den methodischen Grundlagen der verschiedenen Forschungsbereiche sowie den institutsinternen Organisationsstrukturen vertraut zu werden. Während der Facharztweiterbildung ist dann die kontinuierliche Forschungstätigkeit durch Freistellungen über den sogenannten „Forschungsspringer“ gewährleistet. Mitarbeiter, die sehr stark in die Forschungsprojekte eingebunden sind, können während der Facharztausbildung Forschungsrotationen beantragen und so auch zeitaufwändige Projekte bearbeiten. Die Finanzierung der Freistellungen erfolgt zu einem geringen Teil aus der Grundausstattung Forschung und Lehre, zum größeren Teil über Drittmittel.

## Forschungsprojekte

### **Funktionelle MRT zur Diagnostik des akuten Nierenversagens und zur Beurteilung der Prognose der Nierenfunktion**

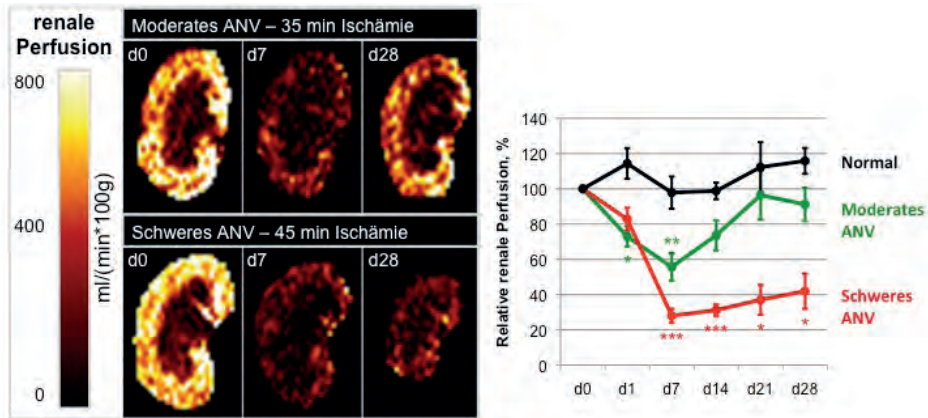
#### **Einleitung**

Das akute Nierenversagen (ANV) ist ein häufiges internistisches Krankheitsbild, welches pathophysiologisch in der Akutphase durch eine Perfusionsstörung der Niere, einen akuten Tubulusschaden und die Einwanderung von Entzündungszellen gekennzeichnet ist. Abhängig vom Schweregrad des ANV entwickeln sich im weiteren Verlauf Nierenfibrose und chronische Niereninsuffizienz. Das frühzeitige Erkennen des ANV sowie die Beurteilung des Krankheitsverlaufs und der Schwere des Nierenversagens sind wichtig, um den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen zu können. Allerdings sind die bisher in der Klinik etablierten diagnostischen Verfahren, Ultraschall und Laborparameter, zur frühzeitigen Diagnostik und Prognoseabschätzung nicht geeignet. Daher ist es das Ziel unserer Arbeiten neue funktionelle MRT-Techniken zur Diagnostik des ANV und zur Abschätzung des Krankheitsverlaufes im Mausmodell einzusetzen und anhand von histologischen Untersuchungen zu validieren. Zu den Techniken gehören das kontrastmittelfreie Arterial Spin Labeling (ASL), welches die Quantifizierung der renalen Perfusion erlaubt, das T2-Mapping zur Bestimmung des Gewebeödems als Ausdruck der Entzündungsreaktion und die Diffusionsbildgebung zur Beurteilung von zellulärer Infiltration und Fibrose.

#### **Methoden und Ergebnisse**

Ein ANV unterschiedlichen Schweregrades wurde durch transientes Klemmen des Nierengefäßstils rechts für 35 min (moderates ANV) oder 45 min (schweres ANV) hervorgerufen. Die MRT-Untersuchungen wurden in Kooperation mit dem Imaging Center des ZTL (Dr. Meier) am 7 Tesla-Kleintierscanner in Isofluran-Inhalationsnarkose vor Operation und im zeitlichen Verlauf zu fünf Zeitpunkten (Tag 1-28) nach ANV durchgeführt. Die funktionellen MRT-Parameter wurden mit den operativ ermittelten Nierenfunktionsparametern (glomeruläre Filtrationsrate = GFR, renaler Plasmafluss RPF) und der Nierenhistologie verglichen.

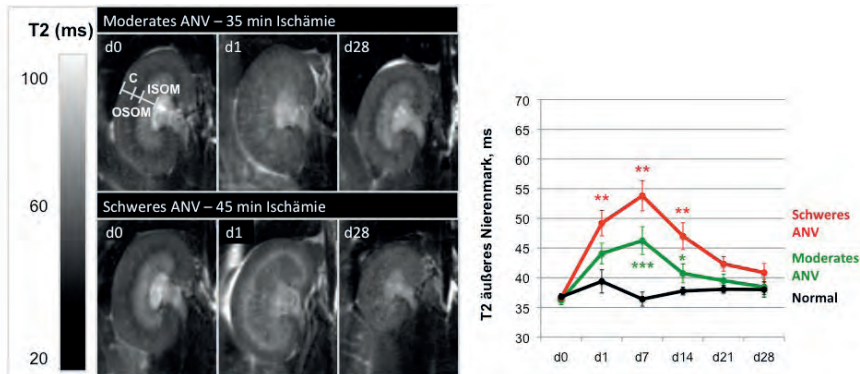
Renale Perfusion: Das ANV führte zu einer Einschränkung der renalen Perfusion, die nach schwerem Nierenversagen signifikant stärker als nach moderatem Nierenversagen ist. Nach moderatem Nierenversagen erholte sich die Perfusion wieder, wohingegen nach schwerem Nierenversagen die Perfusionseinschränkung bis zum Tag 28 bestehen blieb (Abbildung 1). Korrespondierend dazu waren auch der Volumenverlust der Niere als Zeichen der chronisch-irreversiblen Nierenschädigung, der Tubulusschaden in der Histologie und die Einschränkung von RPF und GFR bei schwerem Nierenversagen stärker ausgeprägt. Bereits am Tag 7 war der Grad der Perfusionseinschränkung assoziiert mit dem Volumenverlust der Niere und dem Tubulusschaden am Tag 28, so dass die renale Perfusion als prognostischer



**Abb. 1:** Perfusionsveränderungen nach akutem Nierenversagen. Dargestellt sind Parameterkarten der renalen Perfusion (links) nach moderatem und schwerem ANV. Auch der Volumenverlust nach schwerem ANV am Tag 28 ist deutlich zu erkennen. Der zeitliche Verlauf der Perfusion bezogen auf die Perfusion im selben Tier vor der Operation ist rechts dargestellt. Signifikante Veränderungen verglichen mit den präoperativen Werten (d0) sind markiert. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ . Grafik modifiziert nach Hueper et al. Radiology 2014.

Parameter für die chronische Nierenschädigung dienen kann.

T2-Mapping und Diffusionsbildgebung: Nach ANV war ein transienter Anstieg der T2-Zeit als Ausdruck des Gewebeödems nachweisbar, der entsprechend der Ausprägung histologischer Veränderungen am deutlichsten im äußeren Streifen des äußeren Nierenmarks war. Dieser T2-Anstieg war nach schwerem signifikant höher als nach moderatem ANV. Am Tag 28 hatten die T2-Zeiten in beiden Gruppen wieder normale Werte erreicht (Abbildung 2). Die Diffusion war nach ANV in Folge der zellulären Infiltration und Fibrose, wie die histologischen Untersuchungen



**Abb. 2:** T2-Relaxationszeiten nach ANV Dargestellt sind die T2-Parameterkarten (links) nach moderatem und schwerem ANV. Anatomisch lassen sich Nierenrinde (C), äußerer Streifen (OSOM) und innerer Streifen des äußeren Marks (ISOM) unterscheiden. Der zeitliche Verlauf der T2-Relaxationszeiten ist rechts dargestellt. Signifikante Unterschiede zu den präoperativen Werten (d0) sind markiert. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ . Grafik modifiziert nach Hueper et al. Investigative Radiology 2013.

bestätigten, eingeschränkt.

### Zusammenfassung und Ausblick

Unsere Arbeiten zeigen, dass die funktionelle MRT die frühzeitige Diagnose des ANV im Mausmodell ermöglicht. Mit Hilfe der verschiedenen MRT-Parameter ließ sich die Schwere des ANV bereits zu einem frühen Zeitpunkt feststellen und die MRT-Parameter korrelierten mit dem Volumenverlust der Niere als Zeichen der chronisch-irreversiblen

Nierenschädigung, histologischen Veränderungen sowie den operativen Funktionsparametern der Niere. Die MRT liefert also frühzeitig wichtige Informationen zum weiteren Krankheitsverlauf und zur Prognose der Nierenfunktion. In tiereperimentellen können so mit den neuen funktionellen MRT-Techniken pathophysiologische Zusammenhänge durch longitudinale Messungen im selben Tier sehr gut untersucht und charakterisiert und neue Medikamente getestet werden. Im Rahmen eines DFG-Projektes untersuchen wir nun in Kooperation mit der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Prof. Dr. med. Güler), die Möglichkeiten mit dem funktionellen MRT akute und chronische Schäden der Transplantatniere zu charakterisieren. Auch für die klinische Anwendung könnten die funktionellen MRT-Techniken wertvolle Informationen zur frühzeitigen Diagnose und Prognoseabschätzung bei Patienten mit Nierenerkrankungen liefern. Die Translation der MRT-Techniken in die Klinik ist auf Grund der fehlenden Invasivität und fehlenden Kontrastmittelgabe problemlos möglich und erste Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse.

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen; Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Zentrales Tierlabor und Institut für Versuchstierkunde (Meier, Martin (Dr.))

## Weitere Forschungsprojekte

### **REBIRTH Unit 8.5: Functional and molecular MRI**

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.), Hüper, Katja (Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr.), Shin, Hoen-oh (Prof. Dr. med.); Förderung: REBIRTH

### **Multiparametrische funktionelle MRT zur nicht-invasiven Beurteilung der Transplantatniere in Mausmodellen der akuten und chronischen Nierentransplantatschädigung**

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr. med.), Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Güler, Faikah (Prof. Dr. med.)), Zentrales Tierlabor und Institut für Versuchstierkunde, Kleintier-MRT (Meier, Martin (Dr.)); Förderung: DFG

### **Funktionelle MRT zur Diagnostik von Pathologien der Transplantatniere in Korrelation mit der Nierenbiopsie**

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.), Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Lehner, Frank (PD Dr. med.), Richter, Nicolas (Dr. med.), Institut für Pathologie, Bräsen, Jan Hinrich (Dr. med.), Institut für Biometrie, Großhennig, Anika (Dr.); Förderung: Junge Akademie, MHH

### **Etablierung der multimodalen Bildgebung der Niere (fluoreszenz-mediierte Tomografie = FMT und MRT) in Modellen des akuten Nierenversagens und der Nierentransplantatabstoßung**

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr. med.), Eisenblätter, Michel (Dr. med.), Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Meier, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Division of Imaging Sciences, King's College London; Eisenblätter, Michel (Dr.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Zentrales Tierlabor, Institut für Versuchstierkunde, Kleintier-MRT, Meier, Martin (Dr.); Förderung: Junge Akademie, MHH

### **Periprozedurale Bildgebung und -steuerung sowie Outcome der interventionellen Therapie von Patienten mit chronisch-thrombembolischer pulmonaler Hypertonie.**

■ Projektleitung: Meyer, Bernhard Christian (PD Dr. med.), Hinrichs, Jan (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Pneumologie; Hoepfer, Marius (Prof. Dr. med.), Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Förderung: Siemens Healthcare AG



**Transarterielle Lokoregionäre Tumorthherapie bei Lebertumoren: Evaluation interventioneller Techniken und objektive Analyse der Lebensqualität**

■ Projektleitung: Rodt, Thomas (PD Dr. med.); Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Marquardt, Steffen; Hasdemir, Davut; Kooperationspartner: Vogel, Arndt (Prof. Dr. med.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Förderung: Arbeitsgemeinschaft Regionale Tumorthherapie

**Funktionelle Lungen-MRT für nicht-invasives Monitoring des regionalen Effektes von inhaliertem hypertonischem Kochsalz bei Patienten mit Zystischer Fibrose**

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.); Sorrentino, Sajoscha (Dr. med.), Renne, Julius (Dr. med.); Schönfeld, Christian (Dr. med.); Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Voskrebenez, Andreas (Dipl. phys.); Kooperationspartner: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Förderung: Jahresstipendium der Ernst-August Schrader-Stiftung

**Evaluation von MRT zur Detektion von Veränderungen im Rahmen des chronischen Transplantatversagens nach Lungentransplantation**

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.); Renne, Julius (Dr. med.), Hinrichs, Jan (Dr. med.); Schönfeld, Christian (Dr. med.); Sorrentino, Sajoscha (Dr. med.); Voskrebenez, Andreas (Dipl. phys.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klinik für Pneumologie: Gottlieb, Jens (PD Dr. med.); Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med.) Universität Würzburg: Jakob, Peter (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: IFB Transplantation, FIB\_1

**Quantifizierung pulmonaler Inflammation nach endobronchialer Allergenprovokation mittels Turbo-Inversion Recovery-Magnitude (TIRM) MRT**

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.), Wacker, Frank (Prof. Dr. med.); Hinrichs, Jan (Dr. med.); Renne, Julius (Dr. med.); Schönfeld, Christian (Dr. med.); Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fraunhofer ITEM: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Universität Würzburg: Jakob, Peter (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 587/B8) und Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL, COPD Biomarkers and Outcomes.

**MESA-COPD Studie**

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.), Hüper, Katja (Dr. med.); Kooperationspartner: Barr, Graham (MD Dr. PH) Columbia University Medical Center, Lima, Joao (MD MBA) Johns Hopkins University, Bluemke, David (MD PhD), National Institutes of Health (NIH); Förderung: NIH/NHLBI R01-HL093081

**Einsatzmöglichkeiten der ultrahochauflösenden Flatpanel-CT in der Skelettradiologie**

■ Projektleitung: von Falck, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Siemens AG, Geschäftsbereich Healthcare

**Erfassung der Knochen- und Gefäßgesundheit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz**

■ Projektleitung: Projektleitung Radiologie: Berthold, Lars Daniel (Prof. Dr. med.), Projektleitung Nephrologie: Patecki, Margret (Dr. med.), Klinik für Nephrologie der MHH

**Etablierung von myokardialem T1- und T2-Mapping im Mausmodell**

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Hüper, Katja (Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Meier, Martin (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Zentrales Tierlabor und Institut für Versuchstierkunde, Kleintier-MRT, Meier, Martin (Dr.)

**Funktionelle MRT zur nicht-invasiven Untersuchung des akuten und chronischen Nierenversagens im Mausmodell**

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr. med.), Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Zentrales Tierlabor, Institut für Versuchstierkunde, Kleintier-MRT, Meier, Martin (Dr.)

**Funktionelle MRT zur Diagnostik des akuten Nierenversagens bei Patienten nach Lungentransplantation**

■ Projektleitung: Hüper, Katja (Dr. med.), Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr.), Peperhove, Matti, Tewes, Susanne (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Warnecke (Prof. Dr. med.), Fegbeutel, (Dr. med.), Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Jüttner, Björn (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie, Gottlieb, Jens (PD Dr. med.)

**Automatisiertes Monitoring der Strahlenexposition im CT als Maßnahme zur Qualitätssicherung**

■ Projektleitung: Raatschen, Hans-Jürgen (PD Dr. med.), Stamm, Georg (Dr. rer.nat.)

**Funktionelle Leberbildgebung in der MRT mit Hepatozyten-spezifischen Kontrastmitteln**

■ Projektleitung: Ringe, Kristina Imeen (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**Evaluation von Kühleffekten bei der perkutanen Mikrowellenablation von Lebertumoren**

■ Projektleitung: Ringe, Kristina Imeen (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer MeVis, Bremen, Rieder, Christian, (Dr.)

**Bildgebende Befunde und Interventionstechnik als prognostische Parameter für technisches und klinisches Outcome bei Transjugulärem Intrahepatischem Portosystemischem Shunt (TIPS) bei portaler Hypertension**

■ Projektleitung: Rodt, Thomas (PD Dr. med.), Meyer, Bernhard (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

**2D-Perfusions-Angiographie des Fußes bei pAVK Patienten zur quantitativen Beurteilung des technischen Erfolges interventioneller Behandlungsmethoden**

■ Projektleitung: Rodt, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Lee, Michael (Prof. Dr. med.), Dept. of Radiology, Beaumont Hospital, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland

**CTEPH-MRT-Studie zur Evaluation von Perfusion und Ventilation**

■ Projektleitung: Vogel-Claussen Jens (PD Dr. med.), Schönfeld, Christian (Dr. med.), Hinrichs, Jan (Dr. med.), Renne, Julius (Dr. med.), Sorrentino, Sajoscha (Dr. med.), Voskrebenezv, Andreas (Dipl. phys.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klinik für Pneumologie: Hoepfer, Marius (PD Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Cebotari, Serghei (Dr. med.)

**Bildgebung biodegradierbarer Osteosynthesematerialien**

■ Projektleitung: von Falck, Christian (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie (MHH); Syntellix AG, Hannover

**Originalpublikationen**

Alten TA, Negrn AA, Voigtländer T, Jaeckel E, Lehner F, Brauner C, Wedemeyer H, Manns MP, Lankisch TO. Safety and performance of liver biopsies in liver transplant recipients. Clin Transplant 2014;28(5):585-589

Berthold LD, Weidemann J, Wunsch R. Handlungsempfehlungen gemäß S1-Leitlinie „Atemwegserkrankung - Bildgebende Diagnostik“. Monatsschr Kinderheilkd 2014;162(9):807-810

- de Laffolie J, Hirschburger M, Bauer J, Berthold LD, Faas D, Heckmann M. Lung volume reduction surgery in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. A case report. *Clin Case Rep* 2013;1(2):96-99
- de Wall C, Dettmer S, Warnecke G, Gregor W, Haverich A, Fuehner T, Welte T, Gottlieb J. Home spirometry as early detector of azithromycin refractory bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Respir Med* 2014;108(2):405-412
- Dettmer S, Peters L, de Wall C, Schaefer-Prokop C, Schmidt M, Warnecke G, Gottlieb J, Wacker F, Shin HO. Bronchial wall measurements in patients after lung transplantation: evaluation of the diagnostic value for the diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome. *PLoS One* 2014;9(4):e93783
- Dettmer S, Shin HO. Erkrankungen der Atemwege. *Radiologe* 2014;54(4):385-97; quiz 398
- Geiges B, von Falck C, Knobloch K, Haasper C, Meller R, Krettek C, Hankemeier S, Brand J, Jagodzinski M. Retraction Note to: Biodegradierbare Schraube vs. einer Press-fit-Verankerung für VKB-Rekonstruktionen. Eine prospektive randomisierte Studie. *Unfallchirurg* 2014;117(8):755-014-2597-0
- Happle C, Lachmann N, Skuljec J, Wetzke M, Ackermann M, Brenning S, Mucci A, Jirmo AC, Groos S, Mirenska A, Hennig C, Rodt T, Bankstahl JP, Schwerk N, Moritz T, Hansen G. Pulmonary transplantation of macrophage progenitors as effective and long-lasting therapy for hereditary pulmonary alveolar proteinosis. *Sci Transl Med* 2014;6(250):250ra113
- Hinrichs J, Schaumann F, Renne J, Schönfeld C, Faulenbach C, Winkler C, Gutberlet M, Krug N, Wacker F, Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J. Phase-contrast MRI for detection of mild systemic hemodynamic response after segmental allergen challenge in asthmatic patients. *Acad Radiol* 2014;21(8):994-1001
- Hinrichs JB, Renne J, Schoenfeld C, Gutberlet M, Haverich A, Warnecke G, Welte T, Wacker F, Gottlieb J, Vogel-Claussen J. Cardiac mass and function decrease in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: relationship to physical activity? *PLoS One* 2014;9(12):e114001
- Hoepfer MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2014;2(7):573-582
- Hoepfer MM, Tudorache I, Kühn C, Marsch G, Hartung D, Wiesner O, Boenisch O, Haverich A, Hinrichs J. Extracorporeal membrane oxygenation watershed. *Circulation* 2014;130(10):864-865
- Hueper K, Peperhove M, Rong S, Gerstenberg J, Mengel M, Meier M, Gutberlet M, Tewes S, Barrmeyer A, Chen R, Haller H, Wacker F, Hartung D, Gueler F. T1-mapping for assessment of ischemia-induced acute kidney injury and prediction of chronic kidney disease in mice. *Eur Radiol* 2014;24(9):2252-2260
- Kahl KG, Hueper K, Schweiger U, Gutberlet M, Detlef AM, Weiss C, von Bohlen A, Pul R, Lichtinghagen R, Wacker F, Hartung D. Pericardial, intra-abdominal, and subcutaneous adipose tissue in patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(2):137-143
- Kawut SM, Poor HD, Parikh MA, Hueper K, Smith BM, Bluemke DA, Lima JA, Prince MR, Hoffman EA, Austin JH, Vogel-Claussen J, Barr RG. Cor Pulmonale Parvus in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and EM.P.H.ysema: The MESA COPD Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(19):2000-2009
- Kriependorf M, Haack C, Berthold LD. Qualitätsmanagement und Zertifizierung einer Universitäts-Kinderradiologie nach DIN EN ISO 9001:2008. *Das Krankenhaus* 2014;106(2):131-136
- Kriependorf M, Haack C, Berthold LD, Reifenrath H, Tecklenburg A. Qualitätsmanagement und Zertifizierung einer Universitäts-Kinderradiologie nach DIN EN 9001:2008, Positive Effekte aus der Mitarbeitersicht. *Das Krankenhaus* 2014;106(2):131-136
- Mammen L, Woodard PK, Abbasa S, Dorbala S, Javidan-Nejad C, Julsrud PR, Kirsch J, Kramer CM, Krishnamurthy R, Laroia AT, Shah AB, Vogel-Claussen J, White RD, Expert Panel on Cardiac Imaging. ACR appropriateness criteria(R) nonischemic myocardial disease with clinical manifestations (ischemic cardiomyopathy already excluded). *J Thorac Imaging* 2014;29(4):W44-7
- Marquardt S, Rodt T, Rosenthal H, Wacker F, Meyer BC. Impact of Anatomical, Procedural, and Operator Skill Factors on the Success and Duration of Fluoroscopy-Guided Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;DOI: 10.1007/s00270-014-1035-6
- Renne J, Hinrichs J, Schönfeld C, Gutberlet M, Winkler C, Faulenbach C, Jakob P, Schaumann F, Krug N, Wacker F, Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J. Noninvasive Quantification of Airway Inflammation Following Segmental Allergen Challenge with Functional MR Imaging: A Proof of Concept Study. *Radiology* 2015;274(1):267-275
- Renne J, Laueremann P, Hinrichs J, Schönfeld C, Sorrentino S, Gutberlet M, Jakob P, Wacker F, Vogel-Claussen J. Clinical use of oxygen-enhanced T1 mapping MRI of the lung: Reproducibility and impact of closed versus loose fit oxygen delivery system. *J Magn Reson Imaging* 2015;41(1):60-66
- Ringe KI, Hartung D, von Falck C, Wacker F, Raatschen HJ. 3D-MRCP for evaluation of intra- and extrahepatic bile ducts: comparison of different acquisition and reconstruction planes. *BMC Med Imaging* 2014;14:16-2342-14-16
- Ringe KI, Wacker F, Raatschen HJ. Is there a need for MRI within 24 hours after CT-guided percutaneous thermoablation of the liver? *Acta Radiol* 2015;56(1):10-17
- Rong S, Hueper K, Kirsch T, Greite R, Klemann C, Mengel M, Meier M, Menne J, Leitges M, Susnik N, Meier M, Haller H, Shushakova N, Gueler F. Renal PKC-epsilon deficiency attenuates acute kidney injury and ischemic allograft injury via TNF-alpha-dependent inhibition of apoptosis and inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(6):F718-26
- Schönfeld C, Cebotari S, Voskrebenezv A, Gutberlet M, Hinrichs J, Renne J, Hoepfer MM, Olsson KM, Welte T, Wacker F, Vogel-

Claussen J. Performance of perfusion-weighted Fourier decomposition MRI for detection of chronic pulmonary emboli. *J Magn Reson Imaging* 2014;DOI: 10.1002/jmri.24764

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

Shehata ML, Basha TA, Hayeri MR, Hartung D, Teytelboym OM, Vogel-Claussen J. MR myocardial perfusion imaging: insights on techniques, analysis, interpretation, and findings. *Radiographics* 2014;34(6):1636-1657

Vogel-Claussen J, Prasse A. Aktuelle Klassifikation interstitieller Lungenerkrankungen. *Radiologe* 2014;54(12):1147-1152

Vogel-Claussen J, Renne J, Hinrichs J, Schönfeld C, Gutberlet M, Schaumann F, Winkler C, Faulenbach C, Krug N, Wacker FK, Hohlfield JM. Quantification of pulmonary inflammation after segmental allergen challenge using turbo-inversion recovery-magnitude magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(6):650-657

Wernecke T, Meyer BC, Wacker FK, von Falck C. Virtual single-source computed tomography using dual-source acquisition: a new technique for the dose-neutral intraindividual comparison of different scan protocols. *Invest Radiol* 2014;49(11):742-748

Zeckey C, Wendt K, Mommsen P, Winkelmann M, Frömke C, Weidemann J, Stübig T, Krettek C, Hildebrand F. Kinetic therapy in multiple trauma patients with severe blunt chest trauma: An analysis at a level-1 trauma center. *Technol Health Care* 2015;23(1):63-73

### Übersichtsarbeiten

Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J, Claussen V-J, Hoepfer MM, Cebovari S. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(50):856-862

Panzica M, Lüke U, Omar M, Länger F, v Falck C, Krettek C. Neue Therapieansätze beim Riesenzelltumor. *Unfallchirurg* 2014;117(10):883-891

### Herausgeberschaften

Preim B, Rose G, Skalej M, Wacker F [Hrsg.]: 1st Conference on Image-Guided Interventions 13. - 14. Oktober 2014, Magdeburg; Abstractband. Magdeburg: Univ, 2014. 98 S.

### Abstracts

2014 wurden 98 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Ringe, KI (PD Dr. med.): Evaluation des Hepatozyten-spezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA in der Magnetresonanztomographie bei primär sklerosierender Cholangitis und extrahepatischen Gallengangstumoren.

### Promotionen

Diekhaus, Gesche (Dr. med.): Strahlenexposition bei Knochendichte- und Ganzkörpermessungen an einem Doppelenergie-Photonenabsorptionsmessgerät (DXA) bei Erwachsenen und Kindern.

### Stipendien

Hüper, Katja (Dr. med): Junge Akademie, MHH Entwicklung von innovativen Techniken der funktionellen Nierenbildung und deren Translation in die Klinik.

Koestner, Wolfgang (Dr. Dr. med.): Junge Akademie, MHH Assessment of autoimmune versus viral myocarditis by optical and MR imaging.

Rodt, Thomas (PD Dr. med.): Fellowship Grant der Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe.

### Wissenschaftspreise

Hensen, Bennet Johannes Ulrich (Dr. med.): RSNA Molecular Imaging Travel Award Multiparametric Functional MRI for Assessment of Acute Renal Allograft Rejection in Mice-Comparison with Renal Histology.

Hüper, Katja (Dr. med.): Coolidge Award GE Healthcare Multiparametrische, funktionelle Magnetresonanztomografie zur Diagnostik des akuten Nierenversagens und zur Beurteilung der Prognose der Nierenfunktion.

Hüper, Katja (Dr. med.): Magna cum laude Award der International Society of Magnetic Resonance in Medicine Multiparametric functional MRI for assessment of acute renal allograft rejection in mice - correlation with renal histology and the composition of T-cell infiltrates.

Voskrebenezv, Andreas: Summa cum laude Award der International Society of Magnetic Resonance in Medicine Introduction of global specific ventilation as a reference for specific ventilation derived by Fourier Dekomposition MRI.

### Auszeichnungen

Vogel-Claussen, Jens (PD Dr. med.): Röntgenring der Deutschen Röntgengesellschaft.

## Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Hans Christiansen

Tel.: 0511/532-2574 (Sekretariat) • E-Mail: [christiansen.hans@mh-hannover.de](mailto:christiansen.hans@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/strahlentherapie.html](http://www.mh-hannover.de/strahlentherapie.html)

- Keywords: Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie, Pädiatrische Radioonkologie, Kopf-Hals-Tumore, Prostatakarzinom, Brustkrebs, Bestrahlung bei Transplantation, Strahlenreaktionen von Normalgeweben, intraoperative Bestrahlung, individuelle Strahlensensibilität, Radioonkologie.

### Forschungsprofil

Die Mitarbeiter der Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie bearbeiten verschiedene Forschungsprojekte, im Rahmen derer experimentell-strahlenbiologische, klinische sowie translationale Aspekte betrachtet werden. Ziel aller Forschungsprojekte ist schließlich die ständige Optimierung der radioonkologischen Behandlungskonzepte sowie die Entwicklung individualisierter Therapiestrategien, um auf der einen Seite die Tumorkontrolle zu verbessern und auf der anderen Seite auch das Risiko für mögliche akute und chronische Nebenwirkungen zu verringern, was entscheidend für die Lebensqualität der Patienten/-innen ist. In diesem Hinsicht liegt ein Schwerpunkt der Klinik auch in der Erarbeitung und Umsetzung interdisziplinär abgestimmter, multimodaler Behandlungskonzepte, die zum Wohle des/der Patienten/-in bereits bei Diagnosestellung eine optimale Zusammenarbeit der onkologisch tätigen Fachdisziplinen und den unterschiedlichen Therapieoptionen (Operation, Strahlentherapie und medikamentöse Tumortherapie) gewährleisten.

#### Grundlagen-orientierte Forschung:

- Molekulargenetische Aspekte und genetische Veränderungen bei der Strahlentherapie des Mammakarzinoms und des Prostatakarzinoms
- Nutzung der Strahlentherapie zur Vorbereitung einer suffizienten Leberzelltransplantation
- Strahlenreaktionen von Normalgeweben im Rahmen einer Strahlentherapie / individuelle Strahlenempfindlichkeit

#### 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:

- Individualisierung der Brustkrebsbestrahlung durch Anwendung der intraoperativen Strahlentherapie (IORT)
- Interdisziplinäre klinischen Studien zu verschiedenen Tumorentitäten in Zusammenarbeit mit den zuweisenden Fachkliniken

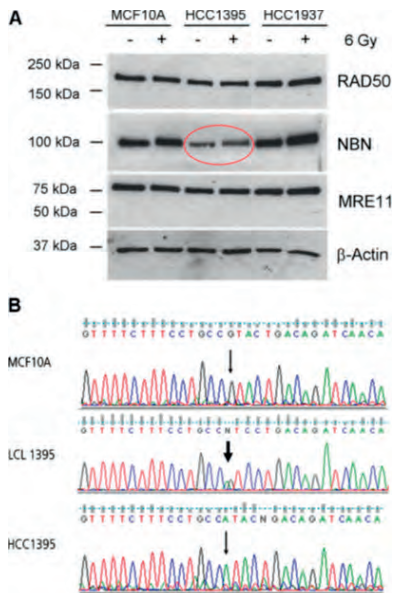
Die Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie unterhält einen Laborbereich in Gebäude K25, in dem die Arbeitsgruppe "Experimentelle Radioonkologie" unter naturwissenschaftlicher Leitung experimentelle Ansätze zur Erforschung verschiedener strahlenbiologischer Fragen verfolgt. Dabei kommen verschiedene biochemische, zellbiologische und molekulargenetische Verfahren zur Anwendung.

## Forschungsprojekte

### **Funktionelle und therapeutische Relevanz von NBN, einem Strahlensensibilitäts-Protein, in mutierten Brustkrebszellen**

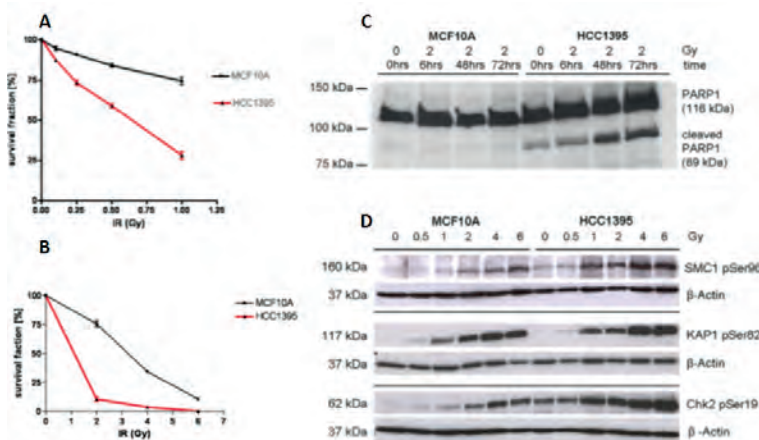
Zusammen mit Erkrankungen wie Ataxia teleangiectasia, Fanconi Anämie und dem Bloom-Syndrom gehört das Nijmegen-Breakage-Syndrom zu den sogenannten Strahlensensibilitätssyndromen des Menschen. Diese Krankheitsbilder weisen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber ionisierender Strahlung, erhöhte Chromosomeninstabilität und eine stark erhöhte Krebsanfälligkeit auf. Verursacht werden diese rezessiv vererbten Erkrankungen durch biallelische Mutationen in den zugehörigen Genen (ATM, FANC-Genen, BLM und NBN). Heterozygote Mutationsträger entwickeln nicht das Vollbild des entsprechenden Syndroms, jedoch findet man ein gehäuftes Vorkommen von Neoplasien, darunter auch Brustkrebs. Obwohl Brustkrebs eine genetisch heterogene Krankheit ist, ist es bemerkenswert, dass wesentliche erbliche Risikofaktoren für Brustkrebs in einem gemeinsamen zellulären Abwehrmechanismus zusammenwirken, nämlich bei der DNA Doppelstrangbruchreparatur [1]. Mehrere Brustkrebs-suszeptibilitätsgene fungieren in diesem gemeinsamen Signalweg, darunter auch NBN - das Gen für das Nijmegen Breakage Syndrome (NBS). Das Syndrom tritt am meisten in Osteuropa auf und kann auf eine slawische Gründermutation c.657del5 zurückgeführt werden. Das NBN Protein, auch p95 oder Nibrin genannt, interagiert als Bestandteil eines Reparaturkomplexes mit zahlreichen weiteren Proteinen, darunter RAD50 und MRE11,  $\gamma$  H2AX, MDC1 und 53BP1. Es bewirkt eine Rekrutierung der ATM-Kinase zu DNA-Doppelstrangbrüchen, was die zelluläre Antwort auf Chromosomenbrüche und andere DNA-Schäden vermittelt. Der Verlust der NBN-Funktion resultiert daher in einer radioresistenten DNA-Synthese und einer fehlerhaften Doppelstrangbruchreparatur. Während biallelische Veränderungen im NBN Gen NBS verursachen, prädisponieren monoallelische Mutationen in NBS Familien zu Neoplasien. In früheren Untersuchungen haben wir eine erhöhte Frequenz der NBN\*c.657del5 Mutation, aber auch einer Aminosäuresubstitution p.R215W in osteuropäischen Brustkrebspatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachtet [2]. Jedoch wären weitere Zellmodelle nötig, um die Rolle dieser „missense“ Mutation per se und in der Krebsdisposition zu klären. Im vergangenen Jahr konnten wir eine Brustkrebszelllinie - HCC1395 - mit der NBN\*p.R215W Mutation im hemizygoten Zustand identifizieren (Abbildung 1) und den funktionellen Einfluss dieser Veränderung aufklären [3].

Wir konnten zeigen, dass HCC1395 Brustkrebszellen einen bedeutsam reduzierten NBN Proteinlevel (30-40 %) im Vergleich zur Brustepithel-Normalkontrolle MCF10A besitzen, wobei NBN eine Phosphorylierung nach der Bestrahlung mit 6 Gy aufwies, was aus der Verlagerung der elektrophoretischen Beweglichkeit zu entnehmen ist (Abbildung 1A). Sequenzierung zeigte die p.R215W Mutation im hemizygoten Zustand in HCC1395 Zellen (Abbildung 1B), während die lymphoblastoiden Zellen derselben Brustkrebspatientin die Mutation in heterozygoten Zustand aufwiesen. Dieser Befund weist darauf hin, dass p.R215W eine Keimbahnmutation ist und ein Verlust der Heterozygotie („loss of heterozygosity“) in der HCC1395 Brustkrebszelllinie stattfand. Das Gleiche konnten wir für eine Mutation p. R1751X im BRCA1 Gen in HCC1395 Zellen bestätigen. BRCA1 interagiert mit dem MRN Komplex, jedoch kann die BRCA1 Defizienz nicht für die reduzierten NBN Level verantwortlich sein, da die Zelllinie HCC1937 mit der Mutation in BRCA1 die normale Menge des NBN Proteins aufwies (Abbildung 1A).



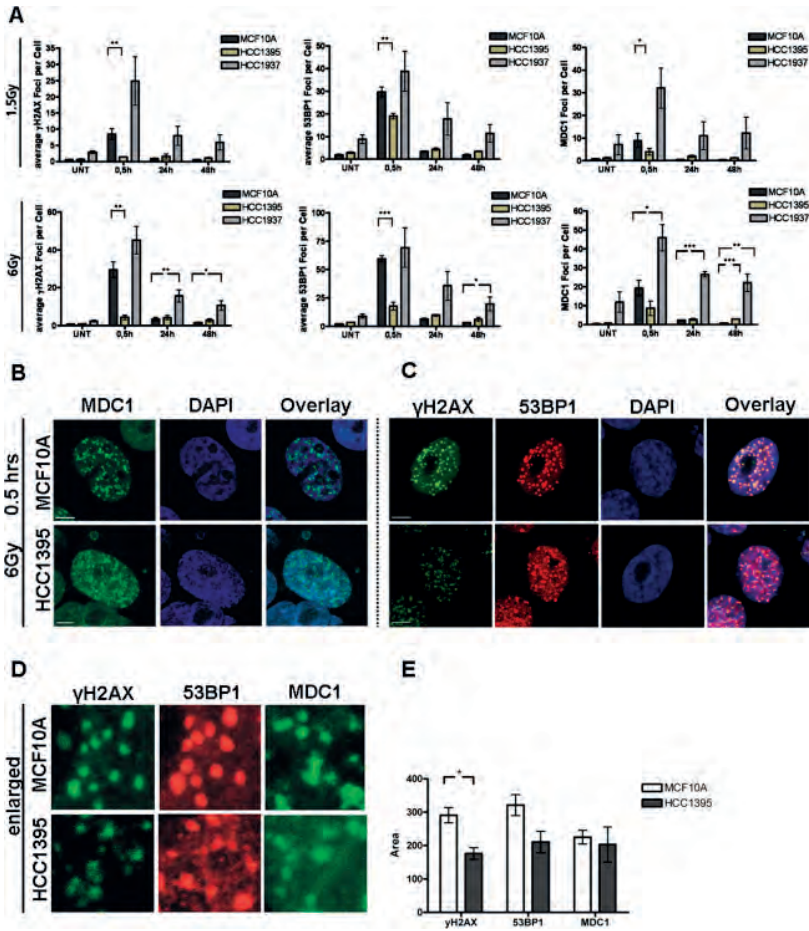
**Abb. 1:** Identifizierung einer NBN-Defizienten Brustkrebszelllinie. **A.** Immunoblotanalyse von MRN Komplex Proteinen in einer Brustepithelialen Wildtyp Zelllinie (MCF10A) und den Brustkrebszelllinien HCC1395 und HCC1937, jeweils vor und nach der Bestrahlung (6 Gy, 30 Minuten). **B.** Direkte Sequenzierung der p.R215W (c.643C> T) Veränderung in der genomischen DNA von HCC1395 (Brustkrebszelllinie, unten) und HCC1395 BI (lymphoblastoide Zelllinie, Mitte) im Vergleich zum Wildtyp (MCF10A, oben). Dargestellt ist der reverse Strang und durch einen Pfeil ist die Position der Mutation angezeigt.

Weil Zellen von NBS Patienten hoch radiosensitiv sind, haben wir geprüft, ob die p. R215W „missense“ Mutation auch mit einer höheren Strahlensensibilität in HCC1395 Zellen assoziiert ist. Wie in der Abbildung 2A und 2B gezeigt, war die HCC1395 Zelllinie in einem Kolonie-Überlebens-Assay hoch radiosensitiv und unterschied sich sogar im niedrigen Dosisbereich unter 100 mGy bemerkenswert von den Wildtyp MCF10A Zellen (Abbildung 2A). Wir konnten ebenso eine gesteigerte Apoptoserate durch ein deutlich erhöhtes Level der PARP1 Spaltung im Immunoblot von bestrahlten HCC1395 Zellen nachweisen (Abbildung 2C). Weil die zelluläre Strahlenantwort durch eine Zusammenarbeit von NBN und ATM vermittelt wird, haben wir auch den bestrahlungsabhängigen ATM-Kinase Signalweg in HCC1395 Zellen untersucht. Es gab wenige Unterschiede in der Phosphorylierung von SMC1, CHEK2 oder KAP1 zwischen den Zelllinien (Abbildung 2D).



**Abb. 2:** Zelluläre Radiosensitivität im Kolonie-Überlebens-Assay. **A und B.** Zelluläre Strahlensensitivität von p. R215W mutierten Zellen (HCC1395) im Vergleich zur Brustepithelialen Wildtyp Zelllinie (MCF10A) im Kolonie-Überlebens-Assay nach Bestrahlung mit 0, 0.1, 0.25, 0.5, 1Gy (**A**) oder 2, 4, 6 Gy (**B**). Die Überlebensrate wird als Mittelwert mit SEM aus mindestens 3 unabhängigen Experimenten dargestellt. **C.** Induktion der PARP1 Spaltung nach Bestrahlung mit 2 Gy in p.R215W mutierten Zellen (HCC1395) im Vergleich zur Brustepithelialen Wildtyp Zelllinie (MCF10A). Es ist die Immunoblotanalyse von gespaltenem PARP1 (89 kDa) und Gesamt-PARP1 (116 kDa) gezeigt. **D.** Immunoblotanalyse des strahleninduzierten ATM Signalwegs in HCC1395 Zellen im Vergleich zu MCF10A Zellen. Die Zellen waren unbehandelt oder mit 0.5, 1, 2, 4 oder 6 Gy, bestrahlt. Die Proteinextrakte wurden 30 Minuten nach der Bestrahlung angefertigt und mittels Western Blot auf ihre Immunoreaktivität mit den phosphorylierten Formen von SMC1 (pSer966, oberes Panel), KAP1 (pSer824, mittleres Panel), und CHEK2 (pSer19, unteres Panel) analysiert.  $\beta$ -Actin diente als Ladekontrolle.

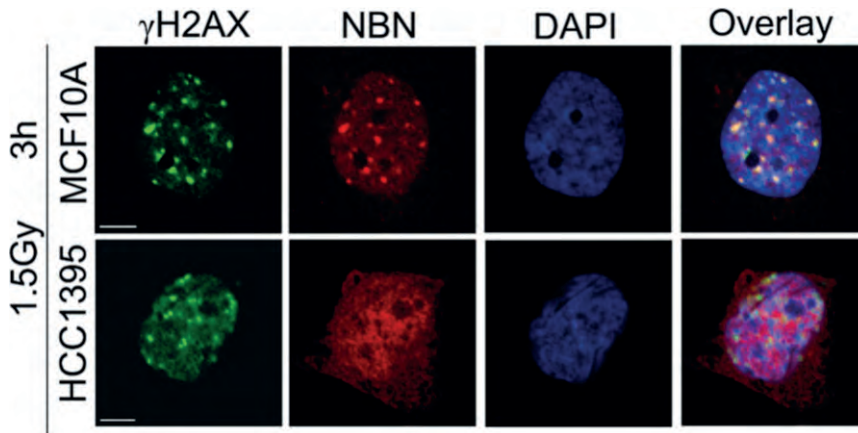
Um die molekularen Ursachen der Strahlensensitivität in HCC1395 Zellen zu untersuchen, haben wir strahleninduzierte Foci der drei Reparaturproteine  $\gamma$ H2AX, 53BP1 und MDC1 mittels Immunocytochemie-Analysen untersucht. HCC1395 Zellen wiesen für diese drei Proteine allgemein weniger intensive und kleinere Foci auf als MCF10A Zellen. In einer quantitativen Auswertung mit herkömmlicher Fluoreszenzmikroskopie hatte HCC1395 eine bedeutsam reduzierte Anzahl an  $\gamma$ H2AX und MDC1 Foci 30 Minuten nach der Bestrahlung mit entweder 1.5 oder 6 Gy, wobei die BRCA1 mutierten Zellen HCC1937 mehr Reparaturfoci als der Wildtyp (MCF10A) aufwiesen, welche 24 Stunden nach der Bestrahlung immer noch präsent waren. Eine nähere Inspektion mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie offenbarte ein kleineres und ein unregelmäßiges Äußeres der Foci in HCC1395 Zellen im Vergleich zu MCF10A (Abbildungen 3B-E).



**Abb. 3:** Immunocytochemische Analyse von strahleninduzierten Reparaturfoci. **A.** Auswertung der immunocytochemischen Färbung von  $\gamma$ H2AX, 53BP1 und MDC1 Foci nach Bestrahlung mit 1.5 Gy (oberes Panel) oder 6 Gy (unteres Panel) unter Verwendung herkömmlicher Fluoreszenzmikroskopie. HCC1395 Zellen wurden mit MCF10A Zellen als Wildtypkontrolle und HCC1937 als BRCA1 Mutationskontrolle verglichen. Es sind Mittelwerte aus 4 unabhängigen Experimenten mit SEM gezeigt (\* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ ). **B., C.** Strahleninduzierte MDC1 Foci (**B.**),  $\gamma$ H2AX und 53BP1 Foci (**C.**). Es sind repräsentative Bilder für die immunocytochemische Färbung von MDC1 (grün, Abbildung B),  $\gamma$ H2AX (grün, Abbildung C) und 53BP1 (rot, Abbildung C) gezeigt. Die Foci wurden 30 Minuten nach Bestrahlung mit 6 Gy mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie analysiert. Die DNA wurde mit DAPI gefärbt (Maßstabsbalken = 5  $\mu$ m). **D.** Vergrößerter Bereich von einzelnen Kernen von **B., C** für die quantitative Auswertung. **E.** Analyse des Fokusbereiches in HCC1395 und Wildtypzellen (MCF10A) von  $\gamma$ H2AX, 53BP1 und MDC1. Für jede Zelllinie wurden Bereiche von 60-90 Foci analysiert. Die Daten sind als Mittelwerte mit SEM dargestellt (\* $p < 0.05$ ).

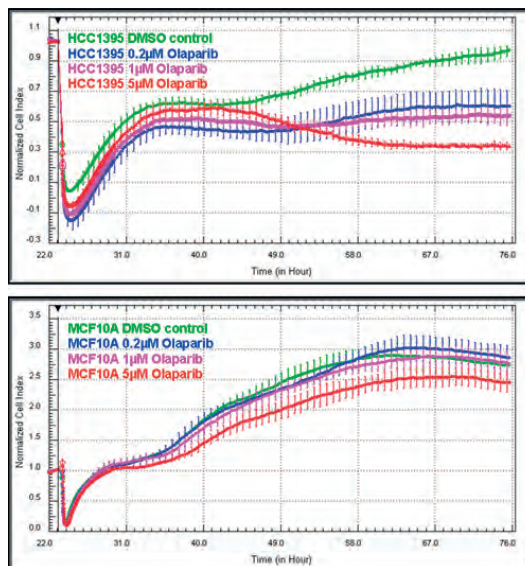


NBN Foci waren nicht detektierbar in der HCC1395 Zelllinie, welche einen Defekt von p.R215W in der strahleninduzierten Focibildung aufweist (Abbildung 4).



**Abb. 4:** NBN Focibildung. Doppelte Immunofärbung von  $\gamma$  H2AX (grün) und NBN (rot) Foci in HCC1395 und Wildtypzellen (MCF10A). Die Zellen wurden 3 h nach Bestrahlung mit 1.5 Gy fixiert. Die DNA wurde mit DAPI gefärbt (Maßstabsbalken = 5  $\mu$ m).

Wir konnten auch in einem anderen Ansatz zeigen, dass HCC1395 Zellen mit der Kombination von NBN und BRCA 1 Mutationen besonders empfindlich gegenüber Olaparib waren. Olaparib ist ein bekannter PARP1 Inhibitor, welcher in klinischen Studien eingesetzt wird. Weil PARP1 und NBN in einem Signalweg der homologen Rekombination wirken, haben wir angenommen, dass eine PARP1 Hemmung in HCC1395 Zellen wirksam sein kann. Wir bestimmten den Effekt von Olaparib auf die Zellviabilität und Proliferation mittels Echtzeitmessung der zellulären Impedanz. Der PARP1 Inhibitor verminderte bei so niedrigen Dosen wie 0.2  $\mu$ M maßgeblich den Zellindex in HCC1395. Bei dieser Konzentration wurde keine solche Wirkung in MCF10A (Abbildung 5) oder in HCC1937 (nicht gezeigt) beobachtet.



**Abb. 5:** Antwort auf die PARP1 Inhibition mittels X-Celligence Verfahren bei Echtzeitmessung des zellulären Widerstands. Die Analyse wurde nach Zugabe des PARP1 Hemmstoffs Olaparib in verschiedenen Konzentrationen (0.2  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 5  $\mu$ M) über drei Tage in HCC1395 und MCF10A Zellen im Vergleich zur DMSO Kontrolle durchgeführt. Es sind Mittelwerte und SEM von Quadriplikaten dargestellt.

In unserer Studie berichten wir zum ersten Mal über die Identifizierung und Charakterisierung einer Brustkrebszelllinie mit funktionaler NBN Mutation. Diese stellt ein nützliches Zellmodell dar, um die Defizienz des NBN Proteins innerhalb eines mutierten BRCA1 Hintergrunds zu erforschen. Aus unserer Arbeit können wir zunächst schließen, dass NBN\*p. R215W ein nicht stabiles Protein ist, was in strahleninduzierten Foci nicht detektiert werden konnte und Defekte in korrekter Lokalisation, Rekrutierung oder Stabilisierung von H2AX Foci aufwies. Des Weiteren zeigen unsere Daten eine sehr hohe Sensitivität von NBN\*p. R215W Zellen gegenüber Bestrahlung und PARP1 Inhibition, was von therapeutischem Vorteil sein könnte. Zusammenfassend liefern unsere Ergebnisse hohe Evidenz für die funktionelle Bedeutung der p. R215W Mutation, ein mögliches Krebs susceptibilitätsallel in der europäischen Bevölkerung.

Alle Abbildungen sind entnommen aus Schröder-Heurich et. al, BMC Cancer 2014 und zum Teil modifiziert.

### Referenzen

- [1] Bogdanova N, Helbig S, Dörk T: Hereditary breast cancer: ever more pieces to the polygenic puzzle. *Hered Cancer Clin Pract* 2013, 11:12.
- [2] Bogdanova N, Feshchenko S, Schürmann P, Waltes R, Wieland B, Hillemanns P, Rogov YI, Dammann O, Bremer M, Karstens JH, Sohn C, Varon R, Dörk T: Nijmegen breakage syndrome mutations and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 2008, 122:802-806
- [3] Schröder-Heurich B, Bogdanova N, Wieland B, Xie X, Noskowitz M, Park-Simon T-W, Hillemanns P, Christiansen H, Dörk T: Functional deficiency of NBN, the Nijmegen breakage syndrome protein, in a p.R215W mutant breast cancer cell line. *BMC Cancer* 2014, 14:434

■ Projektleitung: Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.); Schröder-Heurich, Bianca (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe/MHH; Förderung: Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research; Rudolf Bartling Stiftung

## Weitere Forschungsprojekte

### Genetische Risikofaktoren für das Mammakarzinom

■ Projektleitung: Natalia, Bogdanova (Dr. rer. nat.), 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

### Kosmetische Langzeitergebnisse nach brusterhaltender Chirurgie und postoperativer Ganzbrustbestrahlung an einem monoinstitutionellem Kollektiv: Einfluss von qualitativen und quantitativen Bestrahlungsparametern

■ Projektleitung: Henkenberens, Christoph (Dr. med.), Bremer Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hille-Betz, Ursula (Dr. med.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH

### Genetische Risikofaktoren für das Prostatacarcinom: Auswertungsphase

■ Projektleitung: Meyer, Andreas (Prof. Dr. med), Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

**Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter (RiSK)**

■ Projektleitung: Steinmann, Diana (PD, Dr. med., Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Eich, Hans Theodor (Prof. Dr. med.), Strahlentherapie Uniklinikum Münster; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

**Kompetenznetzwerk Komplementärmedizin in der Onkologie (KOKON), Projekt 5 (WP5): Ärztliche Fachberatung zur Komplementärmedizin in der Onkologie: Entwicklung eines Manuals und Evaluation des Beratungsangebots**

■ Projektleitung: Steinmann, Diana (PD, Dr. med., Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Horneber, Markus (Dr. med), Klinikum Nürnberg, Rostock, Matthias (Dr. med.), UKE Hamburg; Förderung: Deutsche Krebshilfe

**“PoLyEurope” - Postgraduate Lymphology Training in Europe**

■ Projektleitung: Bruns, Frank (Dr. med.), Hadamitzky, Catarina (Dr. med.); Kooperationspartner: Hadamitzky, Catarina (Dr. med.), Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH; Förderung: Europäische Union

**Etablierung eines Tiermodells zum sekundären Lymphödem**

■ Projektleitung: Bruns, Frank (Dr. med.), Werner Martin (Dr. Dipl.-Phys.); Kooperationspartner: Hadamitzky, Catarina (Dr. med.), Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.), Institut für Immunmorphologie, Meier, Martin (Dr. med.), Institut für Versuchstierkunde Bildgebungszentrum, MHH; Förderung: DFG

**Patientenzufriedenheit unter kurativer Strahlentherapie - eine multivariate Analyse**

■ Projektleitung: Becker-Schiebe, Martina (PD, Dr. med.); Kooperationspartner: Christof, Schäfer (PD Dr. med.), Strahlentherapie Straubing

**Ablative ex-vivo stereotaktische Radiotherapie (SABR) von lokal fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen innerhalb des Organ Care System (OCS)**

■ Projektleitung: Henkenberens, Christoph (Dr. med.), Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Krüger, Marcus (Dr. med.), Klinik für Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie, MHH

**Hypofraktionierte bildgeführte Hochpräzisionsbestrahlung pulmonal als alleinige hochkonformale Therapie oder als Boost und begleitende Studien zu klinischen Ergebnissen bei Patienten mit symptomatischer Pneumonitis nach kombinierter Radiochemotherapie oder alleiniger Bestrahlung und Anwendung der Inhalative Steroide zur Therapie der symptomatischen radiogenen Pneumonitis (RP) bei Patienten mit Bronchialkarzinom**

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.), Henkenberens, Christoph (Dr. med.); Kooperationspartner: Golpon, Heiko (Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

**Originalpublikationen**

Agarwal D, Pineda S, Michailidou K, Herranz J, Pita G, Moreno LT, Alonso MR, Dennis J, Wang Q, Bolla MK, Meyer KB, Menendez-Rodriguez P, Hardisson D, Mendiola M, Gonzalez-Neira A, Lindblom A, Margolin S, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Jones M, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Kondo N, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Hartman M, Hui M, Lim WY, Iau PT, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Kang D, Choi J-, Park SK, Noh D-, Hopper JL, Schmidt DF, Makalic E, Southey MC, Teo SH, Yip CH, Sivanandan K, Tay W-, Brauch H, Bruning T, Hamann U, GENICA Network, Dunning AM, Shah M, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Schmidt MK, Broeks A, Rosenberg EH, van't Veer LJ, Fasching PA, Renner SP, Ekici AB,

Beckmann MW, Shen C, Hsiung C, Yu J-, Hou M, Blot W, Cai Q, Wu AH, Tseng C-, Van Den Berg D, Stram DO, Cox A, Brock IW, Reed MW, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsarn P, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole MJ, Long J, Shu X-, Lu W, Gao Y-, Zhang B, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Mariette F, Sangrajrang S, McKay J, Couch FJ, Toland AE, TNBCC, Yannoukacos D, Fletcher O, Johnson N, dos Santos Silva I, Peto J, Marme F, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Sanchez M, Mulot C, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyer H, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Mannermaa A, Kataja V, Kosma V-, Hartikainen JM, Lambrechts D, Yesilyurt BT, Floris G, Leunen K, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Wang X,

Olson JE, Vachon C, Purrington K, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Marchand LL, Simard J, Dumont M, Goldberg MS, Labreche F, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Garcia-Closas M, Chanock SJ, Lissowska J, Figueroa JD, Czene K, Eriksson M, Humphreys K, Darabi H, Hoening MJ, Kriege M, Collee JM, Tilanus-Linthorst M, Li J, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Bogdanova N, Dörk T, Hall P, Chenevix-Trench G, Easton DF, Pharoah PD, Arias-Perez JJ, Zamora P, Benitez J, Milne RL. FGF receptor genes and breast cancer susceptibility: results from the Breast Cancer Association Consortium. *Br J Cancer* 2014;110(4):1088-1100

Becker-Schiebe M, Hoffmann W. Treatment results and follow-up after definitive radio-chemotherapy in anal cancer: When to perform biopsies? *Memo Mag Euro Med Oncol* 2014;7(2):115-118

Bruns F, Bremer M, Dettmer A, Janssen S. Low-dose splenic irradiation in symptomatic congestive splenomegaly: report of five cases with literature data. *Radiat Oncol* 2014;9:86-717X-9-86

Bruns F, Meier M, Sommer T, Werner M, Pabst R, Domingos Hadamitzky C. Induktion eines sekundären Lymphödems der Extremitäten im Tiermodell. Experimentelle Strahlentherapie und klinische Strahlenbiologie 2014;23:102-105

Cordes MC, Scherwath A, Ahmad T, Cole AM, Ernst G, Oppitz K, Lanfermann H, Bremer M, Steinmann D. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:731-2407-14-731

Gerber NU, von Hoff K, Resch A, Ottensmeier H, Kwicien R, Faldum A, Matuschek C, Hornung D, Bremer M, Benesch M, Pietsch T, Warmuth-Metz M, Kuehl J, Rutkowski S, Kortmann RD. Treatment of children with central nervous system primitive neuroectodermal tumors/pinealoblastomas in the prospective multicentric trial HIT 2000 using hyperfractionated radiation therapy followed by maintenance chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(4):863-871

Ghousaini M, Edwards SL, Michailidou K, Nord S, Cowper-Sal Lari R, Desai K, Kar S, Hillman KM, Kaufmann S, Glubb DM, Beesley J, Dennis J, Bolla MK, Wang Q, Dicks E, Guo Q, Schmidt MK, Shah M, Luben R, Brown J, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Klevebring D, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Lambrechts D, Thienpont B, Neven P, Wildiers H, Broeks A, Van't Veer LJ, Th Rutgers EJ, Couch FJ, Olson JE, Hallberg E, Vachon C, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Gibson L, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Hall P, Li J, Liu J, Humphreys K, Kang D, Choi JY, Park SK, Noh DY, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Yatabe Y, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Sanchez M, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Benitez J, Zamora MP, Perez JJ, Menendez P, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai Q, Cox A, Cross SS, Reed MW, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Lindblom A, Margolin S, Teo SH, Yip CH, Lee DS, Wong TY, Hoening MJ,

Martens JW, Collee JM, van Deurzen CH, Hopper JL, Southey MC, Tsimiklis H, Kapuscinski MK, Shen CY, Wu PE, Yu JC, Chen ST, Alnaes GG, Borresen-Dale AL, Giles GG, Milne RL, McLean C, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Hartman M, Miao H, Buhari SA, Teo YY, Fasching PA, Haeberle L, Kicici AB, Beckmann MW, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker MJ, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Brauch H, Bruning T, Koto YD, Radice P, Peterlongo P, Bonanni B, Volorio S, Dörk T, Bogdanova NV, Helbig S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Slager S, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukakos D, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Hamann U, Torres D, Zheng W, Long J, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, de Santiago I, Carroll J, Caldas C, Brown MA, Lupien M, Kristensen VN, Pharoah PD, Chenevix-Trench G, French JD, Easton DF, Dunning AM, Australian Ovarian Cancer Management Group, Australian Ovarian Cancer Management Group. Evidence that breast cancer risk at the 2q35 locus is mediated through IGFBP5 regulation. *Nat Commun* 2014;4:4999

Glubb DM, Maranian MJ, Michailidou K, Pooley KA, Meyer KB, Kar S, Carlebur S, O'Reilly M, Betts JA, Hillman KM, Kaufmann S, Beesley J, Canisius S, Hopper JL, Southey MC, Tsimiklis H, Apicella C, Schmidt MK, Broeks A, Hogervorst FB, van der Schoot CE, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Fasching PA, Ruebner M, Kicici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Fletcher O, Johnson N, Pharoah PD, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Burwinkel B, Marme F, Yang R, Surowy H, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Sanchez M, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Zamora MP, Arias Perez JJ, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Ko Y, Brüning T, The GENICA Network, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Tanaka H, Dörk T, Bogdanova NV, Helbig S, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma V, Hartikainen JM, kConFab Investigators, Wu AH, Tseng C, Van Den Berg D, Stram DO, Lambrechts D, Zhao H, Weltens C, van Limbergen E, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Rudolph A, Seibold P, Radice P, Peterlongo P, Barile M, Capra F, Couch FJ, Olson JE, Hallberg E, Vachon C, Giles GG, Milne RL, McLean C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Teo SH, Yip CH, See M, Cornes B, Cheng C, Ikram MK, Kristensen V, Norwegian Breast Cancer Study, Zheng W, Halverson SL, Shrubsole M, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Czene K, Klevebring D, Darabi H, Eriksson M, Hoening MJ, Hollestelle A, Martens JW, Collee JM, Hall P, Li J, Humphreys K, Shu X, Lu W, Gao Y, Cai H, Cox A, Cross SS, Reed MW, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Shah M, Ghousaini M, Kang D, Choi J, Park SK, Noh D, Hartman

- M, Miao H, Lim WY, Tang A, Hamann U, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Olswold C, Slager S, Toland AE, Yannoukakos D, Shen C, Wu P, Yu J, Hou M, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Jones M, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Healey CS, Brown MA, Ponder BA, Chenevix-Trench G, Thompson DJ, Edwards SL, Easton DF, Dunning AM, French JD. Fine-Scale Mapping of the 5q11.2 Breast Cancer Locus Reveals at Least Three Independent Risk Variants Regulating MAP3K1. *Am J Hum Genet* 2015;96(1):5-20
- Henkenberens C, Franke A, Raab P, Oschlies I, Klapper W, Christiansen H. Primary EBV-positive Hodgkin's lymphoma of the CNS under azathioprine treatment: case report and review of the literature. *Strahlenther Onkol* 2014;190(9):847-852
- Johnson N, Dudbridge F, Orr N, Gibson L, Jones ME, Schoemaker MJ, Folkard EJ, Haynes BP, Hopper JL, Southey MC, Dite GS, Apicella C, Schmidt MK, Broeks A, Van T Veer LJ, Atsma F, Muir K, Lophatananon A, Fasching PA, Beckmann MW, Ekici AB, Renner SP, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Guenel P, Truong T, Cordina E, Menegaux F, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Milne R, Zamora MP, Arias Perez JI, Benitez J, Bernstein L, Anton-Culver H, Ziogas A, Clarke Dur C, Brenner H, Muller H, Arndt V, Dieffenbach AK, Meindl A, Heil J, Bartram CR, Schmutzler RK, Brauch H, Justenhoven C, Ko YD, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Matsuo K, Dörk T, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Lindblom A, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Chenevix-Trench G, Beesley J, Wu AH, Van den Berg D, Tseng CC, Lambrechts D, Smeets D, Neven P, Wildiers H, Chang-Claude J, Rudolph A, Nickels S, Fleisch-Janyts D, Radice P, Peterlongo P, Bonanni B, Pensotti V, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Fredericksen Z, Pankratz VS, Giles GG, Severi G, Baglietto L, Haiman C, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Soucy P, Teo S, Yip CH, Phuah SY, Cornes BK, Kristensen VN, Grenaker Alnaes G, Borresen-Dale AL, Zheng W, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Devilee P, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Sherman ME, Hall P, Schoof N, Hooning M, Hollestelle A, Oldenburg RA, Tilanus-Linthorst M, Liu J, Cox A, Brock IW, Reed MW, Cross SS, Blot W, Signorello LB, Pharoah PD, Dunning AM, Shah M, Kang D, Noh DY, Park SK, Choi JY, Hartman M, Miao H, Lim WY, Tang A, Hamann U, Forsti A, Rudiger T, Ulmer HU, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Slager S, Toland AE, Vachon C, Yannoukakos D, Shen CY, Yu JC, Huang CS, Hou MF, Gonzalez-Neira A, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Luccarini C, Dennis J, Michailidou K, Bolla MK, Wang J, Easton DF, Garcia-Closas M, Dowsett M, Ashworth A, Swerdlow AJ, Peto J, Dos Santos Silva I, Fletcher O. Genetic variation at CYP3A is associated with age at menarche and breast cancer risk: a case-control study. *Breast Cancer Res* 2014;16(3):R51
- Khan S, Greco D, Michailidou K, Milne RL, Muranen TA, Heikkinen T, Aaltonen K, Dennis J, Bolla MK, Liu J, Hall P, Irwanto A, Humphreys K, Li J, Czene K, Chang-Claude J, Hein R, Rudolph A, Seibold P, Fleisch-Janyts D, Fletcher O, Peto J, Dos Santos Silva I, Johnson N, Gibson L, Aitken Z, Hopper JL, Tsimiklis H, Bui M, Makalic E, Schmidt DF, Southey MC, Apicella C, Stone J, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Adank MA, van der Luijt RB, Meindl A, Schmutzler RK, Muller-Myhsok B, Lichtner P, Turnbull C, Rahman N, Chanock SJ, Hunter DJ, Cox A, Cross SS, Reed MW, Schmidt MK, Broeks A, Veer LJ, Hogervorst FB, Fasching PA, Schrauder MG, Ekici AB, Beckmann MW, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Benitez J, Zamora PM, Perez JI, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Pharoah PD, Dunning AM, Shah M, Luben R, Brown J, Couch FJ, Wang X, Vachon C, Olson JE, Lambrechts D, Moisse M, Paridaens R, Christiaens MR, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Mulot C, Marme F, Burwinkel B, Schneeweiss A, Sohn C, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Andrulis IL, Knight JA, Tchatchou S, Mulligan AM, Dörk T, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Anton-Culver H, Darabi H, Eriksson M, Garcia-Closas M, Figueroa J, Lissowska J, Brinton L, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Kristensen VN, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Slager S, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukakos D, Lindblom A, Margolin S, Radice P, Peterlongo P, Barile M, Mariani P, Hooning MJ, Martens JW, Collee JM, Jager A, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Giles GG, McLean C, Brauch H, Bruning T, Ko YD, GENICA Network, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Jones M, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Mannermaa A, Hamann U, Chenevix-Trench G, Blomqvist C, Aittomaki K, Easton DF, Nevanlinna H. MicroRNA Related Polymorphisms and Breast Cancer Risk. *PLoS One* 2014;9(11):e109973
- Knappskog S, Gansmo LB, Dibirova K, Metspalu A, Cybulski C, Peterlongo P, Aaltonen L, Vatten L, Romundstad P, Hveem K, Devilee P, Evans GD, Lin D, Van Camp G, Manolopoulos VG, Osorio A, Milani L, Ozcelik T, Zalloua P, Mouzaya F, Bliznetz E, Balanovska E, Pocheshkova E, Kucinasvas V, Atramantova L, Nymadawa P, Titov K, Lavryashina M, Yusupov Y, Bogdanova N, Koshel S, Zamora J, Wedge DC, Charlesworth D, Dörk T, Balanovsky O, Lonning PE. Population distribution and ancestry of the cancer protective MDM2 SNP285 (rs117039649). *Oncotarget* 2014;5(18):8223-8234
- Kohlhase S, Bogdanova NV, Schurmann P, Bermisheva M, Khusnutdinova E, Antonenkova N, Park-Simon TW, Hillemanns P, Meyer A, Christiansen H, Schindler D, Dörk T. Mutation Analysis of the ERCC4/FANCC Gene in Hereditary Breast Cancer. *PLoS One* 2014;9(1):e85334
- Krause P, Rave-Frank M, Christiansen H, Koenig S. Preconditioning of the liver for efficient repopulation by primary hepatocyte transplants. *Methods Mol Biol* 2014;1213:29-39
- Kriz J, Eich HT, Haverkamp U, Seegenschmiedt MH, Heide J, Bruns F, Micke O. Radiotherapy is effective for desmoid tumors (aggressive fibromatosis) - long-term results of a german multicenter study. *Oncol Res Treat* 2014;37(5):255-260
- Lin WY, Camp NJ, Ghousaini M, Beesley J, Michailidou K, Hopper JL, Apicella C, Southey MC, Stone J, Schmidt MK, Broeks A, Van't Veer LJ, Rutgers EJ, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S,

Siriwanarangsana P, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Fletcher O, Johnson N, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Sawyer EJ, Cheng T, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Surowy HM, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Mulot C, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Benitez J, Zamora MP, Arias Perez JJ, Menendez P, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Anton-Culver H, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Lichtner P, Schmutzler RK, Muller-Myhsok B, Brauch H, Bruning T, Ko YD, The GENICA Network, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Nevanlinna H, Aittomaki K, Blomqvist C, Khan S, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Horio A, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Investigators K, Australian Ovarian Cancer Study Group, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Neven P, Wauters E, Wildiers H, Lambrechts D, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Bonanni B, Couch FJ, Wang X, Vachon C, Purrington K, Giles GG, Milne R, McLean C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Teo SH, Yip CH, Hassan N, Vithana EN, Kristensen V, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Garcia-Closas M, Figueroa J, Lissowska J, Brinton L, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Brand JS, Hooning MJ, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Jager A, Li J, Liu J, Humphreys K, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Cross SS, Reed MW, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Pharoah PD, Perkins B, Shah M, Blows FM, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Hartman M, Miao H, Chia KS, Putti TC, Hamann U, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Slager S, Toland AE, Yannoukakos D, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Ding SL, Ashworth A, Jones M, Orr N, Swerdlow AJ, Tsimiklis H, Makalic E, Schmidt DF, Bui QM, Chanock SJ, Hunter DJ, Hein R, Dahmen N, Beckmann L, Aaltonen K, Muranen TA, Heikkinen T, Irwanto A, Rahman N, Turnbull CA, The Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Study, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer HE, Adank MA, van der Luijt RB, Hall P, Chenevix-Trench G, Dunning A, Easton DF, Cox A. Identification and characterisation of novel associations in the CASP8/ALS2CR12 region on chromosome 2 with breast cancer risk. *Hum Mol Genet* 2015;24(1):285-298

Lin WY, Camp NJ, Ghousaini M, Beesley J, Michailidou K, Hopper JL, Apicella C, Southey MC, Stone J, Schmidt MK, Broeks A, Van't Veer LJ, Th Rutgers EJ, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Fletcher O, Johnson N, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Sawyer EJ, Cheng T, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Marme F, Surowy HM, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Mulot C, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Benitez J, Zamora MP, Arias Perez JJ, Menendez P, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Anton-Culver H, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Lichtner P, Schmutzler RK, Muller-Myhsok B, Brauch H, Bruning T, Ko YD, GENICA Network, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Nevanlinna H, Aittomaki K, Blomqvist C, Khan S, Matsuo K, Ito H, Iwata

H, Horio A, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Neven P, Wauters E, Wildiers H, Lambrechts D, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Bonanni B, Couch FJ, Wang X, Vachon C, Purrington K, Giles GG, Milne RL, Mclean C, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Teo SH, Yip CH, Hassan N, Vithana EN, Kristensen V, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole MJ, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Garcia-Closas M, Figueroa J, Lissowska J, Brinton L, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Brand JS, Hooning MJ, Hollestelle A, Van Den Ouweland AM, Jager A, Li J, Liu J, Humphreys K, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Cross SS, Reed MW, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Pharoah PD, Perkins B, Shah M, Blows FM, Kang D, Yoo KY, Noh DY, Hartman M, Miao H, Chia KS, Putti TC, Hamann U, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Slager S, Toland AE, Yannoukakos D, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Ding SL, Ashworth A, Jones M, Orr N, Swerdlow AJ, Tsimiklis H, Makalic E, Schmidt DF, Bui QM, Chanock SJ, Hunter DJ, Hein R, Dahmen N, Beckmann L, Aaltonen K, Muranen TA, Heikkinen T, Irwanto A, Rahman N, Turnbull CA, Breast and Ovarian Cancer Susceptibility (BOCS) Study, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer HE, Adank MA, Van Der Luijt RB, Hall P, Chenevix-Trench G, Dunning A, Easton DF, Cox A. Identification and characterization of novel associations in the CASP8/ALS2CR12 region on chromosome 2 with breast cancer risk. *Hum Mol Genet* 2015;24(1):285-298

Martius G, Alwahsh SM, Rave-Frank M, Hess CF, Christiansen H, Ramadori G, Malik IA. Hepatic fat accumulation and regulation of FAT/CD36: an effect of hepatic irradiation. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(8):5379-5392

Milne RL, Burwinkel B, Michailidou K, Arias-Perez JJ, Zamora MP, Menendez-Rodriguez P, Hardisson D, Mendiola M, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Dennis J, Wang Q, Bolla MK, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker M, Ko YD, Brauch H, Hamann U, GENICA Network, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Tajima K, Li J, Brand JS, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Lambrechts D, Peuteman G, Christiaens MR, Smeets A, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Hartman M, Hui M, Yen Lim W, Wan Chan C, Marme F, Yang R, Bugert P, Lindblom A, Margolin S, Garcia-Closas M, Chanock SJ, Lissowska J, Figueroa JD, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Hooning MJ, Kriege M, van den Ouweland AM, Koppert LB, Fletcher O, Johnson N, dos-Santos-Silva I, Peto J, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole MJ, Long J, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Cox A, Cross SS, Reed MW, Schmidt MK, Broeks A, Cornelissen S, Braaf L, Kang D, Choi JY, Park SK, Noh DY, Simard J, Dumont M, Goldberg MS, Labreche F, Fasching PA, Hein A, Ekici AB, Beckmann MW, Radice P,

Peterlongo P, Azzollini J, Barile M, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin M, Miller N, Hopper JL, Schmidt DF, Makalic E, Southey MC, Hwang Teo S, Har Yip C, Sivanandan K, Tay WT, Shen CY, Hsiung CN, Yu JC, Hou MF, Guenel P, Truong T, Sanchez M, Mulot C, Blot W, Cai Q, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Bogdanova N, Dörk T, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsarn P, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Shu XO, Lu W, Gao YT, Zhang B, Couch FJ, Toland AE, TNBCC, Yannoukakos D, Sangrajrang S, McKay J, Wang X, Olson JE, Vachon C, Purrington K, Severi G, Baglietto L, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Czene K, Eriksson M, Humphreys K, Darabi H, Ahmed S, Shah M, Pharoah PD, Hall P, Giles GG, Benitez J, Dunning AM, Chenevix-Trench G, Easton DF. Common non-synonymous SNPs associated with breast cancer susceptibility: findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Mol Genet* 2014;23(22):6096-6111

Müller K, Mynarek M, Zwiener I, Siegler N, Zimmermann M, Christiansen H, Budach W, Henke G, Warmuth-Metz M, Pietsch T, von Hoff K, von Bueren A, Bode U, Rutkowski S, Kortmann RD, Fleischhack G, Tippelt S. Postponed is not canceled: role of craniospinal radiation therapy in the management of recurrent infant medulloblastoma-an experience from the HIT-REZ 1997 & 2005 studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(5):1019-1024

Müller K, Scheithauer H, Pietschmann S, Hoffmann M, Rossler J, Graf N, Baumert BG, Christiansen H, Kortmann RD, Kramm CM, von Bueren AO. Reirradiation as part of a salvage treatment approach for progressive non-pontine pediatric high-grade gliomas: preliminary experiences from the German HIT-HGG study group. *Radiat Oncol* 2014;9:177-177X-9-177

Nitsche M, Reible M, Pflüger KH, Bergmann M, Hermann RM. Malignant Triton Tumor of the Sciatic Nerve as a Secondary Malignancy after Extended Field Radiotherapy and Chemotherapy of Hodgkin's Disease. *Case Rep Oncol* 2014;7(1):239-245

Nitsche M, Temme N, Förster M, Reible M, Hermann RM. Tangential vs. defined radiotherapy in early breast cancer treatment without axillary lymph node dissection: a comparative study. *Strahlenther Onkol* 2014;190(8):715-721

Pfitzer C, Chen CM, Wessel T, Keil T, Sörgel A, Langer T, Steinmann D, Borgmann-Staudt A. Dynamics of fertility impairment in childhood brain tumour survivors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(10):1759-1767

Purrington KS, Slettedahl S, Bolla MK, Michailidou K, Czene K, Nevanlinna H, Bojesen SE, Andrulis IL, Cox A, Hall P, Carpenter J, Yannoukakos D, Haiman CA, Fasching PA, Mannermaa A, Winquist R, Brenner H, Lindblom A, Chenevix-Trench G, Benitez J, Swerdlow A, Kristensen V, Guenel P, Meindl A, Darabi H, Eriksson M, Fagerholm R, Aittomaki K, Blomqvist C, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Wang X, Olsowd C, Olson JE, Mulligan AM, Knight JA, Tchatchou S, Reed MW, Cross SS, Liu J, Li J, Humphreys K, Clarke C, Scott R, ABCTB Investigators, Fostira F, Fountzilas G, Konstantopoulou I, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Ekici AB, Hartmann A, Beckmann MW, Hartikainen JM, Kosma VM,

Kataja V, Jukkola-Vuorinen A, Pylkas K, Kauppila S, Dieffenbach AK, Stegmaier C, Arndt V, Margolin S, Australian Ovarian Cancer Study Group, kConFab Investigators, Balleine R, Arias Perez JJ, Zamora MP, Menendez P, Ashworth A, Jones M, Orr N, Arveux P, Kerbrat P, Truong T, Bugert P, Toland AE, Ambrosone CB, Labreche F, Goldberg MS, Dumont M, Ziogas A, Lee E, Dite GS, Apicella C, Southey MC, Long J, Shrubsole M, Deming-Halverson S, Ficarazzi F, Barile M, Peterlongo P, Durda K, Jaworska-Bieniek K, Tollenaar RA, Seynaeve C, The GENICA Network, Bruning T, Ko YD, van Deurzen CH, Martens JW, Kriege M, Figueroa JD, Chanock SJ, Lissowska J, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Schneeweiss A, Tapper WJ, Gerty SM, Durcan L, McLean C, Milne RL, Baglietto L, Dos Santos Silva I, Fletcher O, Johnson N, Van't Veer LJ, Cornelissen S, Forsti A, Torres D, Rudiger T, Rudolph A, Flesch-Janys D, Nickels S, Weltens C, Floris G, Moisse M, Dennis J, Wang Q, Dunning AM, Shah M, Brown J, Simard J, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Hopper JL, Bogdanova N, Dörk T, Zheng W, Radice P, Jakubowska A, Lubinski J, Devilee P, Brauch H, Hooning M, Garcia-Closas M, Sawyer E, Burwinkel B, Marmee F, Eccles DM, Giles GG, Peto J, Schmidt M, Broeks A, Hamann U, Chang-Claude J, Lambrechts D, Pharoah PD, Easton D, Pankratz VS, Slager S, Vachon CM, Couch FJ. Genetic variation in mitotic regulatory pathway genes is associated with breast tumor grade. *Hum Mol Genet* 2014;23(22):6034-6046

Raap M, Antonopoulos W, Dämmrich M, Christgen H, Steinmann D, Länger F, Lehmann U, Kreipe H, Christgen M. High frequency of lobular breast cancer in distant metastases to the orbit. *Cancer Med* 2015;4(1):104-111

Rades D, Evers JN, Bajrovic A, Veninga T, Karstens JH, Schild SE. Metastatic spinal cord compression: a validated survival score for elderly patients. *Strahlenther Onkol* 2014;190(10):919-924

Rades D, Evers JN, Rudat V, Bajrovic A, Karstens JH, Schild SE. A validated score estimating ambulatory status following radiotherapy of elderly patients for metastatic spinal cord compression. *BMC Cancer* 2014;14:589-2407-14-589

Rades D, Weber A, Bartscht T, Bajrovic A, Karstens JH, Schild SE. A new prognostic factor for the survival of patients with renal cell carcinoma developing metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol* 2014;190(7):667-670

Rades D, Weber A, Karstens JH, Schild SE, Bartscht T. Number of extraspinal organs with metastases: a prognostic factor of survival in patients with metastatic spinal cord compression (MSCC) from non-small cell lung cancer (NSCLC). *Anticancer Res* 2014;34(5):2503-2507

Rades D, Weber A, Karstens JH, Schild SE, Bartscht T. Prognostic role of the number of involved extraspinal organs in patients with metastatic spinal cord compression. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;118:12-15

Rösler P, Christiansen H, Kortmann RD, Martini C, Matuschek C, Meyer F, Rube C, Langer T, Koch R, Eich HT, Willich N, Steinmann D. Hepatotoxizität nach Leberbestrahlung im Kindes- und Jugendalter: Ergebnisse des RISK. *Strahlenther Onkol* 2014;DOI: 10.1007/s00066-014-0796-9

Sawyer E, Roylance R, Petridis C, Brook MN, Nowinski S, Papouli E, Fletcher O, Pinder S, Hanby A, Kohut K, Gorman P, Caneppele M, Peto J, Dos Santos Silva I, Johnson N, Swann R, Dwek M, Perkins KA, Gillett C, Houlston R, Ross G, De Ieso P, Southey MC, Hopper JL, Provenzano E, Apicella C, Wesseling J, Cornelissen S, Keeman R, Fasching PA, Jud SM, Ekici AB, Beckmann MW, Kerin MJ, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Burwinkel B, Guenel P, Truong T, Laurent-Puig P, Kerbrat P, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Milne RL, Perez JJ, Menendez P, Benitez J, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Meindl A, Lichtner P, Schmutzler RK, Lochmann M, Brauch H, Fischer HP, Ko YD, GENICA Network, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Bogdanova NV, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Chenevix-Trench G, Investigators K, Lambrechts D, Weltens C, Van Limbergen E, Hatse S, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Bonanni B, Volorio S, Giles GG, Severi G, Baglietto L, McLean CA, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Simard J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Kristensen V, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Kauppila S, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Devillee P, Tollenaar RA, Seynaeve CM, Kriege M, Figueroa J, Chanock SJ, Sherman ME, Hoening MJ, Hollestelle A, van den Ouweland AM, van Deurzen CH, Li J, Czene K, Humphreys K, Cox A, Cross SS, Reed MW, Shah M, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker M, Couch FJ, Hallberg E, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Michailidou K, Dunning AM, Hall P, Easton D, Pharoah P, Schmidt MK, Tomlinson I, Garcia-Closas M. Genetic predisposition to in situ and invasive lobular carcinoma of the breast. *PLoS Genet* 2014;10(4):e1004285

Schröder-Heurich B, Bogdanova N, Wieland B, Xie X, Noskovicz M, Park-Simon TW, Hillemanns P, Christiansen H, Dörk T. Functional deficiency of NBN, the Nijmegen breakage syndrome protein, in a p.R215W mutant breast cancer cell line. *BMC Cancer* 2014;14(1):434

Sokolenko AP, Bogdanova N, Kluzniak W, Preobrazhenskaya EV, Kuligina ES, Iyevleva AG, Aleksakhina SN, Mitushkina NV, Gorodnova TV, Bessonov AA, Togo AV, Lubinski J, Cybulski C, Jakubowska A, Dörk T, Ilyanov EN. Double heterozygotes among breast cancer patients analyzed for BRCA1, CHEK2, ATM, NBN/NBS1, and BLM germ-line mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(2):553-562

Uhmann A, Hess I, Frommhold A, König S, Zabel S, Nitzki F, Dittmann K, Luhder F, Christiansen H, Reifenberger J, Schulz-Schaeffer W, Hahn H. DMBA/TPA treatment is necessary for BCC formation from patched deficient epidermal cells in Ptch(flox/flox) CD4Cre(+/-) mice. *J Invest Dermatol* 2014;134(10):2620-2629

Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, Flyger HL, Massarut S, Alvarado M, Saunders C, Eiermann W, Metaxas M, Sperk E, Sutterlin M, Brown D, Esserman L, Roncadin

M, Thompson A, Dewar JA, Holtveg HM, Pigorsch S, Falzon M, Harris E, Matthews A, Brew-Graves C, Potyka I, Corica T, Williams NR, Baum M, TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intra-operative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014;383(9917):603-613

Zabel-du Bois A, Milker-Zabel S, Bruns F, Christiansen H, Ernst I, Willich N, Popp W, Debus J, Sack H. Evaluation der Raumbelegungs- sowie der Arbeitszeit für das medizinische Personal bei der Strahlentherapie von Kindern und Jugendlichen: Der DEGRQ-QUIRO-Trial. *Strahlenther Onkol* 2014;190(6):582-590

### Buchbeiträge, Monografien

Becker Schiebe M. Besonderheiten in der Strahlentherapie. In: Lordick F, Lorenzen S [Hrsg.]: *Nausea und Emesis in der Onkologie*. Bremen: Uni-Med, 2014. S. 136-144

### Abstracts

2014 wurden 10 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Steinmann, Diana (PD Dr. med., Dr. rer. nat.): *Diagnose „Hirnmastastasen“ Aspekte zur Lebensqualität und Optimierung der strahlentherapeutischen Behandlung*.

### Promotionen

Becker, Alexandra (Dr. med.): *Retrospektive Analyse prädiktiver Faktoren für den Therapieerfolg einer Strahlenbehandlung der Plantarfasziitis bzw. des schmerzhaften Fersensporns*.

Beynenson, Dimitry (Dr. med. dent.): *Beobachtungsstudie zur Prophylaxe und Therapie von radiogen induzierter oraler Mukositis mit dem Komplexmittel Traumeeel S bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumor-Patienten*.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christiansen, Hans (Prof. Dr. med.): Sprecher der Akademie der DEGRQ zur „Fort- und Weiterbildung in der Radioonkologie“ Mitglied im „Wissenschaftlichen Beirat“ der Zeitschrift „Strahlentherapie und Onkologie“ Rubrik-Mitherausgeber der Zeitschrift „Der Onkologe“ Gutachterstätigkeit für diverse internationale Fachzeitschriften mit Peer-Review (u.a. „International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics“, „Radiotherapy and Oncology“, „Strahlentherapie und Onkologie“ etc.) sowie Forschungsförderungsorganisationen (u.a. „Deutsche Krebshilfe“).

Bremer, Michael (Prof. Dr. med.): Gutachterstätigkeit für Fachzeitschriften: „Strahlentherapie Onkologie“, „Radiation Oncology“, sowie Wissenschaftlicher Beirat für Fachzeitschrift „Strahlentherapie Onkologie“.

Steinmann, Diana (PD, Dr. med. Dr. rer. nat.): Associate Editor bei „BMC Cancer“, Gutachterstätigkeiten für verschiedene strahlentherapeutische und onkologische Journals.



## RADIOLOGIE

---

Becker-Schiebe, Martina (PD, Dr. med.): Gutachtertätigkeiten für "memo - Magazine of European Medical Oncology", "International Journal of Breast Cancer" und "Indian Journal of Cancer" sowie Gutachtertätigkeit für die Ärztliche Stelle der Ärztekammer Niedersachsen und Lehrtätigkeit (Strahlentherapie) für die Kurse

zu Fachkundeaktualisierung gemäß Röntgenverordnung und Strahlenschutzverordnung.

Bruns, Frank (Dr. med.): Gutachter für diverse wissenschaftliche Zeitschriften.

## Klinik für Nuklearmedizin

### ■ Direktor: Prof. Dr. Frank Bengel

Tel.: 0511/532-2577 • E-Mail: nuklearmedizin@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/nuklearmedizin.html](http://www.mh-hannover.de/nuklearmedizin.html)

■ Keywords: Molekulare Bildgebung, Hybrid-Bildgebung, SPECT, PET, Radiopharmazeutische Chemie, Radionuklid-Therapie

## Forschungsprofil

Die Klinik für Nuklearmedizin verfolgt ein translationales Forschungskonzept zur Etablierung und Weiterentwicklung molekularer In Vivo Diagnostik und Therapie. In enger interdisziplinärer Vernetzung werden biologische Abläufe identifiziert, die insbesondere für die fachübergreifenden Schwerpunkte der MHH von Bedeutung sind. Beispiele hierfür sind Inflammation, Regeneration und Zell-Trafficking.

Geeignete Tracer zur Visualisierung der Zielstruktur werden von radio-chemischer bzw. radio-pharmazeutischer Seite entwickelt und erprobt, unter Nutzung des klinik-eigenen Zyklotrons sowie der Radiochemie-Labors. Im präklinischen Umfeld werden die Tracer auf Ihre Wertigkeit getestet und zur molekularen Analyse von Krankheits- und Therapiemechanismen eingesetzt. Hierfür steht ein Labor für präklinische molekulare Bildgebung, ausgestattet mit dedizierten Kleintier-SPECT/CT und -PET/CT Kameras, zur Verfügung. Erfolge im präklinischen Bereich tragen dann zu einer Erprobung in der klinischen Forschung bei, bevor die molekularen Bildgebungs- und Therapieansätze zu einer verbesserten Patientenversorgung angewendet werden. Die klinischen Bereiche der Nuklearmedizin, bestehend aus neuem PET-Zentrum mit High-End 128-Zeilen-PET/CT, konventioneller (SPECT-)Diagnostik mit neuer High-End Halbleiterkamera und 16-Zeilen SPECT/CT, und seit 2013 wiedereröffneter, renovierter Radionuklid-Therapiestation, stehen hierfür zur Verfügung und ermöglichen eine direkte Umsetzung von erhobenen präklinischen Daten unter Verwendung gleichwertiger Messtechnologie. Technologie-Partnerschaften mit Kamera-Herstellern im Bereich SPECT und PET sichern die dauerhafte Verfügbarkeit von höchsten technischen Standards.

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

### **Evaluierung neuer Biomarker zur Untersuchung pathophysiologischer Prozesse während der Epileptogenese**

Mit dem Begriff Epileptogenese werden alle Abläufe beschrieben, die letztlich zur Entwicklung einer Epilepsie führen und vor dem ersten spontanen klinischen Anfall (Latenzzeit) auftreten. Hinzu kommen im weiteren Verlauf der Erkrankung auch noch Prozesse, die mit der Progression der Krankheit einhergehen, wie z.B. die Entwicklung einer Pharmakoresistenz. Die Epileptogenese einer symptomatischen Epilepsie wird oft durch einen Hirnsult, wie z.B. ein Schädel-Hirn-Trauma, einen Schlaganfall, einen Tumor, eine Infektion des Gehirnes, oder auch langanhaltende Fieberkrämpfen im Kindesalter in Gang gesetzt. Allerdings entwickeln nicht alle Patienten nach einem Hirnsult auch eine Epilepsie.

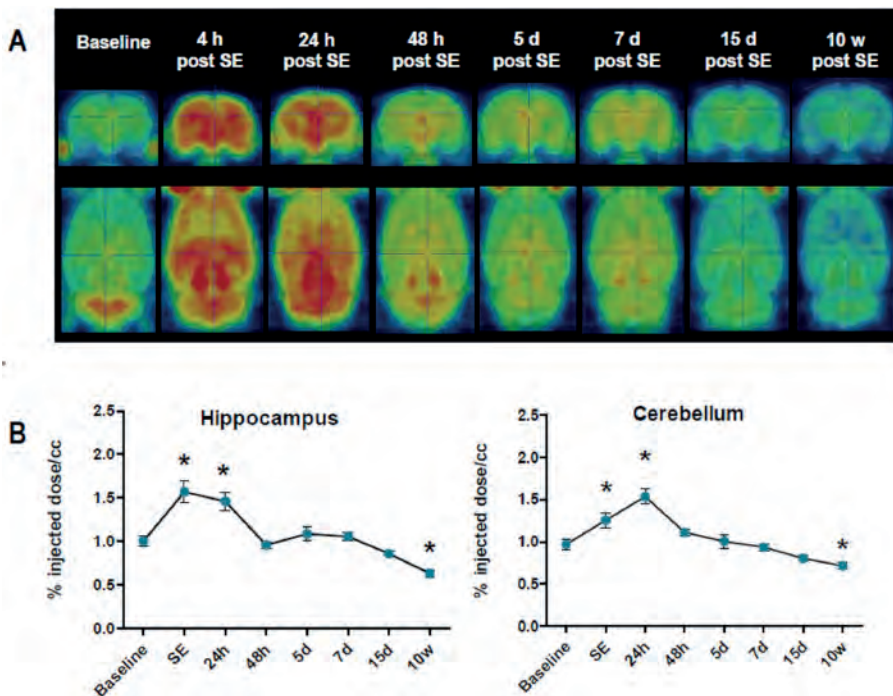
Es ist bisher weder möglich, Risikopatienten zu identifizieren noch die Entstehung der Erkrankung zu verhindern. Daher sind weitergehende Erkenntnisse über die der Epileptogenese zugrunde liegenden Mechanismen und neue Strategien zur Epilepsieprävention (Anti-Epileptogenese) ein wichtiges Ziel der aktuellen Epilepsieforschung.

Für die Gewinnung dieser Erkenntnisse sind im Bereich Präklinische Molekulare Bildgebung der Klinik für Nuklearmedizin geeignete Tiermodelle vorhanden, in denen man den Prozess der Epileptogenese nachvollziehen kann. Aus Untersuchungen mithilfe solcher Modelle ist mittlerweile bekannt, dass es während der noch klinisch anfallsfreien

Latenzzeit nach einem Gehirnschlag zu Veränderungen in Form von Neuronenverlusten, entzündlichen Prozessen, einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke, sowie glukometabolischen Abweichungen kommt. Die Untersuchung solcher Prozesse am Patienten ist allerdings sehr schwierig, da Gehirngewebe hier normalerweise nicht zugänglich ist. Mittels (präklinischer) nuklearmedizinischer Bildgebung können jedoch in die zerebralen Veränderungen während der Epileptogenese im Hinblick auf ihre Eignung als diagnostischer Biomarker und als therapeutisches Angriffsziel für eine krankheitspräventive Therapie untersucht werden. Die Weiterentwicklung geeigneter Bildgebungsprotokolle mit dem Ziel der Anwendung am Patienten ist dabei ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe.

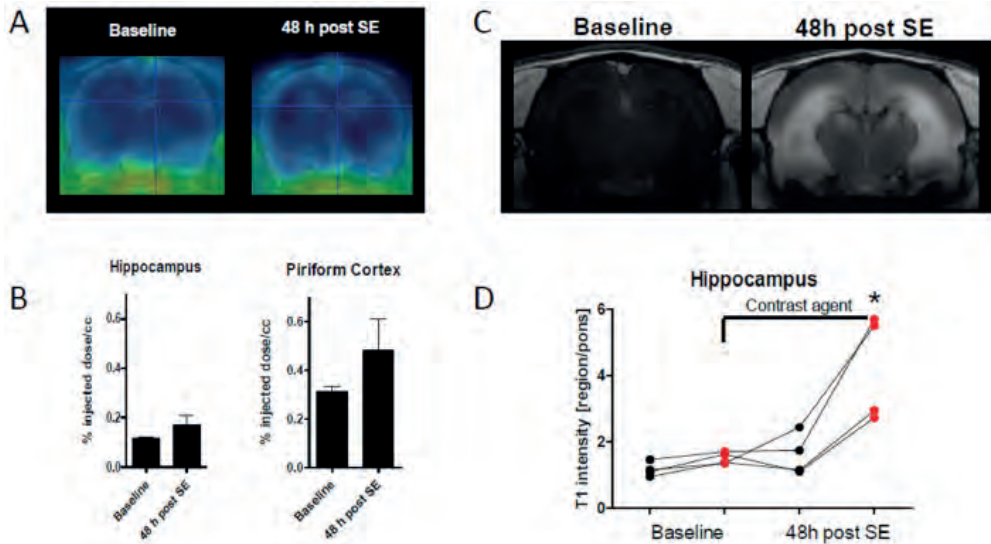
2-[18F]Fluoro-desoxy-D-Glukose ([18F]FDG) ist ein Glukose-Analogon und der in Klinik und Forschung am häufigsten eingesetzte PET-Radiotracer. [18F]FDG dient der Untersuchung der Glukoseaufnahme und des Glukosemetabolismus und wird als Tracer vor allem in der Onkologie, der Neurologie und der Kardiologie eingesetzt. [18F]FDG wird genau wie Glukose in die Zelle aufgenommen, dort aber nicht wie Glukose in den Zitronensäure-Zyklus eingebracht, sondern als Fehlmetabolit in der Zelle „gefangen“ („Trapping“).

Glukometabolische Veränderungen werden als möglicher Biomarker der Epileptogenese seit längerem diskutiert. Wir konnten in einem Rattenmodell der Epileptogenese sowohl einen Insult-assoziierten Hypermetabolismus als auch einen Hypometabolismus bei Tieren mit chronischer Epilepsie zeigen (Abbildung 1). Nichtsdestotrotz ist dieser Biomarker insbesondere bezüglich der zugrundeliegenden Pathogenese nicht ausreichend spezifisch. Deshalb haben wir versucht, einzelne Pathomechanismen gezielt mit anderen Bildgebungsmarkern darzustellen:



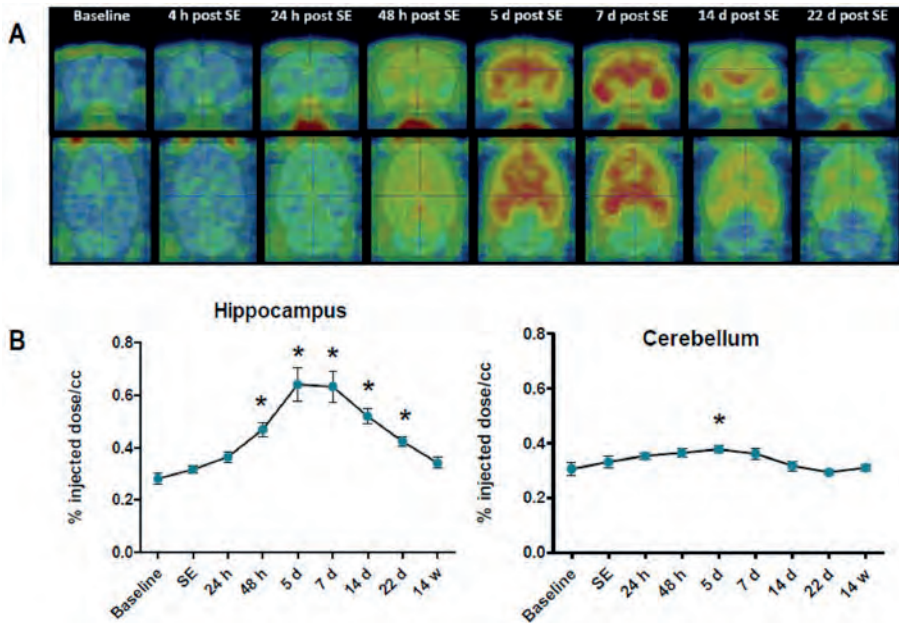
**Abb. 1:** Multimodale in-vivo-Bildgebung des Glukosemetabolismus im Gehirn während der Epileptogenese nach einem initialen Status epilepticus (SE). (A) Coronale und horizontale [18F]FDG-PET-Gehirnaufnahmen, überlagert mit einem Standard-MRT. (B) Quantifizierung der [18F]FDG-Aufnahme im Hippocampus (links) und im Kleinhirn (Cerebellum, rechts).

Im Gehirngewebe von Epilepsie-Patienten und Epilepsiemodellen sind Beeinträchtigungen der Barrierefunktion der sogenannten Blut-Hirn-Schranke beschrieben, die als ein wesentlicher Schlüsselmechanismus der Epileptogenese betrachtet werden. Hierzu wurden zu einem Zeitpunkt, an dem eine „Öffnung“ der Blut-Hirn-Schranke im Tiermodell histologisch klar nachweisbar ist, der Gallium-68-markierte Tracer [68Ga]DTPA untersucht (Abbildung 2A und B). Dieser ist normalerweise nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Trotz einer geringen absoluten Gehirnaufnahme konnte eine gewisse Erhöhung der Tracer-Aufnahme während der frühen Epileptogenese festgestellt werden. Diese Daten wurden durch 7T-Kleintier-MRT-Aufnahmen bestätigt, die nach Gabe des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA einen deutlichen Anstieg zeigten (Abbildung 2C und D).



**Abb. 2:** Multimodale in-vivo-Bildgebung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke nach einem initialen Status epilepticus (SE). (A) Coronale [68Ga]DTPA-PET- oder (C) Gadolinium-DTPA-MRT Gehirnaufnahmen. (B) Quantifizierung der Veränderung der Blut-Hirnschranken-Integrität mittels PET und (D) MRT.

In engem Zusammenhang mit Veränderungen der Blut-Hirn-Schranken-Integrität steht ein weiterer Schlüsselmechanismus der Epileptogenese, die Neuroinflammation. Entzündliche Veränderungen werden unter anderem durch den Übertritt von Proteinen aus dem Blut in das Gehirn über eine gestörte Blut-Hirn-Schranke, aber auch durch Zelltod und andere pathophysiologische Prozesse ausgelöst. Wir konnten mittels des Markers [11C]PK11195, der an aktivierte Immunzellen im Gehirn (Mikroglia) bindet, zeigen, dass trotz eines frühen Beginns nach dem initialen Insult das Maximum der Neuroinflammation erst 5-7 Tage später erreicht wird (Abbildung 3).



**Abb. 3:** Multimodale in-vivo-Bildgebung der Neuroinflammation im Gehirn während der Epileptogenese nach einem initialen Status epilepticus (SE). (A) Coronale und horizontale  $[^{11}\text{C}]\text{PK11195}$ -PET-Gehirnaufnahmen, überlagert mit einem Standard-MRT. (B) Quantifizierung der  $[^{11}\text{C}]\text{PK11195}$ -Aufnahme im Hippocampus (links) und im Kleinhirn (Cerebellum, rechts).

Diese Untersuchungen ergeben übergreifend gesehen neue Einblicke in die komplexe Pathophysiologie der Epileptogenese. Zudem werden sie in dem laufenden EU-Projekt „EPITARGET“ in einem europäischen Netzwerk interdisziplinär genutzt, um Zeitpunkte und Wirkstoffe einer pharmakologischen Kombinationstherapie nicht nur besser planen zu können, sondern auch in Zukunft mittels Bildgebung deren therapeutische Effekte überprüfen zu können.

■ Projektleitung: Bankstahl, Jens P. (PhD); Leiter, Präklinische Molekulare Bildgebung, Klinik für Nuklearmedizin der MHH; Kooperationspartner: Bankstahl, Marion (Prof. Dr. med. vet.), Löscher, Wolfgang (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Härtig, Wolfgang (Prof. Dr.), Paul-Flechsing-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Meier, Martin (Dr. rer. nat.), Kleintier-MRT, Zentrales Tierlabor, MHH, Ding, Xiaoqi (PD, Dr. Dr.) Neuroradiologie, MHH; Förderung: EU FP7 Konsortium "Targets and biomarkers for antiepileptogenesis" (FP7 EPITARGET GA-2013-602102); MHH (HiLF, MHH); Studienstiftung des deutschen Volkes; Konrad-Adenauer-Stiftung

## Weitere Forschungsprojekte

### Radionuclide Molecular Imaging in Regenerative Sciences

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bankstahl, Jens (PhD), Thackeray, James (PhD), Eilert, Silvia, Felsch, Petra, Kanwischer, Alexander; Präklinische molekulare Bildgebung der Klinik für Nuklearmedizin; Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH

**Imaging of the Myocardial Microenvironment to Facilitate Stem Cell Engraftment**

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Abraham, Roselle M (MD), Wahl, Richard L. (MD), Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; Förderung: NIH/NHLBI (R01 HL092985)

**Molecular Imaging of the Myocardium**

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Förderung: EU FP7 PIRG08-GA-2010-276889

**Validation of mCT Flow in Clinical Practice**

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Förderung: Siemens AG

**Identifying novel biomarkers of epilepsy and their combinations in animal models**

■ Projektleitung: Bankstahl, Jens (PhD); Kooperationspartner: Marion Bankstahl (Prof. Dr. med. vet.) und Löscher, W. (Prof. Dr med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Härtig, W. (Prof. Dr.), Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Meier, M. (Dr. rer. nat.), Kleintier-MRT, Zentrales Tierlabor, MHH, Ding, X. (PD, Dr. Dr.) Neuroradiologie, MHH; Förderung: EU FP7 Konsortium „Targets and biomarkers for antiepileptogenesis“ (FP7 EPITARGET GA-2013-602102)

**Unraveling the complex pathophysiology of epileptogenesis for preclinical development of new disease-modifying combinatorial treatments**

■ Projektleitung: Bankstahl, Jens (PhD); Kooperationspartner: Marion Bankstahl (Prof. Dr. med. vet.) und Löscher, W. (Prof. Dr med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Härtig, W. (Prof. Dr.), Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Meier, M. (Dr. rer. nat.), Kleintier-MRT, Zentrales Tierlabor, MHH, Ding, X. (PD, Dr. Dr.) Neuroradiologie, MHH; Förderung: EU FP7 Konsortium „Targets and biomarkers for antiepileptogenesis“ (FP7 EPITARGET GA-2013-602102)

**Untersuchungen zu Entzündungs-assoziierten Veränderungen während der Epileptogenese mittels molekularer nuklearmedizinischer Bildgebung im Tiermodell**

■ Projektleitung: Bankstahl, Jens (PhD); Kooperationspartner: Marion Bankstahl (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, Härtig, W. (Prof. Dr.), Paul-Flechsig-Institut für Hirnforschung, Universität Leipzig, Meier, M. (Dr. rer. nat.), Kleintier-MRT, Zentrales Tierlabor, MHH, Ding, X. (PD, Dr. Dr.) Neuroradiologie, MHH; Förderung: HiLF, MHH

**TRACEnTREAT - Molecular technology for nuclear imaging and radionuclide therapy**

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: van de Graaf, Karin (Prof. Dr. rer. nat.), Denkova, Antonia (Dr. rer. nat.), Wolterbeek, Bert (Prof. Dr. rer. nat.), Eduardo Mendes, TU Delft, Niederlande, De Jong, Marion (Prof. dr. rer. nat.), Erasmus MC Rotterdam, Niederlande, Dubruel, Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Ghent, Belgien, Schosseler, Francois (Prof. Dr. rer. nat.), CNRS, Institute Charles Sadron, Straßburg, Frankreich, Rösch, Frank (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Mainz; Förderung: EU (Marie Curie ITN, EC-GA 317019)

**Quantitative Imaging of Liver Fibrosis and Fibrogenesis**

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Nuklearmedizin der MHH; Schuppan, Detlef (Prof. Dr. rer. nat., Dr. med.), Universitätsmedizin Mainz; Rösch, Frank (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Mainz; Förderung: EU (ERC-AdG 294856, Unterprojekt)

**Präklinische Entwicklung Folat-Rezeptor vermittelter Theragnostics mit 68Ga, 177Lu und 225Ac**

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Miederer, Matthias (PD Dr. med.), Universität Mainz; Förderung: Deutsche Krebshilfe (Nr. 111255)

**radio-Maltohexaosen als Marker für bakterielle Infektionen**

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.), Bengel, Frank M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bange, Franz-Christoph (Prof., Dr. med.), Krankenhaushygiene MHH; Murthy, Niren (PhD), Professor of Biomedical Engineering, University of Berkeley, CA, USA

**68Ga-markierte RGD-Peptid-Liganden zum Nachweis entzündlicher Veränderungen bei koronaren Herzerkrankungen**

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.), Bengel, Frank M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof., Dr. rer. nat.), Molekulare Kardiologie MHH; Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.), Molekulare und translationale Kardiologie MHH

**Synthese und Evaluierung von radioaktiv markierten anti-miRNA Oligonukleotiden**

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.), Bengel, Frank M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr. rer. nat. Dr. med.), Institut für molekulare und translationale Therapiestrategie MHH; Knuuti, Juhani (MD), Director, Turku University PET Center, Turku, FI

**Synthese und Evaluierung von Radioliganden des Free Fatty Acid Receptor 1**

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Weber, Matthias M. (Prof. Dr. med.), Universitätsmedizin Mainz

**Untersuchung ertaubter Patienten, die mit einem Cochlea- (CI), Hirnstamm- (ABI) oder Mittelhirn-implantat (AMI) versorgt wurden, mittels PET Aktivierungsstudien des auditiven Systems**

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Mamach, Martin (M.Sc.) Klinik für Nuklearmedizin; Wilke, Florian, Abteilung Medizinische Physik der MHH; Kooperationspartner: Lim, H. (PhD), Dep. of Biomedical Engineering, Univ. Minnesota, USA; Rohde, T (Dipl.-Ing.), Lenarz, T. (Prof. Dr. med.), Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH; Förderung: BMBF, Exzellenzcluster „Hearing4all“

**Methodische Aspekte der Evaluation des auditorischen Systems bei Patienten mit Cochlear Implantat mittels O-15-Wasser Positronenemissionstomographie**

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Mamach, Martin (M.Sc.) Klinik für Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Durisin, M. (Dr. med.), Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr. med.), Lenarz, T. (Prof. Dr. med.), Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH; Wilke, F., Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: Exzellenzcluster „Hearing4all“

**Etablierung von Aktivierungsstudien des Hörsystems bei Nagetieren mittels F-18-Fluorodeoxyglukose an einem dedizierten Kleintier-PET-Scanner**

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Bankstahl, Jens (Ph.D.), Mamach, Martin (M. Sc.), Klinik für Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Kurt, S. (Prof. Dr.), Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH; Wilke, F., Schütze C (M. Sc.), Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: Exzellenzcluster „Hearing4all“

**Vorarbeiten zum Projekt: Reduzierte inhibitorische Neurotransmission nach Hörverlust? Präklinische Untersuchungen des GABAA-Rezeptors mittels F-18-Flumazenil PET**

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Bankstahl, Jens (Ph.D.), Ross, Tobias (Prof. Dr. rer. nat.), Mamach, Martin (M. Sc.), Klinik für Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Kurt, S. (Prof. Dr.), Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH; Wilke, F., Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all, Gesellschaft der Freunde der MHH

**Pädophilie und Sexualstraftaten gegen Kinder zugrundeliegende neurale Mechanismen: Ursachen, Einschätzung und Therapie - Subprojekt: Molekulare Bildgebung des Gehirns bei Pädophilie**

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Krüger, T. (Prof. Dr. med.), Tenbergen, G. (M.Sc.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der MHH; Wilke, F., Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: BMBF

**Cerebrale Mikroglia-Aktivierung bei Hepatitis-C-Virus-Re-Infektion nach Leber-Transplantation**

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Weissenborn, K. (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie; Boellaard, R. (Prof. Dr.), Radiology & Nuclear Medicine, VU University Medical Center, Amsterdam, NL; Wilke, F., Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: IFB Tx

**Evaluation und Nutzung eines Expertensystems zur Bestimmung des Bone Scan Indexes als Biomarker des systemischen metastatischen Knochenbefalls bei Patienten mit Prostata-Ca**

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Namazian, Ali (Dr. med.), Päsler, Florian, Klinik für Nuklearmedizin; Kooperationspartner: Peters, I. (Dr. med.), Kuczyk M.A. (Prof. Dr. med.), Klinik für Urologie und Urologische Onkologie der MHH; Wilke, F., Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.) Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: EXINI Diagnostics

**Originalpublikationen**

Apostolova I, Hofheinz F, Buchert R, Steffen IG, Michel R, Rosner C, Prasad V, Köhler C, Derlin T, Brenner W, Marnitz S. Combined measurement of tumor perfusion and glucose metabolism for improved tumor characterization in advanced cervical carcinoma. A PET/CT pilot study using [15O]water and [18F]fluorodeoxyglucose. *Strahlenther Onkol* 2014;190(6):575-581

Apostolova I, Steffen IG, Wedel F, Lougovski A, Marnitz S, Derlin T, Amthauer H, Buchert R, Hofheinz F, Brenner W. Asphericity of pretherapeutic tumour FDG uptake provides independent prognostic value in head-and-neck cancer. *Eur Radiol* 2014;24(9):2077-2087

Avanesov M, Karul M, Derlin T. (18)F-NaF-PET-CT: Eine neue Methode zur Bildgebung rupturierter und rupturgefährdeter atherosklerotischer Plaques. *Radiologe* 2014;54(9):856-858

Bankstahl JP, Brandt C, Löscher W. Prolonged depth electrode implantation in the limbic system increases the severity of status epilepticus in rats. *Epilepsy Res* 2014;108(4):802-805

Bengel F, Bonfiglioli R, Fanti S. Highlights of the 26th EANM 2013 congress in Lyon: new horizons and further. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(4):792-805

Breer S, Brunkhorst T, Beil FT, Peldschus K, Heiland M, Klutmann S, Barvencik F, Zustin J, Gratz KF, Amling M. 68Ga DOTA-TATE PET/CT allows tumor localization in patients with tumor-induced osteomalacia but negative 111In-octreotide SPECT/CT. *Bone* 2014;64:222-227

Caobelli F, Bengel FM. In vivo evaluation of atherosclerotic plaques and culprit lesions using noninvasive techniques. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(2):79

Caobelli F, Bengel FM. Further evidence for the robustness of regadenoson stress myocardial perfusion SPECT: its predictive value for cardiac events in chronic renal failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(8):941-942

Caobelli F, Kaiser SR, Thackeray JT, Bengel FM, Chieragato M, Soffientini A, Pizzocaro C, Savelli G, Galelli M, Guerra UP. IQ SPECT Allows a Significant Reduction in Administered Dose and Acquisition Time for Myocardial Perfusion Imaging: Evidence from a Phantom Study. *J Nucl Med* 2014;55(12):2064-2070

Caobelli F, Ren Kaiser S, Thackeray JT, Bengel FM, Chieragato M, Soffientini A, Pizzocaro C, Savelli G, Guerra UP, Galelli M, Zoccarato O. The importance of a correct positioning of the heart using IQ-SPECT system with multifocal collimators in myocardial perfusion imaging: A phantom study. *J Nucl Cardiol* 2015;22(1):57-65

Cistaro A, Caobelli F, Quartuccio N, Fania P, Pagani M. Uncommon 18F-FDG-PET/CT findings in patients affected by limbic encephalitis: hyper-hypometabolic pattern with double antibody positivity and migrating foci of hypermetabolism. *Clin Imaging* 2015;39(2):329-333

Derlin T, Janssen T, Salamon J, Veldhoen S, Busch JD, Schön G, Herrmann J, Henes FO, Bannas P, Adam G. Age-related differences in the activity of arterial mineral deposition and regional bone metabolism: a F-sodium fluoride positron emission tomography study. *Osteoporos Int* 2015;26(1):199-207

Derlin T, Laqmani A, Veldhoen S, Apostolova I, Ayuk F, Adam G, Kröger N, Bannas P. Magnetic resonance enterography for assessment of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Eur Radiol* 2014;DOI: 10.1007/s00330-014-3503-4



- Happle C, Lachmann N, Skuljec J, Wetzke M, Ackermann M, Brenning S, Mucci A, Jirno AC, Groos S, Mirenska A, Hennig C, Rodt T, Bankstahl JP, Schwerk N, Moritz T, Hansen G. Pulmonary transplantation of macrophage progenitors as effective and long-lasting therapy for hereditary pulmonary alveolar proteinosis. *Sci Transl Med* 2014;6(250):250ra113
- Henes FO, Groth M, Kramer H, Schaefer C, Regier M, Derlin T, Adam G, Bannas P. Detection of occult vertebral fractures by quantitative assessment of bone marrow attenuation values at MDCT. *Eur J Radiol* 2014;83(1):167-172
- Klein S, Bankstahl JP, Löscher W, Bankstahl M. Sucrose consumption test reveals pharmacoresistant depression-associated behavior in two mouse models of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 2015;263:263-271
- Lindner O, Bengel FM, Hacker M, Schäfer W, Burchert W, Working Group Cardiovascular Nuclear Medicine of German Society of Nuclear Medicine. Use of myocardial perfusion imaging and estimation of associated radiation doses in Germany from 2005 to 2012. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(5):963-971
- Mücke J, Klappdor R, Schneider M, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: Technique, experience and results. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):287-292
- Reifschneider O, Schütz CL, Brochhausen C, Hampel G, Ross T, Sperling M, Karst U. Quantitative bioimaging of p-boronophenylalanine in thin liver tissue sections as a tool for treatment planning in boron neutron capture therapy. *Anal Bioanal Chem* 2014;DOI: 10.1007/s00216-014-8012-4
- Rothe JH, Rudolph I, Rohwer N, Kupitz D, Gregor-Mamoudou B, Derlin T, Furth C, Amthauer H, Brenner W, Buchert R, Cramer T, Apostolova I. Time Course of Contrast Enhancement by Micro-CT with Dedicated Contrast Agents in Normal Mice and Mice with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of One Iodinated and Two Nanoparticle-Based Agents. *Acad Radiol* 2015;22(2):169-178
- Salamon J, Veldhoen S, Apostolova I, Bannas P, Yamamura J, Herrmann J, Friedrich RE, Adam G, Mautner VF, Derlin T. 18F-FDG PET/CT for detection of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1: tumour-to-liver ratio is superior to an SUVmax cut-off. *Eur Radiol* 2014;24(2):405-412
- Schieferstein H, Kelsch A, Reibel A, Koynov K, Barz M, Buchholz HG, Bausbacher N, Thews O, Zentel R, Ross TL. (18) F-Radiolabeling, Preliminary Evaluation of Folate-pHPMA Conjugates via PET. *Macromol Biosci* 2014;14(10):1396-1405
- Schieferstein H, Ross TL. A polar 18F-labeled amino acid derivative for click labeling of biomolecules. *Eur J Org Chem* 2014;2014(17):3546-3550
- Tahari AK, Bravo PE, Rahmim A, Bengel FM, Szabo Z. Initial human experience with Rubidium-82 renal PET/CT imaging. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58(1):25-31
- Thackeray JT, Bankstahl JP, Wang Y, Korf-Klingebiel M, Walte A, Wittneben A, Wollert KC, Bengel FM. Targeting post-infarct inflammation by PET imaging: comparison of Ga-citrate and Ga-DOTATATE with F-FDG in a mouse model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(2):317-327
- Thackeray JT, Bankstahl JP, Wang Y, Wollert KC, Bengel FM. Clinically relevant strategies for lowering cardiomyocyte glucose uptake for F-FDG imaging of myocardial inflammation in mice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(5):771-780
- Thackeray JT, deKemp RA, Beanlands RS, DaSilva JN. Early diabetes treatment does not prevent sympathetic dysinnervation in the streptozotocin diabetic rat heart. *J Nucl Cardiol* 2014;21(4):829-841
- Veldhoen S, Behzadi C, Derlin T, Rybczinsky M, von Kodolitsch Y, Sheikhzadeh S, Henes FO, Bley TA, Adam G, Bannas P. Exact monitoring of aortic diameters in Marfan patients without gadolinium contrast: intraindividual comparison of 2D SSFP imaging with 3D CE-MRA and echocardiography. *Eur Radiol* 2015;25(3):872-882
- Veldhoen S, Laqmani A, Derlin T, Karul M, Hammerle D, Buhk JH, Sehner S, Nagel HD, Chun F, Adam G, Regier M. 256-MDCT for evaluation of urolithiasis: iterative reconstruction allows for a significant reduction of the applied radiation dose while maintaining high subjective and objective image quality. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58(3):283-290
- Veldhoen S, Stark V, Mueller GC, Derlin T, Bley TA, Weil J, von Kodolitsch Y, Mir TS. Pediatric patients with Marfan syndrome: frequency of dural ectasia and its correlation with common cardiovascular manifestations. *Röfo* 2014;186(1):61-66
- Wegner F, Wilke F, Raab P, Tayeb SB, Boeck AL, Haense C, Trebst C, Voss E, Schrader C, Logemann F, Ahrens J, Leffler A, Rodriguez-Raecke R, Dengler R, Geworski L, Bengel FM, Berding G, Stangel M, Nabavi E. Anti-leucine rich glioma inactivated 1 protein and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis show distinct patterns of brain glucose metabolism in 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *BMC Neurol* 2014;14:136-2377-14-136
- Wollenweber T, Roentgen P, Schäfer A, Schatka I, Zwadlo C, Brunkhorst T, Berding G, Bauersachs J, Bengel FM. Characterizing the inflammatory tissue response to acute myocardial infarction by clinical multimodality noninvasive imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7(5):811-818
- Xu L, Port M, Landi S, Gemignani F, Cipollini M, Elisei R, Goudeva L, Müller JA, Nerlich K, Pellegrini G, Reiners C, Romei C, Schwab R, Abend M, Sturgis EM. Obesity and the Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Pooled Analysis of Three Case-Control Studies. *Thyroid* 2014;24(6):966-974

**Übersichtsarbeiten**

- Bankstahl JP. What does a picture tell? In vivo imaging of ABC transporter function. *Drug Discov Today Technol* 2014;12:e113-9
- Derlin T, Bannas P. Imaging of multiple myeloma: Current concepts. *World J Orthop* 2014;5(3):272-282

Kettenbach K, Schieferstein H, Ross TL. 18F-labeling using click cycloadditions. *Biomed Res Int* 2014;2014:361329

Stockhofe K, Postema JM, Schieferstein H, Ross TL. Radiolabeling of Nanoparticles and Polymers for PET Imaging. *Pharmaceuticals (Basel)* 2014;7(4):392-418

Wollenweber T, Bengel FM. Cardiac Molecular Imaging. *Semin Nucl Med* 2014;44(5):386-397

Wollenweber T, Bengel FM. Molecular imaging to predict ventricular arrhythmia in heart failure. *J Nucl Cardiol* 2014;21(6):1096-1109

### Buchbeiträge, Monografien

Berding G, Bengel F, Weissenborn K. PET and SPECT in Hepatic and Uremic Encephalopathy. In: Dierckx RAJO, Otte A, Vries EFJ, Waarde A, Leenders KL [Hrsg.]: *PET and SPECT in Neurology*. Berlin [u.a.]: Springer, 2014. S. 797-814

### Abstracts

2014 wurden 45 Abstracts publiziert.

### Stipendien

Thackeray, James (PhD): Canadian Institutes of Health Research (CIHR) Fellowship; Title: "Noninvasive Tracking of Endogenous Progenitor Cell Recruitment and Inflammation Following Myocardial Infarction"; Supervisors: Frank M. Bengel and Kai C. Wollert.

Caobelli, Federico (MD): Mallinckrodt Fellowship "Rapid Cardiac Imaging"; Supervisor: Frank M. Bengel.

Brackhan, Mirjam: Promotionsstipendium der Konrad-Adenauer Stiftung; Thema: „Untersuchung von Entzündungsprozessen während der Epileptogenese: Entwicklung nuklearmedizinischer Biomarker und Angriffspunkt für präventive Therapien“; Betreuer: Dr. J. Bankstahl, Prof. Dr. M. Bankstahl.

Breuer, Heike: Promotionsstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes; Thema: „Diagnostik und Pharmakotherapie von Blut-Hirn-Schranken-Veränderungen während der Epileptogenese“; Betreuer: Dr. J. Bankstahl, Prof. Dr. M. Bankstahl.

### Wissenschaftspreise

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Zaret-Beller Distinguished Service Award, American Society of Nuclear Cardiology (ASNC).

Schatka, Imke (Dr. med.): Georg-von-Hevesy Preis der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN).

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Editorial Board: *Journal of the American College of Cardiology*, *Journal of Nuclear Medicine*, *Circulation - Cardiovascular Imaging*, *JACC - Cardiovascular Imaging*, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (Assoc. Editor)*, *Journal of Nuclear Cardiology*, *Nuklearmedizin (Assoc. Editor)*; Chair, 12th International Conference of Nuclear Cardiology; Past President, Cardiovascular Council, Society of Nuclear Medicine; Kongresspräsident 2015 und Vorstandsmitglied, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); Gutachter: Berufungsgremien, DFG, Sander-Stiftung, AHA, ESC, EANM, SNF, div. Fachjournale.

Bankstahl, Jens (PhD): Gutachter: World Molecular Imaging Congress, *Epilepsia*, *Epilepsy Research*, *Journal of Nuclear Medicine*, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *Molecular Pharmaceutics*; Vorstandsmitglied, Zentrum für Systemische Neurowissenschaften Hannover; Invited Lecturer, Annual Meeting of the European Association of Nuclear Medicine (EANM).

Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.): Kongresspräsident AGRR 2014; Komiteemitglied, AG Radiochemie/Radiopharmazie der DGN; Board of Directors, ISRS; Gutachter: DFG, DGN, AGRR, *Journale (J Label Comp Radiopharm, BioMedRes Int)*.

Walte, Almut (Dr. rer. nat.): Mitglied, Radiopharmaka-Ausschuss, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN).

Berding, Georg (Prof. Dr. med.): Principal Investigator, Exzellenzcluster „Hearing4all“; Gutachtertätigkeit: *PLOS ONE*, *EJNMMI*, *EJNMMI Res*.

Derlin, Thorsten (PD Dr. med.): Gutachter: *J Nucl Med*, *EJNMMI*, *Eur Radiol*, *RöFo*.

## Klinik für Neurochirurgie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Joachim K. Krauss

Tel.: 0511/532-6652 • E-Mail: krauss.joachim@mhh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/neurochirurgie.html](http://www.mh-hannover.de/neurochirurgie.html)

- Keywords: Elektrophysiologie; Neuroonkologie; Tiefe Hirnstimulation; Verhaltensuntersuchungen; Tiermodelle; Hirntumor; Meningiome; Akustikusneurinom; Schädelbasis; Rückenmarkstumor; Bandscheibenvorfall; Spinalstenose; Hydrocephalus; Pädiatrische Neurochirurgie; Experimentelle Neurochirurgie; Subarachnoidalblutung; Aneurysma; Schädelhirntrauma; Parkinson; Dystonie; Wirbelsäule; Schmerz; Trigeminalneuralgie; Jannetta; Neurointensiv- medizinen; Pseudotumor cerebri; Hirndruckdynamik

## Forschungsprofil

Die klinische Forschung der Klinik für Neurochirurgie beinhaltet Projekte aus der funktionellen Neurochirurgie (Bewegungsstörungen, neuropsychiatrische Erkrankungen, Schmerz), der Neuroonkologie (Lebensqualität, differenzielle Behandlungskonzepte), der Hydrocephalusforschung (Pathophysiologie, Hydrodynamik, Shunttechnologie), und der Schädelbasischirurgie.

Insbesondere werden zahlreiche klinische Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen, neuropsychiatrischen Erkrankungen und neuropathischen Schmerzsyndromen durchgeführt. Diese umfassen unter anderem die Entwicklung von Behandlungsalgorithmen für die multifokale tiefe Hirnstimulation bei seltenen Bewegungsstörungen und bei der Tourette Erkrankung. Experimentelle Arbeiten umfassen intraoperative Mikroelektrodenableitungen aus den Basalganglien und dem Thalamus, sowie die Aufzeichnung von lokalen Feldpotentialen über externalisierte Elektroden bei spezifischen motorischen und kognitiven Paradigmen.

Der Schwerpunkt der tierexperimentellen Forschung liegt auf der Translation klinischer Fragestellungen. Dies beinhaltet Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Tiermodellen für Bewegungsstörungen und neuropsychiatrische Erkrankungen, die verhaltensbiologisch, pharmakologisch und neuroanatomisch charakterisiert werden. Zudem werden Studien zur Effektivität von oberflächlicher und intrakortikaler elektrischer Stimulation des primären visuellen Kortex durchgeführt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die neuroonkologische Forschung mit heterolog implantierten Tumoren aus Primärzellen humaner hirneigener Tumoren, sowie mit Tumorzelllinien.

Im Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie - CrossBIT - werden Elektroden entwickelt und tierexperimentell getestet, die dauerhafte, medizinisch sichere, räumlich hoch auflösende elektrophysiologische Messungen und Stimulationen im zentralen Nervensystem ermöglichen. Solche Elektroden sind bei neuroelektrischen Schnittstellen, wie zentralen Hörprothesen oder Motorprothesen, erforderlich. Weitere Vorhaben beschäftigen sich mit Infektionen neurochirurgischer Implantate durch Biofilmerreger im Verbundprojekt „Biofabrication“.

## Forschungsprojekte

### **Verarbeitung auditorischer Informationen bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation: neuronale Korrelate kortikaler und subkortikaler elektrophysiologischer Messungen**

Die aufmerksamkeitsabhängige Überwachung von Schallereignissen im Hinblick auf abweichende oder neuartige Reize in der Umgebung ist von grundlegender Bedeutung für eine effiziente Signalerkennung. Während die kortikale Beteiligung bei dieser Funktion mehrfach untersucht wurde, ist über die Rolle von subkortikalen Strukturen nur wenig bekannt. Ergebnisse aus klinischen und experimentellen Studien deuten darauf hin, dass der Thalamus und Regionen der Basalganglien an der Verarbeitung relevanter auditorischer Informationen beteiligt sind und die kortikale Aktivität modulieren. In diesem Kooperationsprojekt zwischen den Kliniken für Neurochirurgie und Neurologie untersuchen wir die Bedeutung verschiedener subkortikaler Regionen (Basalganglien und Thalamus) bei der auditorischen Informationsverarbeitung.

Bei Patienten, die eine tiefe Hirnstimulation (engl.: deep brain stimulation, DBS) erhalten, werden die Signale auf der Kopfoberfläche mit einem Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet. Gleichzeitig werden über externalisierte Elektroden lokale Feldpotentiale (eng.: local field potentials, LFPs) aus verschiedenen subkortikalen Strukturen aufgezeichnet. Konkret leiten wir im Globus pallidus internus (GPI), dem Nucleus subthalamicus (STN), dem Nucleus ventralis intermedius (Vim), dem centromedianen parafasciculären Kern) und dem Nucleus ventralis oralis internus ab. Durch den Vergleich der Antworten zwischen den verschiedenen Basalganglien- und Thalamus-Regionen können wir die Rolle der Hirnstrukturen bei der Verarbeitung von aufgabenrelevanten und aufgabenirrelevanten Hörinformationen charakterisieren. Zudem können Wechselwirkungen zwischen kortikalen und subkortikalen Strukturen im Rahmen der auditiven Informationsverarbeitung untersucht werden.

Für unser Projekt wenden wir zwei verschiedene Paradigmen an, wobei den Patienten eine Sequenz von Tönen präsentiert wird. Im „three-stimulus oddball paradigm“ wird die Detektion von auditorischen Veränderungen untersucht. Dabei interessieren wir uns für die Frage, wie gut der Proband einen Frequenzunterschied zwischen den Tönen detektieren kann. Im „auditory distraction paradigm“ wird die Verarbeitung einer aufgabenrelevanten Information (Tondauer) unter Ablenkung durch eine aufgabenirrelevante Information (Tonhöhe) getestet. Hier geht es um die Frage, wie stark sich der Proband bei der Ausführung der Aufgabe (Beurteilung von Tondauer) durch eine irrelevante Information (Veränderung der Tonhöhe) ablenken lässt.

Bisher wurden die Daten von 16 Patienten mit Elektroden im STN, GPI oder Vim erhoben. Bei der Auswertung der Daten konzentrierten wir uns zunächst auf die Verhaltensdaten (korrekte Antworten und Reaktionszeiten), sowie auf die LFPs und die Ereignis-korrelierten Potentiale (ERPs), die durch die Töne in den verschiedenen Bedingungen ausgelöst wurden.

Erste Ergebnisse deuten auf eine hohe Leistung bei allen Versuchsteilnehmern hin. Patienten, die im STN implantiert wurden, zeigten kürzere Reaktionszeiten als die beiden anderen DBS-Patienten-Gruppen (GPI, Vim). In den EEG-Daten beobachteten wir, dass auf den zu detektierenden Ton (Zielreiz) eine P300-Komponente über parietale Regionen evoziert wurde. In einem ähnlichen Zeitbereich konnten wir auch für die LFPs eine Aktivität in subkortikalen Regionen feststellen. Hier zeigte der STN kürzere Latenzzeiten und größere Amplituden im Vergleich zum GPI oder Vim. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass der STN bei kontextspezifischen auditorischen Verarbeitungsprozessen eine wichtige Rolle spielt.

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Sandmann, Pascale B. (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie, Beck, A.K., Lütjens, Götz (Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all

## Weitere Forschungsprojekte

### Implantable Systems Performance Registry (ISPR)

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Lütjens, Götz (Dr. med.), Saryyeva, Assel (Dr. med.), Wloch, Andreas, Aumüller, Michele, Abdallat, Mahmoud, Grünwald, Svetlana (study nurse); Kooperationspartner: Schrader, Christoph (Dr. med.), Klinik für Neurologie; Förderung: Firma Medtronic Neuromodulation, USA

### Abscheidung kolloidaler Ptlr-Nanopartikel zur Impedanzoptimierung von Ableit- und Stimulations-elektroden bei neurochirurgischen Eingriffen

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Angelov, Svilen (Dr.), Heissler, Hans E.; Kooperationspartner: Barcikowski, Stephan (Prof. Dr. Ing.), Universität Duisburg-Essen; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Effekte der Tiefen Hirnstimulation im Nukleus entopedunkularis auf neuronale Netzwerkaktivität bei einem Apomorphin-induzierten Defizit sensorimotorischer Bahnung, einem Rattenmodell für das Tourette Syndrome**

■ Projektleitung: Lütjens, Götz (Dr. med.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

**Schädigungen des Kleinhirnwurms bei juvenilen Ratten: Auswirkungen auf Kommunikation, Sozialverhalten, Motivation und Motorik**

■ Projektleitung: Hermann, Elvis J. (Dr. med.), Al-Afif, Shadi (Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

**Experimentelle Untersuchungen zur Effektivität von oberflächlicher und intrakortikaler elektrischer Stimulation des primär visuellen Kortex**

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.); Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

**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

**Oszillatorische neuronale Aktivität im Bed nucleus der Stria terminalis/ vorderer Schenkel der Capsula interna bei intensivierter metakognitiver Psychotherapie und nach akuter tiefer Hirnstimulation bei Zwangserkrankung**

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Lütjens, Götz (Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Heissler, Hans E.; Kooperationspartner: Kahl, Kai G. (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie beteiligte Mitarbeiter: Bleich, Stefan (Prof. Dr.), Winter, Lotta (Dr.)

**Lokaler Einsatz von Nucleolipiden zur Behandlung von Glioblastomen**

■ Projektleitung: Al-Afif, Shadi (Dr. med.), John, Nadine (Dr.), Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Wu, Zhiqun; Förderung: Stiftung Neurochirurgische Forschung

**Quantitative und qualitative Untersuchungen der Biofilmmzusammensetzung auf neurochirurgischen Implantatmaterialien im Rattenmodell**

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Ludwig, Silke; Förderung: Biofabrication, Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen, Teilprojekt M7

**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.), 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.), Kühn, Andrea (Prof. Dr.), Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.)

**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.)

**Effekte der elektrokonvulsiven Therapie bei Ratten mit gestörter sensorimotorischer Bahnung**

■ Projektleitung: John, Nadine (Dr.), Manu, Mihai, Schwabe, Kerstin (Prof.Dr.)

**Rolle des pedunkulopontinen Nukleus bei der Gangstörung von Patienten mit Parkinsonerkrankung**

■ Projektleitung: Alam, Mesbah (Dr. rer. nat.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Jin, Xingxing, Schwabe, Kerstin (Prof.Dr.)

**Originalpublikationen**

Al-Affif S, Nakamura M, Götz F, Krauss JK. Spontaneous closure of a dural arteriovenous fistula. *BMJ Case Rep* 2014;2014:10.1136/bcr-2014-011255

Alam M, Angelov S, Stemmler M, von Wrangel C, Krauss JK, Schwabe K. Neuronal activity of the prefrontal cortex is reduced in rats selectively bred for deficient sensorimotor gating. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;56C:174-184

Alam M, Schwabe K, Lütjens G, Capelle HH, Manu M, von Wrangel C, Müller-Vahl K, Schrader C, Scheinichen D, Blahak C, Heissler HE, Krauss JK. Comparative characterization of single cell activity in the globus pallidus internus of patients with dystonia or Tourette syndrome. *J Neural Transm* 2014;DOI: 10.1007/s00702-014-1277-0

Angelov SD, Dietrich C, Krauss JK, Schwabe K. Effect of deep brain stimulation in rats selectively bred for reduced prepulse inhibition. *Brain Stimul* 2014;7(4):595-602

Barow E, Neumann WJ, Brücke C, Huebl J, Horn A, Brown P, Krauss JK, Schneider GH, Kühn AA. Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements. *Brain* 2014;137(Pt 11):3012-3024

Fonouni H, Tahmasbi Rad M, Esmailzadeh M, Golriz M, Majlesara A, Mehrabi A. A simplified technique of pancreas transplantation in a porcine model. *Eur Surg Res* 2015;54(1-2):24-33

Hatipoglu G, Hock SW, Weiss R, Fan Z, Sehm T, Ghoochani A, Buchfelder M, Savaskan NE, Eyupoglu IY. Sunitinib impedes brain tumor progression and reduces tumor-induced neurodegeneration in the microenvironment. *Cancer Sci* 2015;106(2):160-170

Lipsman N, Nakao T, Kanayama N, Krauss JK, Anderson A, Giacobbe P, Hamani C, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Womelsdorf T, Lozano AM, Northoff G. Neural overlap between resting state and self-relevant activity in human subcallosal cingulate cortex - Single unit recording in an intracranial study. *Cortex* 2014;60:139-144

Nuttin B, Wu H, Mayberg H, Hariz M, Gabriels L, Galert T, Merkel R, Kubu C, Vilela-Filho O, Matthews K, Taira T, Lozano AM, Schechtmann G, Doshi P, Broggi G, Regis J, Alkhani A, Sun B, Eljamel S, Schulder M, Kaplitt M, Eskandar E, Rezaei A, Krauss JK, Hilven P, Schuurman R, Ruiz P, Chang JW, Cosyns P, Lipsman N, Voges J, Cosgrove R, Li Y, Schlaepfer T. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol*

*Neurosurg Psychiatry* 2014;85(9):1003-1008

Pauls KA, Hammesfahr S, Moro E, Moore AP, Binder E, El Majdoub F, Fink GR, Sturm V, Krauss JK, Maarouf M, Timmermann L. Deep brain stimulation in the ventrolateral thalamus/subthalamic area in dystonia with head tremor. *Mov Disord* 2014;29(7):953-959

Schmidt T, Adam C, Hirsch HH, Janssen MW, Wolf M, Dirks J, Kardas P, Ahlenstiel-Grunow T, Pape L, Rohrer T, Fliser D, Sester M, Sester U. BK polyomavirus-specific cellular immune responses are age-dependent and strongly correlate with phases of virus replication. *Am J Transplant* 2014;14(6):1334-1345

Volkman J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, Timmermann L, Falk D, Kupsch A, Kivi A, Schneider GH, Schnitzler A, Südmeyer M, Voges J, Wolters A, Wittstock M, Müller JU, Hering S, Eisner W, Vesper J, Prokop T, Pinsker M, Schrader C, Kloss M, Kiening K, Boetzel K, Mehrkens J, Skogseid IM, Ramm-Petersen J, Kemmler G, Bhatia KP, Vitek JL, Benecke R, DBS study group for dystonia. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13(9):875-884

Wrangel CV, Schwabe K, John N, Krauss JK, Alam M. The rotenone-induced rat model of Parkinson's disease: Behavioral and electrophysiological findings. *Behav Brain Res* 2014;279C:52-61

**Übersichtsarbeiten**

Esmailzadeh M, Majlesara A, Faridar A, Hafezi M, Hong B, Esmailnia-Shirvani H, Neyazi B, Mehrabi A, Nakamura M. Brain metastasis from gastrointestinal cancers: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2014;68(7):890-899

**Buchbeiträge, Monografien**

Krauss JK, Lütjens G. Principle and technology. In: Vitek JL [Hrsg.]: *Deep Brain Stimulation: Technology and Applications (Volume 1)*. London: Future Medicine Ltd, 2014. S. 6-19

Nakamura M. Facial and cochlear nerve function after surgery of cerebellopontine angle meningiomas. In: Ramina R, de Aguiar PHP, Tatagiba M [Hrsg.]: *Samii's Essentials in Neurosurgery. 2. Aufl.* Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. S. 321-332

Nakamura M. Surgical management of Tuberculum sellae meningiomas. In: Ramina R, de Aguiar PHP, Tatagiba M [Hrsg.]: *Samii's Essentials in Neurosurgery. 2. Aufl.* Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. S. 163-172

Nakamura M. Treatment of meningiomas involving the optic nerve sheath. In: Ramina R, de Aguiar PHP, Tatagiba M [Hrsg.]: Samii's Essentials in Neurosurgery. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. S. 155-162

### Abstracts

2014 wurden 60 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Posch, Dominic Konstantin (Dr. med.): Die tiefe Hirnstimulation im Nucleus entopeduncularis der Ratte vermindert die Apomorphin-induzierte Störung des sensorischen Gatings.

Wild, Florian (Dr. med.): Die Behandlung intraspinaler Ependymome in den letzten 20 Jahren in der Klinik für Neurochirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover Ergebnisse von 49 Patienten.

### Stipendien

Al Hashem, Anwar Ali (Dr.): 6-jähriges Stipendium für die Facharzt-tausbildung Neurochirurgie (Saudi-Arabien).

Al Jomaia, Anwar: 6-jähriges Stipendium für die Facharzt-tausbildung Neurochirurgie (Saudi-Arabien).

Elheggiagi, Ali: 6-jähriges Stipendium für die Facharzt-tausbildung Neurochirurgie (Libyen).

Jin, XingXing: 5-jähriges PhD-Stipendium (Volksrepublik China).

Wu, Zhiqun: 2-jähriges Promotionsstipendium (Republik China).

### Wissenschaftspreise

Jin, Xingxing: Posterpreis DGNC.

Lütjens, Götz (Dr.med.): Traugott Riechert Preis.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.): Präsident der World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; Chair Education Committee der World Society for Stereotactic and Functional

Neurosurgery; Past Präsident und Ehrenpräsident der European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; Vorsitzender der Kommission Technische Standards und Normen DGNC; Erweiterter Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie; Mitglied des Executive Committee Section Functional Neurosurgery der European Association of Neurological Surgery; Präsident des Executive Committee Functional and Stereotactic Neurosurgery der World Federation of Neurological Surgeons; Medical Advisory Board der European Dystonia Foundation; Co-Chair DBS Study Group Pedunculopontine Nucleus der Movement Disorder Society; Mitglied des Executive Committee Task Force Dystonia der Movement Disorder Society; Mitglied des Executive Committee EURO Dystonia; MC Dystonia COST-Project (EU); Chair Young Neurosurgeon's Training Programme, Medtronic Europe; Executive Committee, Young Neurologist's Training Programme, Medtronic Europe. Co-Editor für das Zentralblatt für Neurochirurgie (Central European Neurosurgery); Im Editorial Board für Journal of Neural Transmission; Stereotactic and Functional Neurosurgery, Neuroscience and Neuroeconomics; Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques; Journal of Basic and Clinical Medicine Reviewer für Movement Disorders, Brain Stimulation, Brain, Journal of Neurology, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, Stereotactic and Functional Neurosurgery, Journal of Neural Transmission, Neurosurgical Review, Central European Neurosurgery, Movement Disorder Clinical Practice, Clinical Neurology and Neurosurgery. 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, Neurosurgical Review; Editorial Board Member für Clinical Neurology and Neurosurgery.

Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.): Reviewer für Neuroscience Letters, Psychopharmacology; Internat J Neuropsychopharm; Brain Research; Promotionsgutachten für die Studienstiftung des Deutschen Volkes.

## Klinik für Neurologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Reinhard Dengler

Tel.: 0511/532-2391 • E-Mail: [Dengler.Reinhard@mh-hannover.de](mailto:Dengler.Reinhard@mh-hannover.de) • [intranet.mh-hannover.de/neurologie.html](http://intranet.mh-hannover.de/neurologie.html)

■ Keywords: Neuroimmunologische Erkrankungen, Motoneuronerkrankungen, Neurodegeneration, Bewegungsstörungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Zellphysiologie, Kognitionsforschung, auditorische Diagnostik.

## Forschungsprofil

Erforschung von Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie von neuroimmunologischen Erkrankungen, zerebrovaskulären und metabolischen Störungen des Gehirns, zentralen Bewegungsstörungen Motoneuronerkrankungen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen. Im Vordergrund steht die Systemforschung (Neurophysiologie, Neuropsychologie, Bildgebung, klinische Forschung und klinische Studien) in Kombination mit themenbezogener Grundlagenforschung (molekulare Neurophysiologie, in vitro und tierexperimentelle Studien).

Es besteht eine enge Vernetzung mit anderen universitären Einrichtungen am Standort Hannover im „Zentrum Systemische Neurowissenschaften“ (ZSN).

### Die Forschungsschwerpunkte in der Klinik für Neurologie:

1. Neuroimmunologische Erkrankungen (Prof. Dr. Martin Stangel): Neuroimmunologische Untersuchungen zu entzündlichen und demyelinisierenden Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Ein besonderer Schwerpunkt liegt bei der multiplen Sklerose (MS) und in den Mechanismen der Remyelinisierung und Regeneration sowie der Rolle von Mikroglia.
2. Zerebrovaskuläre Erkrankungen (Prof. Dr. Karin Weißenborn): Untersuchungen zu zerebrovaskulären und metabolischen Störungen des Gehirns, insbesondere zur hepatischen Enzephalopathie, klinische Forschung zum Thema Schlaganfall.
3. Motoneuronerkrankungen, Neurodegeneration (Prof. Dr. Susanne Petri): Erforschung von Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie von Motoneuronerkrankungen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Pathogenese und Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der in vitro Charakterisierung und den tierexperimentellen in vivo-Untersuchungen des therapeutischen Potenzials adulter Stammzellen. Das ALS-Zentrum Hannover ist ein Partner im BMBF-geförderten Forschungsnetzwerk MND-NET (Deutsches Netzwerk für Motoneuronerkrankungen).
4. Bewegungsstörungen (Prof. Dr. Dirk Dressler): Erforschung von Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie von zentralen Bewegungsstörungen. Im Rahmen des Kompetenznetzes „German Parkinson Study Group“ und des Europäischen Huntington Netzwerkes „Euro HD“ wurden zahlreiche neue Substanzen und Darreichungsformen einer symptomatischen als auch möglichen neuroprotektiven Therapie für Parkinson-Syndrome und für die Huntington-Krankheit untersucht.
5. Kognitive Neurologie (Prof. Dr. Bruno Kopp): Die Arbeitsgruppe erforscht mithilfe der elektrophysiologischen Bildgebung neuronale Mechanismen kognitiver Funktionen bei neurologischen Krankheitsbildern. Dabei konzentriert sie sich auf die dopaminerge Modulation der kognitiven Kontrolle und Flexibilität sowie des prädiktiven Lernens.
6. Zentrale Auditorische Diagnostik (Prof. Dr. Pascal Sandmann): Der Forschungsschwerpunkt ist die Untersuchung der plastischen Veränderungen im Gehirn nach der Implantation eines Cochlea-, Hirnstamm- oder Mittelhirnimplantats. Mit der Methode der Elektroenzephalographie (EEG) wird untersucht, welche Faktoren einen Einfluss auf die Versorgung mit Hörimplantaten haben. Langfristig soll die Forschung dazu beitragen, die Rehabilitation nach der Implantation zu optimieren. Die Arbeitsgruppe „Zentrale Auditorische Diagnostik“ ist Mitglied des



Exzellenzclusters „Hearing4all“.

7. Zellphysiologie (PD Dr. Florian Wegner): Der Schwerpunkt liegt in der Stammzellphysiologie und der Anwendung von Stammzellen für die Therapie der neurodegenerativen Erkrankungen.

## Forschungsprojekte

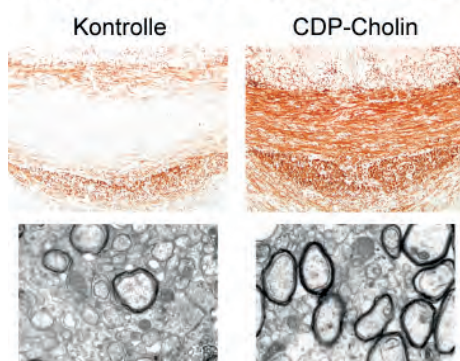
### CDP-Cholin fördert Regeneration in zwei Tiermodellen für Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zur Schädigung von Myelin und Verlust von Axonen führt. Remyelinisierung ist der natürliche reparative Prozess bei demyelinisierenden Erkrankungen, deren Ausmaß unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Bei multipler Sklerose ist die Remyelinisierung jedoch häufig inkomplett. Medikamente, die Remyelinisierung fördern, sind noch nicht verfügbar. Für die Substanz CDP-Cholin wurden neuroprotektive und regenerative Eigenschaften in verschiedenen Tiermodellen für neurodegenerative Erkrankungen nachgewiesen. Untersuchungen zu möglichen protektiven und regenerativen Funktionen von CDP-Cholin wurden bisher in Tiermodellen für Multiple Sklerose nicht durchgeführt.

Wir untersuchen daher in Kooperation mit Kollegen aus Erlangen, Bochum und der Tierärztlichen Hochschule Hannover mögliche protektive und regenerative Eigenschaften von CDP-Cholin in zwei Maustiermodellen für Multiple Sklerose. Die Effekte von CDP-Cholin wurden in der experimentell autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) untersucht. Die Erkrankung wurde in C57BL/6 Mäusen mittels des Myelin Proteins Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) ausgelöst. Das EAE Tiermodell eignet sich insbesondere, um die entzündlichen Aspekte des zentralen Nervensystems zu untersuchen. Im nächsten Schritt wurden die Effekte von CDP-Cholin im toxischen Cuprizone-induzierten Tiermodell für Demyelinisierung untersucht. Die Fütterung von C57BL/6 Mäusen mit Cuprizone bewirkt eine lokalisierte Demyelinisierung im Bereich des Corpus callosum. Die Umstellung des Futters auf Normalkost führt zu einer spontanen Remyelinisierung innerhalb der folgenden Wochen. Das toxische Modell hat den Vorteil, dass die Zellen aus dem peripheren Immunsystem keine Rolle spielen und es eignet sich daher besonders, um die Rolle von CDP-Cholin unabhängig von einem primär immunologischen Prozess zu untersuchen.

Die Behandlung mit CDP-Cholin milderte den Krankheitsverlauf von Mäusen mit experimentell autoimmuner Enzephalomyelitis und zeigte positive Effekte auf Myelin und Oligodendrozyten, die Myelin bildenden Zellen. Nach Cuprizone induziertem Myeliverlust förderte CDP-Cholin stark die Reexpression von Myelinproteinen. Die verbesserte Remyelinisierung ging mit einer erhöhten Proliferation von Oligodendrozytenvorläuferzellen und im weiteren in einer erhöhten Anzahl von den Myelin bildenden Oligodendrozyten einher.

#### Remyelinisierung im Corpus callosum



**Abb. 1:** Mittels der immunhistochemischen Färbung gegen das Myelinprotein PLP wurde gezeigt, dass CDP-Cholin zu einer verbesserten Remyelinisierung des Corpus callosum nach zuvor Cuprizone induziertem Myeliverlust geführt hat. Die elektronenmikroskopische Untersuchung ergab, dass nach Behandlung mit CDP-Cholin die Anzahl von myelinisierten Axonen größer war.

Unsere Daten zeigen somit, dass CDP-Cholin die Regeneration von Oligodendrozyten und Myelin fördert. Inwieweit CDP-Cholin diese regenerativen Effekte bei Patienten mit multipler Sklerose aufweist, muss noch untersucht werden.

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Skripuletz, Thomas (PD Dr.); Kooperationspartner: Manzel, A. (Dr.), International Graduate School of Neuroscience, Ruhr-Universität Bochum, Linker, R. (Prof. Dr.), Hammer, A. (Dr.), Lee, D-H. (Dr.), Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Erlangen, Gold, R. (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Baumgärtner, W. (Prof. Dr.), Institut für Pathologie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, ZSN Hannover; Förderung: DFG, Novartis Stiftung für Therapeutische Forschung

### Weitere Forschungsprojekte

#### **Elektrophysiologische Charakterisierung und Registererfassung von Patienten mit degenerativen Motoneuronerkrankungen und ALS/FTD im Rahmen des MND-NETs (Deutsches Netzwerk für Motoneuronerkrankungen)**

■ Projektleitung: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ludolph, A.C. (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Ulm, Meyer, T. (Prof. Dr.), Berlin Charité, Grosskreutz, J. (PD Dr.), Universitätsklinikum Jena; Förderung: BMBF

#### **Progress and correlation of upper and lower motor neuron involvement in ALS**

■ Projektleitung: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Kollwe, Katja (PD Dr.); Kooperationspartner: Mohammadi, B. (Prof. Dr.), INI; Förderung: Imam Reza Charity Foundation

#### **Untersuchung von Biomarkern bei akuten und chronischen Schlaganfällen**

■ Projektleitung: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

#### **Kompetenzzentrum für Zentrale Bewegungsstörungen und Spastische Syndrome**

■ Projektleitung: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

#### **Alexander von Humboldt Forschungsstipendium: Transcranial magnetic stimulation study of kinesthetic illusions induced by muscle tendon Vibration**

■ Projektleitung: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kossev, A. (Prof. Dr.), Bulgarian Academy of Science, Bulgarien, Chorbadzhieva, E. (Dr.), Clinic for Movements Disorders, Bulgarien; Förderung: DFG

#### **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 (PD Dr.); Kooperationspartner: Baumgärtner, W. (Prof. Dr.), TiHo; Förderung: DFG FOR 1103 (Projekt 1b)

#### **Application of Chipcytometry for the characterisation of CSF cells in patients with early multiple sclerosis**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hennig, C (Dr.), Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Förderung: BMBF, KKNMS (Klinisches Kompetenznetz Multiple Sklerose)

### **Einsatz der Chipzytometrie in der Liquordiagnostik neurologischer Erkrankungen**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hennig, C (Dr.), Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Förderung: Röver Stiftung

### **Niedersachsen Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT)**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Baumgärtner, W. (Prof. Dr.), Valentin-Weigand, P. (Prof. Dr.), Löscher, W. (Prof. Dr.), TiHo, Kallinke, U. (Prof. Dr.), TWINCORE, Förster, R. (Prof. Dr.), Hornef, M. (Prof. Dr.), Sodeik, B. (Prof. Dr.), Schulz, T. (Prof. Dr.), MHH; Förderung: Ministerium für Wissenschaft und Kultur

### **Role of astrocytes in neuronal protection against virus infection and in neurodegeneration**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kallinke, Ulrich (Prof. Dr.), Twincore, Bradke, Frank (Prof. Dr.), DZNE Bonn; Förderung: Helmholtz Gesellschaft

### **Effect of interferon-beta on CXCR4-dependent signaling and function in multiple sclerosis**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lindquist; Jonathan (PD Dr.), Universität Magdeburg; Förderung: Industrie

### **Human monocytes differentiate into mature macrophages by glatiramer acetate treatment in vitro**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Pul, Refik (Dr.); Förderung: Industrie

### **Investigation of fumaric acids on astrocytes and microglia**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **MicroRNA Profiling im Liquor cerebrospinalis bei der Varizella Zoster Reaktivierung**

■ Projektleitung: Sühs, Kurt Wolfram (Dr.); Kooperationspartner: Twincore, Hannover; Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig; Förderung: Junge Akademie MHH

### **Funktionelle Analyse von patientenspezifischen induzierbaren pluripotenten Stammzellen als humanes in vitro Modell der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.), Wegner, Florian (PD, Dr.); Kooperationspartner: Storch, A. (Prof. Dr.), Hermann, A. (PD Dr.), Universitätsklinik Dresden; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)

### **Next Generation Sequencing zur Identifikation genetischer Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Weber, Ruthild (Prof. Dr.), Institut für Humangenetik; Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

### **Evaluation des therapeutischen Potenzials mesenchymaler Stromazellen (MSC) bei der Amyotrophen Lateralsklerose, IFB-Tx Projekt CBT\_5**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Köhl, U. (Prof. Dr.), GMPDU, Falk, C. (Prof. Dr.), Transplantationsimmunologie; Förderung: BMBF

### **Zelltherapie neurodegenerativer Erkrankungen im Tiermodell**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

### **Gen- und Proteinexpression von Histondeazetylasen in Muskelbiopsieproben von Patienten mit Myopathien und Motoneuronenerkrankungen**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **Funktionelle und strukturelle MRT-Studien bei Patienten mit frontotemporaler Demenz und Motoneuronerkrankungen**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Heinze, H. (Prof. Dr.), Vielhaber, S. (Prof. Dr.), Neurologische Universitätsklinik Magdeburg; Förderung: Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

### **Untersuchung der Ruheaktivität (Resting State) bei Patienten mit BSP und HSF**

■ Projektleitung: Kollwe, Katja (PD Dr.), Dressler Dirk (Prof. Dr.); Förderung: AK Botulinum

### **Bedeutung von Axon-Leitproteinen (Axon guidance proteins) in der Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)**

■ Projektleitung: Körner, Sonja (PD Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)

### **Cognitive Function and Employment after Liver Transplantation**

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Barg-Hock, H. (Dr.), Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Jäckel, E. (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Raab, P. (Dr.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Berding, G. (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin; Förderung: IFB-Tx

### **Chronic neurotoxicity of calcineurin inhibitors (CNI) in patients after liver transplantation**

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Barg-Hock, H. (Dr.), Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, Jäckel, E. (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Ding X.Q. (Prof. Dr. Dr.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Berding, G. (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin; Förderung: IFB-Tx

### **Entzündungsparameter bei akutem ischämischem Hirninfarkt**

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, R. (Prof. Dr.), Klinische Chemie; Förderung: Industrie

### **HCV-Enzephalopathie**

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wedemeyer, H. (Prof. Dr.), Potthoff, A. (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Berding, G. (Prof. Dr.), Meyer, G.-J. (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Lanfermann, H. (Prof. Dr.), Raab, P. (Dr.), Ding, X. (Prof. Dr. Dr.), MHH, Arbeitsgruppe von Otto, M. (Prof. Dr.), Neurologische Universitätsklinik Ulm, Arbeitsgruppe von Itzhaki, Ruth (Prof. Dr.), Molecular Neurobiology Laboratory, University of Manchester, Arbeitsgruppe von Morgan, Marsha (Dr.), Medical Unit, Royal Free Hospital, University of London

### **Versorgungsforschungsstudie Spastik**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **Botulinumtoxin Registry Studie/Spastik/SPACE**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **Botulinumtoxin bei Beinspastik**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **Botulinumtoxin bei zervikaler Dystonie/CD-NIS**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **Botulinumtoxin bei Armspastik/AS-NIS**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **Kinetigraph bei Parkinson Syndromen**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **Multidisziplinäre Spastik-Therapie**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **Livopan zur Schmerzreduktion bei der Botulinumtoxin-Therapie**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.)

### **pH Reduktion zur Schmerzreduktion bei der Botulinumtoxin-Therapie**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bigalke, Hans (Prof. Dr.), Toxogen GmbH

### **Chorea Huntington registry Euro-HD**

■ Projektleitung: Schrader, Christoph (Dr.), Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: European Huntington's Disease Network

### **Botulinumtoxin therapy registry**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.)

### **Botulinumtoxin Therapie bei chronischer Migräne**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.), Kollwe, Katja (PD Dr.); Förderung: Industrie

### **Clinical application of duodopa**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **X-chromosomal dystonia-parkinson syndrome**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Walter, Uwe (Prof. Dr.), Neurologie, Universitätsmedizin Rostock

### **Elisa test for detection of botulinumtoxin antibodies**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gessler, Frank (Dr.), Miprolab GmbH

### **Cortical evoked potentials in individuals with central auditory implants**

■ Projektleitung: Sandmann, Pascale (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Prof. Thomas Lenarz (HNO, MHH), Büchner, Andreas (Prof. Dr.), HNO, MHH, Finke, Mareike (Dr.), HNO, MHH, Kral, Andrej (Prof. Dr.), HNO, MHH, Haumann, Sabine (Dr.), HNO, MHH, Debener, Stefan (Prof. Dr.), Universität Oldenburg, Bendixen, Alexandra (Prof. Dr.), Universität Oldenburg; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all

### **Electrophysiological correlates of auditory change detection and auditory distraction effects: A comparison of subcortical LFP and surface EEG measurements**

■ Projektleitung: Sandmann, Pascale (Prof. Dr.), Dengler, Reinhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kraus, Joachim (Prof. Dr.), Neurochirurgie, MHH, Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Neurochirurgie, MHH, Lütjens, Götz (Dr.), Neurochirurgie, MHH, Beck, Anne-Kathrin, Neurochirurgie, MHH; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all

### **Cortical plasticity after sensory deprivation and cochlear implantation**

■ Projektleitung: Sandmann, Pascale (Prof. Dr.), Dengler, Reinhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Büchner, Andreas (Prof. Dr.), HNO, MHH, Finke, Mareike (Dr.), HNO, MHH, Kral, Andrej (Prof. Dr.), HNO, MHH, Debener, Stefan (Prof. Dr.), Universität Oldenburg, Bendixen, Alexandra (Prof. Dr.), Universität Oldenburg; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all

### **Central auditory processes of speech perception in noise**

■ Projektleitung: Sandmann, Pascale (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Büchner, Andreas (Prof. Dr.), HNO, MHH, Finke, Mareike (Dr.), HNO, MHH; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all

### **Neue Perspektiven für die Früherkennung des idiopathischen Parkinson Syndroms und für die Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation**

■ Projektleitung: Kopp Bruno (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dressler, Dirk (Prof. Dr.), Wegner, Florian (PD Dr.); Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

### **Die Pathophysiologie neurokognitiver Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms und anderer neurodegenerativer Erkrankungen**

■ Projektleitung: Kopp Bruno (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dressler, Dirk (Prof. Dr.), Wegner, Florian (PD Dr.); Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

### **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 (Dr.), MHH; Kooperationspartner: Storch, Alexander (Prof. Dr.), Hermann, Andreas (Dr.), TU Dresden; Reinhardt, Peter (Dr.), Sternecker, Jared (Dr.), CRTD Dresden; Förderung: Advocacy of Neuroacanthocytosis Patients (AfNP), London

### **Functional analyses of human induced pluripotent stem cells derived from ALS-patients**

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.), Naujock, Max (PhD-Student), MHH; Kooperationspartner: Storch, Alexander (Prof. Dr.), Hermann, Andreas (Dr.), TU Dresden, Kim, Kwang-Soo (Prof., PhD), Harvard Medical School

### **Untersuchung der nicht-motorischen Symptome bei Patienten mit primärer Dystonie vor und unter chronischer Hirnstimulation**

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.), Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Paracka, Lejla (PhD-Student), Lütjens, Götz (Dr.), Schrader, Christoph (Dr.), Kopp, Bruno (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Münte, Thomas (Prof. Dr.), Heldmann, Marcus (Dr.), Universität Lübeck

### **Charakterisierung von aus humanem Nabelschnurblut gewonnenen induzierten pluripotenten Stammzellen sowie differenzierten dopaminergen Neuronen**

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.), Stanslowsky, Nancy (PhD-Student), Venneri, Anna (MSc-Student), MHH; Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof. Dr.), Ratzka, Andreas (Dr.), Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Frieling, Helge (Prof. Dr.), MHH; Förderung: Spenden

### **Abhängigkeit der mechanischen Rekanalisationsrate und des klinischen Outcomes beim ischämischen Schlaganfall vom Gerinnungs- und Inflammationsstatus**

■ Projektleitung: Worthmann, Hans (Dr.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, Ralf, (Prof. Dr.), Institut für Klinische Chemie, MHH Lanfermann, Heinrich, (Prof. Dr.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, MHH Bode-Böger, Stephanie, (Prof. Dr. Dr.), Institut für Klinische Pharmakologie, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg Kielstein, Jan T., (Prof. Dr.), Klinik für Nieren und Hochdruckerkrankungen, MHH Budde, Ulrich, (Prof. Dr.), Hämostaseologie, Asklepios Klinik Altona, Hamburg; Förderung: TUI-Habilitationsförderung

## Originalpublikationen

- Abdulla S, Machts J, Kaufmann J, Patrick K, Kollewe K, Dengler R, Heinze HJ, Petri S, Vielhaber S, Nestor PJ. Hippocampal degeneration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2014;35(11):2639-2645
- Abdulla S, Vielhaber S, Kollewe K, Machts J, Heinze HJ, Dengler R, Petri S. The impact of physical impairment on emotional well-being in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15(5-6):392-397
- Abdulla S, Vielhaber S, Machts J, Heinze HJ, Dengler R, Petri S. Information needs and information-seeking preferences of ALS patients and their carers. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;15(7-8):505-512
- Alam M, Schwabe K, Lütjens G, Capelle HH, Manu M, von Wrangel C, Müller-Vahl K, Schrader C, Scheinichen D, Blahak C, Heissler HE, Krauss JK. Comparative characterization of single cell activity in the globus pallidus internus of patients with dystonia or Tourette syndrome. *J Neural Transm* 2015;122(5):687-699
- American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014;61(3):642-659
- Balletta A, Lorenz D, Rummel A, Gerhard R, Bigalke H, Wegner F. Clostridium difficile toxin B inhibits the secretory response of human mast cell line-1 (HMC-1) cells stimulated with high free-Ca and GTPgammaS. *Toxicology* 2014;328C:48-56
- Bernardais K, Gudi V, Gai L, Nessler J, Singh V, Prajeeth CK, Skripuletz T, Stangel M. Long-term impact of neonatal inflammation on demyelination and remyelination in the central nervous system. *Glia* 2014;62(10):1659-1670
- Bernhardt M, Pflugrad H, Goldbecker A, Barg-Hock H, Knitsch W, Klempnauer J, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K, Tryc AB. Central Nervous System Complications After Liver Transplantation: Common but Mostly Transient Phenomena. *Liver Transpl* 2015;21(2):224-232
- Busse K, Strotmann R, Strecker K, Wegner F, Devanathan V, Gohla A, Schöneberg T, Schwarz J. Adaptive gene regulation in the Striatum of RGS9-deficient mice. *PLoS One* 2014;9(3):e92605
- Bustamante A, Sobrino T, Giral D, Garcia-Berrosco T, Llombart V, Ugarriza I, Espadaler M, Rodriguez N, Sudlow C, Castellanos M, Smith CJ, Rodriguez-Yanez M, Waje-Andreassen U, Tanne D, Oto J, Barber M, Worthmann H, Wartenberg KE, Becker KJ, Chakraborty B, Oh SH, Whiteley WN, Castillo J, Montaner J. Prognostic value of blood interleukin-6 in the prediction of functional outcome after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol* 2014;274(1-2):215-224
- Cardenas-Blanco A, Machts J, Acosta-Cabronero J, Kaufmann J, Abdulla S, Kollewe K, Petri S, Heinze HJ, Dengler R, Vielhaber S, Nestor PJ. Central white matter degeneration in bulbar- and limb-onset amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2014;261(10):1961-1967
- Coci EG, Thau-Habermann N, Maetzig T, Li Z, Klein C, Petri S, Schambach A. Assessment of hematopoietic and neurologic pathophysiology of HCLS1-associated protein X-1 deficiency in a Hax1-knockout mouse model. *Exp Hematol* 2014;DOI: 10.1016/j.exphem.2014.10.010
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, Wolinsky JS, Bagulho T, Delhay JL, Dukovic D, Truffinet P, Kappos L, TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(3):247-256
- Dahm L, Ott C, Steiner J, Stepniak B, Teegen B, Saschenbrecker S, Hammer C, Borowski K, Begemann M, Lemke S, Rentzsch K, Probst C, Martens H, Wienands J, Spalletta G, Weissenborn K, Stöcker W, Ehrenreich H. Seroprevalence of autoantibodies against brain antigens in health and disease. *Ann Neurol* 2014;76(1):82-94
- Detje CN, Lienenklaus S, Chhatbar C, Spanier J, Prajeeth CK, Soldner C, Tovey MG, Schlüter D, Weiss S, Stangel M, Kalinke U. Upon intranasal VSV infection astrocytes in the olfactory bulb are important IFN-beta producers that protect from lethal encephalitis. *J Virol* 2015;89(5):2731-2738
- Dressler D, Adib Saberi F, Kollewe K, Schrader C. Safety aspects of incobotulinumtoxinA high-dose therapy. *J Neural Transm* 2015;122(2):327-333
- Dressler D, Gessler F, Tacik P, Bigalke H. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of botulinum toxin-antibodies. *Mov Disord* 2014;29(10):1322-1324
- Dressler D, Kupsch A, Seitzinger A, Paus S. The dystonia discomfort scale (DDS): a novel instrument to monitor the temporal profile of botulinum toxin therapy in cervical dystonia. *Eur J Neurol* 2014;21(3):459-462
- Dressler D, Tacik P, Adib Saberi F. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: duration of therapeutic effects. *J Neural Transm* 2015;122(2):297-300
- Dressler D, Tacik P, Adib Saberi F. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: comparing onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®). *J Neural Transm* 2014;121(1):29-31
- Effenberg A, Stanslowsky N, Klein A, Wesemann M, Haase A, Martin U, Dengler R, Grothe C, Ratzka A, Wegner F. Striatal transplantation of human dopaminergic neurons differentiated from induced pluripotent stem cells derived from umbilical cord blood using lentiviral reprogramming. *Cell Transplant* 2014;DOI: 10.3727/096368914X685591
- Foadi N, Berger C, Pilawski I, Stoetzer C, Karst M, Haeseler G, Wegner F, Leffler A, Ahrens J. Inhibition of voltage-gated Na(+) channels by the synthetic cannabinoid ajulemic acid. *Anesth Analg* 2014;118(6):1238-1245

- Foadi N, de Oliveira RC, Buchholz V, Stotzer C, Wegner F, Pilawski I, Haeseler G, Leuwer M, Ahrens J. A combination of topical antiseptics for the treatment of sore throat blocks voltage-gated neuronal sodium channels. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2014;387(10):991-1000
- Grosse GM, Tryc AB, Dirks M, Schuppner R, Pflugrad H, Lichtinghagen R, Weissenborn K, Worthmann H. The temporal dynamics of plasma fractalkine levels in ischemic stroke: association with clinical severity and outcome. *J Neuroinflammation* 2014;11:74-2094-11-74
- Janssen S, Gudi V, Prajeeth CK, Singh V, Stahl K, Heckers S, Skripuletz T, Pul R, Trebst C, Tsiavalariis G, Stangel M. A pivotal role of nonmuscle myosin II during microglial activation. *Exp Neurol* 2014;261:666-676
- Karapantzou C, Dressler D, Rohrbach S, Laskawi R. Frontalis suspension surgery to treat patients with essential blepharospasm and apraxia of eyelid opening-technique and results. *Head Face Med* 2014;10:44-160X-10-44
- Kollewe K, Mohammadi B, Köhler S, Pickenbrock H, Dengler R, Dressler D. Blepharospasm: long-term treatment with either Botox, Xeomin or Dysport. *J Neural Transm* 2015;122(3):427-431
- Kopp B, Lange F, Howe J, Wessel K. Age-related changes in neural recruitment for cognitive control. *Brain Cogn* 2014;85:209-219
- Kopp B, Rösser N, Tabeling S, Stürenburg HJ, de Haan B, Karnath HO, Wessel K. Disorganized behavior on Link's cube test is sensitive to right hemispheric frontal lobe damage in stroke patients. *Front Hum Neurosci* 2014;8:79
- Kotz SA, Dengler R, Wittfoth M. Valence-specific conflict moderation in the dorso-medial PFC and the caudate head in emotional speech. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015;10(2):165-171
- Lange F, Brückner C, Kröger B, Beller J, Eggert F. Wasting ways: Perceived distance to the recycling facilities predicts pro-environmental behavior. *Resour Conserv Recycling* 2014;92:246-254
- Lange F, Eggert F. Mapping self-reported to behavioral impulsiveness: The role of task parameters. *Scand J Psychol* 2015;56(2):115-123
- Lange F, Eggert F. Sweet delusion. Glucose drinks fail to counteract ego depletion. *Appetite* 2014;75:54-63
- Lange F, Seer C, Rapior M, Rose J, Eggert F. Turn It All You Want: Still No Effect of Sugar Consumption on Ego Depletion. *Journal of European psychology students* 2014;5(3):1-8
- Lee DH, Linker RA. The role of myelin oligodendrocyte glycoprotein in autoimmune demyelination: a target for multiple sclerosis therapy? *Expert Opin Ther Targets* 2012;16(5):451-462
- Lenglet T, Lacomblez L, Aitibol JL, Ludolph A, Mora JS, Robberecht W, Shaw PJ, Pruss RM, Cuvier V, Meininger V, Mitotarget study group. A phase II-III trial of olesoxime in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2014;21(3):529-536
- Lojewski X, Hermann A, Wegner F, Arauzo-Bravo MJ, Hallmeyer-Elgner S, Kirsch M, Schwarz J, Schöler HR, Storch A. Human adult white matter progenitor cells are multipotent neuroprogenitors similar to adult hippocampal progenitors. *Stem Cells Transl Med* 2014;3(4):458-469
- Lule D, Burkhardt C, Abdulla S, Böhm S, Kollewe K, Uttner I, Abrahams S, Bak TH, Petri S, Weber M, Ludolph AC. The Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen: A cross-sectional comparison of established screening tools in a German-Swiss population. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014;1-8
- Machts J, Bittner V, Kasper E, Schuster C, Prudlo J, Abdulla S, Kollewe K, Petri S, Dengler R, Heinze HJ, Vielhaber S, Schoenfeld MA, Bittner DM. Memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis are not exclusively caused by executive dysfunction: a comparative neuropsychological study of amnesic mild cognitive impairment. *BMC Neurosci* 2014;15:83-2202-15-83
- Mahmoudian S, Lenarz M, Esser KH, Salamati B, Alaeddini F, Dengler R, Farhadi M, Lenarz T. Alterations in early auditory evoked potentials and brainstem transmission time associated with tinnitus residual inhibition induced by auditory electrical stimulation. *Int Tinnitus J* 2013;18(1):63-74
- Mancheva K, Schrader C, Christova L, Dengler R, Kossev AR. The effect of muscle vibration on short latency intracortical inhibition in humans. *Eur J Appl Physiol* 2014;114(10):2073-2080
- Menke RA, Körner S, Filippini N, Douaud G, Knight S, Talbot K, Turner MR. Widespread grey matter pathology dominates the longitudinal cerebral MRI and clinical landscape of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2014;137(Pt 9):2546-2555
- Naujock M, Stanslowsky N, Reinhardt P, Sternecker J, Haase A, Martin U, Kim KS, Dengler R, Wegner F, Petri S. Molecular and functional analyses of motor neurons generated from human cord-blood-derived induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev* 2014;23(24):3011-3020
- Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, Vanaganas A, Othman AA, Widnell KL, Robieson WZ, Pritchett Y, Chatamra K, Benesh J, Lenz RA, Antonini A, LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13(2):141-149
- Pasedag T, Weissenborn K, Wurster U, Ganzenmueller T, Stangel M, Skripuletz T. Varicella Zoster Virus Meningitis in a Young Immunocompetent Adult without Rash: A Misleading Clinical Presentation. *Case Rep Neurol Med* 2014;2014:686218
- Pflugrad H, Bronzlik P, Raab P, Tryc AB, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg CP, Ding X, Lanfermann H, Weissenborn K. Cerebral white matter lesions in patients with liver cirrhosis - causative for hepatic encephalopathy or bystanders? *Liver Int* 2014;DOI: 10.1111/liv.12771
- Prajeeth CK, Beineke A, Iskandar C, Gudi V, Herder V, Gerhauser I, Haist V, Teich R, Huehn J, Baumgärtner W, Stangel M. Limited role of regulatory T cells during acute Theiler virus-induced encephalitis



- in resistant C57BL/6 mice. *J Neuroinflammation* 2014;11(1):180
- Prajeeth CK, Löhr K, Floess S, Zimmermann J, Ulrich R, Gudi V, Beineke A, Baumgärtner W, Müller M, Huehn J, Stangel M. Effector molecules released by Th1 but not Th17 cells drive an M1 response in microglia. *Brain Behav Immun* 2014;37:248-259
- Prestel J, Volkens P, Mentzer D, Lehmann HC, Hartung HP, Keller-Stanislawski B, GBS Study Group. Risk of Guillain-Barre syndrome following pandemic influenza A(H1N1) 2009 vaccination in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23(11):1192-1204
- Puschmann S, Sandmann P, Bendixen A, Thiel CM. Age-related hearing loss increases cross-modal distractibility. *Hear Res* 2014;316:28-36
- Rustamov N, Rodriguez-Raecke R, Timm L, Agrawal D, Dressler D, Schrader C, Tacik P, Wegner F, Dengler R, Wittfoth M, Kopp B. Attention shifting in Parkinson's disease: An analysis of behavioral and cortical responses. *Neuropsychology* 2014;28(6):929-944
- Sandmann P, Plotz K, Hauthal N, de Vos M, Schönfeld R, Debener S. Rapid bilateral improvement in auditory cortex activity in post-lingually deafened adults following cochlear implantation. *Clin Neurophysiol* 2015;126(3):594-607
- Scheiblich H, Roloff F, Singh V, Stangel M, Stern M, Bicker G. Nitric oxide/cyclic GMP signaling regulates motility of a microglial cell line and primary microglia in vitro. *Brain Res* 2014;1564:9-21
- Schilder JC, van Dijk JG, Dressler D, Koelman JH, Marinus J, van Hilten JJ. Responsiveness to botulinum toxin type A in muscles of complex regional pain patients with tonic dystonia. *J Neural Transm* 2014;121(7):761-767
- Schreiber S, Abdulla S, Debska-Vielhaber G, Machts J, Dannhardt-Stieger V, Feistner H, Oldag A, Goertler M, Petri S, Kollwe K, Kropf S, Schreiber F, Heinze HJ, Dengler R, Nestor PJ, Vielhaber S. Peripheral nerve ultrasound in ALS phenotypes. *Muscle Nerve* 2014;DOI: 10.1002/mus.24431
- Skardelly M, Hempel E, Hirrlinger J, Wegner F, Meixensberger J, Milosevic J. Fluorescent protein-expressing neural progenitor cells as a tool for transplantation studies. *PLoS One* 2014;9(6):e99819
- Skripuletz T, Schwenkenbecher P, Pars K, Stoll M, Conzen J, Bolat S, Pul R, Vonberg RP, Sedlacek L, Wurster U, Stangel M, Trebst C. Importance of Follow-Up Cerebrospinal Fluid Analysis in Cryptococcal Meningoencephalitis. *Dis Markers* 2014;2014:ID 162576
- Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC, Gold R. Multiple Sclerosis Decision Model (MSDM): Entwicklung eines Mehrfaktorenmodells zur Beurteilung des Therapie- und Krankheitsverlaufs bei schubförmiger Multipler Sklerose. *Aktuelle Neurol* 2013;40(9):486-493
- Stanslowsky N, Haase A, Martin U, Naujock M, Leffler A, Dengler R, Wegner F. Functional differentiation of midbrain neurons from human cord blood-derived induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2014;5(2):35
- Stoetzer C, Kistner K, Stüber T, Wirths M, Schulze V, Doll T, Foadi N, Wegner F, Ahrens J, Leffler A. Methadone is a local anaesthetic-like inhibitor of neuronal Na<sup>+</sup> channels and blocks excitability of mouse peripheral nerves. *Br J Anaesth* 2015;114(1):110-120
- Stoppel CM, Vielhaber S, Eckart C, Machts J, Kaufmann J, Heinze HJ, Kollwe K, Petri S, Dengler R, Hopf JM, Schoenfeld MA. Structural and functional hallmarks of amyotrophic lateral sclerosis progression in motor- and memory-related brain regions. *Neuroimage Clin* 2014;5:277-290
- Sühs KW, Fairless R, Williams SK, Heine K, Cavalie A, Diem R. N-methyl-D-aspartate receptor blockade is neuroprotective in experimental autoimmune optic neuritis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73(6):507-518
- Tacik P, Loens S, Schrader C, Gayde-Stephan S, Biskup S, Dressler D. Severe familial paroxysmal exercise-induced dyskinesia. *J Neurol* 2014;261(10):2009-2015
- Timm L, Vuust P, Brattico E, Agrawal D, Debener S, Büchner A, Dengler R, Wittfoth M. Residual neural processing of musical sound features in adult cochlear implant users. *Front Hum Neurosci* 2014;8:181
- Tryc AB, Pflugrad H, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K. New-onset cognitive dysfunction impairs the quality of life in patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20(7):807-814
- Volkman J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, Timmermann L, Falk D, Kupsch A, Kivi A, Schneider GH, Schnitzler A, Südmeyer M, Voges J, Wolters A, Wittstock M, Müller JU, Hering S, Eisner W, Vesper J, Prokop T, Pinski M, Schrader C, Kloss M, Kiening K, Boetzel K, Mehrkens J, Skogseid IM, Ramm-Petersen J, Kemmler G, Bhatia KP, Vitek JL, Benecke R, DBS study group for dystonia. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13(9):875-884
- Warnke C, Stettner M, Lehmsiek V, Dehmel T, Mausberg AK, von Geldern G, Gold R, Kümpfel T, Hohlfeld R, Mäurer M, Stangel M, Straeten V, Limmroth V, Weber T, Kleinschnitz C, Wattjes MP, Svenningsson A, Olsson T, Hartung HP, Hermsen D, Tumani H, Adams O, Kieseier BC. Natalizumab exerts a suppressive effect on surrogates of B cell function in blood and CSF. *Mult Scler* 2014;DOI: 10.1177/1352458514556296
- Warnke C, von Geldern G, Markwerth P, Dehmel T, Hoepner R, Gold R, Pawlita M, Kümpfel T, Mäurer M, Stangel M, Wegner F, Hohlfeld R, Straeten V, Limmroth V, Weber T, Hermsen D, Kleinschnitz C, Hartung HP, Wattjes MP, Svenningsson A, Major E, Olsson T, Kieseier BC, Adams O. Cerebrospinal fluid JC virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014;76(6):792-801
- Wegner F, Wilke F, Raab P, Tayeb SB, Boeck AL, Haense C, Trebst C, Voss E, Schrader C, Logemann F, Ahrens J, Leffler A, Rodriguez-Raecke R, Dengler R, Geworski L, Bengel FM, Berding G, Stangel M, Nabavi E. Anti-leucine rich glioma inactivated 1 protein and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis show distinct patterns of

brain glucose metabolism in 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *BMC Neurol* 2014;14:136-2377-14-136

### Übersichtsarbeiten

Alvermann S, Hennig C, Stüve O, Wiendl H, Stangel M. Immunophenotyping of cerebrospinal fluid cells in multiple sclerosis: in search of biomarkers. *JAMA Neurol* 2014;71(7):905-912

Bösche K, Weissenborn K, Christians U, Witzke O, Engler H, Schedlowski M, Hadamitzky M. Neurobehavioral consequences of small molecule-drug immunosuppression. *Neuropharmacology* 2014;DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.008

Diener HC, Stanford S, Abdul-Rahim A, Christensen L, Hougaard KD, Bakhai A, Veltkamp R, Worthmann H. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage. *Expert Rev Neurother* 2014;14(9):1019-1028

Gudi V, Gingele S, Skripuletz T, Stangel M. Glial response during cuprizone-induced de- and remyelination in the CNS: lessons learned. *Front Cell Neurosci* 2014;8:73

Lindquist S, Stangel M. 3,4-Diaminopyridine (amifampridine) for the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2014;2(3):293-300

Stüve O, Warnke C, Deason K, Stangel M, Kieseier BC, Hartung HP, von Büdingen HC, Centonze D, Forsthuber TG, Knappertz V. CD19 as a molecular target in CNS autoimmunity. *Acta Neuropathol* 2014;128(2):177-190

Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014;60(2):715-735

Voss EV, Stangel M. Zerebrale Vaskulitiden: Ein Update zur klinischen Manifestation, Diagnostik und Therapie. *NeuroTransmitter* 2014;25(2):51-61

Walter U, Dressler D. Ultrasound-guided botulinum toxin injections in neurology: technique, indications and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2014;14(8):923-936

Weissenborn K. Challenges in Diagnosing Hepatic Encephalopathy. *Neurochem Res* 2015;40(2):265-273

### Buchbeiträge, Monografien

Berding G, Bengel F, Weissenborn K. PET and SPECT in Hepatic and Uremic Encephalopathy. In: Dierckx RAJO, Otte A, Vries EFJ, Waarde A, Leenders KL [Hrsg.]: *PET and SPECT in Neurology*. Berlin [u.a.]: Springer, 2014. S. 797-814

Bigalke H, Dressler D, Frevert J. Immunological Properties of Botulinum Neurotoxins. In: Truong D, Hallett M, Zachary C, Dressler D [Hrsg.]: *Manual of botulinum toxin therapy*. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. S. 16-21

Bischoff C, Dengler R, Hopf HC, Deuschl G. *EMG, NLG Elektromyografie, Nervenleitungsuntersuchungen*. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2014. (Referenzreihe Neurologie-Methoden)

Dengler R, Kollwe K. Motoneuronerkrankungen und Amyotrophe Lateralsklerose. In: Bischoff C [Hrsg.]: *Leitlinien klinische Neurophysiologie*. Stuttgart: Kohlhammer, 2014. S. 209-212

Weissenborn K. Hepatic and Pancreatic Encephalopathy. In: Aminoff MJ, Josephson SA [Hrsg.]: *Aminoff's Neurology and General Medicine*. 5th Burlington: Elsevier Science, 2014. S. 223-235

Weissenborn K. Portosystemic encephalopathy. In: Netherlands: Elsevier B.V, 2014. S. 661-674

### Herausgeberschaften

Bischoff C, Dengler R, Hopf HC, Deuschl G [Hrsg.]: *EMG, NLG Elektromyografie, Nervenleitungsuntersuchungen*. 3., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2014. 182 S. (Referenzreihe Neurologie-Methoden)

Truong D, Hallett M, Zachary C, Dressler D [Hrsg.]: *Manual of botulinum toxin therapy*. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. 304 S.

### Abstracts

2014 wurden 102 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Körner, Sonja (PD Dr. med.): *Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Pathomechanismen bei der Amyotrophen Lateralsklerose*.

### Promotionen

Blank, Alexander (Dr. med.): *Die Effekte von Fumarsäureestern auf Cuprizone-induzierte De- und Remyelinisierung im ZNS der Maus*.

Frichert, Konstantin (Dr. med.): *MMP-3, MMP-9 und TIMP-1 während der Demyelinisierung und Remyelinisierung in der weißen und grauen Substanz eine tierexperimentelle Studie im Cuprizone-Modell*.

Janßen, Stefanie (Dr. rer. nat.): *Studies on the role of glial cells in inflammation and regeneration*.

Karakoumis, Julia Hendrikje (Dr. med.): *Analyse von Komorbiditäten bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose*.

Morbiducci, Franco (Dr. med.): *Glatirameracetat steigert die Phagozytose humaner Monozyten in vitro und in Patienten mit Multipler Sklerose*.

Schumacher, Christina (Dr. med.): *Differentielle Aktivierung intrazellulärer Kalziumtransienten in Motoneuronen der Ratte zur Pathophysiologie der Amyotrophen Lateralsklerose*.

Stanslowsky, Nancy (Dr. rer. nat.): *Functional differentiation of mid-brain neurons from human cord blood-derived induced pluripotent stem cells for transplantation in a rat model of Parkinson's disease*.

Stoyanova, Maria (Dr. med.): Reward processing in Parkinson's disease.

Urban, Lena (Dr. med.): Langzeit-Follow-up neuropsychiatrischer Symptome bei Patienten mit Hepatitis C-Infektion ohne relevante Lebererkrankung.

### Master

Venneri, Anna (M.Sc.): Influence of cannabinoids on dopaminergic neurogenesis of human induced pluripotent stem cells.

### Bachelor

Dittrich, Marco (B.Sc.): NSC-34 motoneuron-like cells as in vitro model of amyotrophic lateral sclerosis-Neuroprotective effects of mesenchymal stromal cell-conditioned medium.

Jenkel, Martin (B.Sc.): Untersuchungen zur zell- und gewebe-spezifischen Expression des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 2 (FGF-2) im Rückenmark des SOD-G93A Mausmodells der ALS.

Klein, Tabea (B.Sc.): Wahrscheinlichkeitseffekte in einem Aufgabenwechselfparadigma.

Krüger, Birte (B.Sc.): Task Switching under Uncertainty.

### Stipendien

Pflugrad, Henning (Dr.): Young Investigator Bursary, 16th ISHEN Symposium, London.

Skripuletz, Thomas (PD Dr.): Genzyme Neuroimmunology Fellowship.

Lange, Florian: Promotionsstipendium von der Studienstiftung des Deutschen Volkes.

Kossev, Andon (Prof. Dr.): Forschungsstipendium der Alexander von Humboldt Stiftung.

Chorbadzhieva, Elena (Dr.): Forschungsstipendium der Alexander von Humboldt Stiftung.

### Wissenschaftspreise

Petri, Susanne (Prof. Dr.): Christa-Lorenz-ALS-Forschungpreis der Stiftung für Medizinische Wissenschaft, Preisverleihung.

Weissenborn, Karin (Prof. Dr.): Lehrpreis; 4. Studienjahr, 3. Platz.

Weissenborn, Karin (Prof. Dr.): Lehrpreis; 5. Studienjahr, 3. Platz.

Sandmann, Pascal (Prof. Dr.): Posterpreis für das Poster „Electrophysiological correlates of listening effort on speech understanding in cochlear implant users“ von den Autoren Finke, M., Büchner, A., Ruigendijk, E., Meyer, M., Sandmann, P. Konferenz: "Symposium on objective measures in auditory implants" in Toronto, Canada.

Worthmann, Hans (Dr.): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) für das Poster „Lipopolysaccharide binding protein, Interleukin-10, Interleukin-6 und C-reactive protein nach akutem ischämischem Schlaganfall - Assoziation mit frühen Infektionen“.

Naujock, Maximilian (PhD-Student): ZSN-Posterpreis: Best Poster Award, PhD program "Systemic Neuroscience" für das Poster "Functional analyses of motor neurons differentiated from ALS patient-derived iPSC with mutation in the FUS gene". 7th Graduate School Days, Hannover, 28-29 November.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dengler, Reinhard (Prof. Dr.): Mitherausgeber und Schriftleiter von „Klinische Neurophysiologie“ (Thieme Verlag, Stuttgart); Mitglied des Beirates von „Aktuelle Neurologie“ (Thieme Verlag, Stuttgart); Mitglied des Editorial Boards von „Amyotrophic Lateral Sclerosis“ (Informa Health Care, Stockholm) und von „Muscle and Nerve“ (Wiley, Hoboken, NJ, USA); Mitglied des Executive Boards von „Clinical Neurophysiology“ (Elsevier, Amsterdam); Mitglied des Executive Committee der International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN, Vancouver, BC, Canada); Präsident der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie; Mitglied des Vorstandes und Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM); Ausländisches Mitglied der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften.

Stangel, Martin (Prof. Dr.): Mitglied des Zentrums Systemische Neurowissenschaften (ZSN), Hannover; Ärztlicher Beirat Bundesverband der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG); 1. Vorsitzender: Myelin-Netzwerk e.V.; Gutachter für verschiedene Journale (Acta Neurol Scand, Brain, Clin Exp Immunol, Glia, J Leukoc Biol, J Neuroimmune Pharmacol, J Neuroinflamm, J Neurol Neurosurg Psychiatr, J Neurosci, Nat Commun, Nat Rev Neurol, Neurology, Neuropathol Appl Neurobiol, Science Signal, Ther Adv Neurol Disord) und wissenschaftliche Gesellschaften (Medical Research Council U.K., MS Society U.K., MS Research Australia), Academic Editor: PLoS one. Editorial board: Multiple Sclerosis International.

Petri, Susanne (Prof. Dr.): Stellvertretende Vorsitzende des Scientific advisory board des integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx) Hannover. Mitgliedschaft in Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (DGKN); Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM); Society for Neuroscience (SfN). Gutachtertätigkeit für verschiedene Zeitschriften: (Neurology; Brain; Neurobiology of Disease; Journal of Neurochemistry; Journal of Neuropathology and Experimental Neurology; Cell Death and Differentiation; Neurodegenerative Diseases; Amyotrophic Lateral Sclerosis; Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry; Clinical Neurophysiology; Proteomics - Clinical Applications; Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine; Journal of neurological Sciences. Gutachtertätigkeit für Forschungsförderungsorganisationen (DFG; Association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique et autre maladies du motoneurone (ARS); Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC); ALS/MND Association; Wellcome Trust; W. Garfield Weston Foundation; Research Foundation - Flanders; Prinses Beatrix Spierfonds.

Weissenborn, Karin (Prof. Dr.): Editorial Board Member „Metabolic Brain Disease“, Springer New York; Reviewer für verschiedene wissenschaftliche Zeitschriften (u.a. Gastroenterology, Gut, He-

patology, 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.): Herausgeber und Reviewer von mehreren internationalen neurologischen Zeitschriften, Ko-Direktor von of We Move, New York, NY, Gründungs-Direktor der International Neurotoxin Association, Dover, DE, USA, Mit-Gründer von IAB - Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders, Hamburg, Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Dystoniegesellschaft, Hamburg, des Bundesverband Torticollis e.V., Hamm, der Fundacion Dystonia, Santiago, Chile, der Associacao Brasileira de Portadores de Distonias, Sao Paulo, Brazil, der National Spasmodic Torticollis Association, Los Angeles, CA, der Schweizerischen Dystoniegesellschaft, Basel, sowie Mitglied zahlreicher medizinischer Fachgesellschaften. Projekt-Assessor für den Wellcome Trust, London, das National Medical Research Council, Singapore und das tschechische Gesundheitsministerium. Berater für internationale Pharmazeutische Unternehmen wie Merz Pharmaceuticals, Allergan, Ipsen, Solstice/Eisai und Syntaxin. Member

of the Board of Directors der International Neurotoxin Association; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats von IAB-Interdisziplinärer Arbeitskreis Bewegungsstörungen in Hamburg und Mitglied zahlreicher wissenschaftlicher Beiräte von nationalen und internationalen Patientenorganisationen. Reviewer aller wesentlichen Zeitschriften zum Thema Botulinumtoxin-Therapie und Dystonie.

Sandmann, Pascale (Prof. Dr.): Mitglied: Editorial Board: Cogent Psychology, "Deutschen Gesellschaft für Audiologie". Gutachten für wissenschaftliche Zeitschriften: Psychophysiology, PLOS One, Neuroscience, Neuroimage, Brain Sciences. Gutachten für wissenschaftliche Einrichtungen: „Action on hearing loss“ (UK).

Kopp, Bruno (Prof. Dr.): Reviewer für Brain & Cognition, Cortex, Klinische Neurophysiologie, Neuropsychologia, Psychophysiology, Translational Neuroscience.

Wegner, Florian (PD Dr.): Mitgliedschaft im Zentrum systemische Neurowissenschaften Hannover und in der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung.

## Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Stefan Bleich

Tel.: 0511/532-6571 • E-Mail: [bleich.stefan@mh-hannover.de](mailto:bleich.stefan@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/psychiatrie.html](http://www.mh-hannover.de/psychiatrie.html)

- Keywords: Psychiatrie, Psychotherapie, Sozialpsychiatrie, Alkoholabhängigkeit, Alkohol, Abhängigkeit, Angststörungen, ADHS, bipolare Störungen, Burn Out, Depressionen, Epigenetik, Essstörungen, Genetik, Glücksspielsucht, interkulturelle Psychiatrie, Medienabhängigkeit, Neuroepigenetik, Neuropeptide, Schizophrenie, Sexualmedizin, Synästhesie, Tourette-Syndrom, Tic-Störungen, Versorgungsforschung

### Forschungsprofil

Die Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie zeichnet sich durch ein breites Spektrum der wissenschaftlichen Arbeit aus. Hierzu zählen insbesondere die Forschungsschwerpunkte Neurobiologie, molekulare Neurowissenschaften, Versorgungsforschung, Suchtforschung und Sexualmedizin. Es wird dabei ein integratives Konzept klinischer Forschung und die Förderung von Projekten der Grundlagenforschung im Rahmen des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN) verfolgt. Hervorzuheben sind Erfolge in der Erforschung der neurobiologischen Mechanismen des Substanzverlangens („Craving“) bei Alkoholabhängigkeit und der spezifischen Psychopathologie bei Essstörungen (Schwerpunktforschung im Bereich der Epigenetik). Ferner sind Untersuchungen unter Anwendung bildgebender Verfahren bei Psychosen und anderen Krankheitsbildern sowie Projekte im Bereich stoff-ungebundener Abhängigkeiten (insb. Medien- und Glücksspielabhängigkeit) zu nennen. Im Bereich der Psychosen werden neu systemische Behandlungsansätze entwickelt. Zahlreiche Forschungsarbeiten mit nationaler und internationaler Drittmittelförderung wurden in den vergangenen Jahren durch Forschungspreise ausgezeichnet. Besondere wissenschaftliche Schwerpunkte der Klinik liegen in folgenden Bereichen:

- Abhängigkeitserkrankungen von Alkohol, Medikamenten und Drogen
- Angststörungen
- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
- Bipolare Erkrankungen
- Burn-Out-Syndrome
- Depressionen
- Essstörungen
- Genetik und Epigenetik
- Glücksspielsucht
- Interkulturelle Psychiatrie
- Medienabhängigkeit (insb. Computerspielsucht)
- Neuroepigenetik
- Neuropeptide
- Psychotherapieforschung
- Psychotische Erkrankungen
- Sexualmedizin
- Synästhesie
- Tourette-Syndrom und andere Tic-Störungen
- Versorgungsforschung

## Forschungsprojekte

### Epigenetik und Alkoholabhängigkeit im BMBF-Netzwerk psychische Störungen

Die epigenetische Regulation und damit auch die Funktionalität von Genen wird ganz wesentlich durch die DNA-Methylierung beeinflusst. Die Methylierung der DNA in den verschiedenen Genabschnitten, z. B. im Promotorbereich, ist neben anderen Mechanismen wie Histonacetylierung oder -methylierung ein wichtiger Mechanismus zur Steuerung der Transkription und damit letztlich der Expression eines Gens. Eine verminderte Methylierung hat dabei meist eine verstärkte Aktivierung der Transkription zur Folge. Die Methylierung der DNA wiederum wird durch DNA Methyltransferasen gesteuert, welche für die Anlagerung von Methylgruppen an Cytosin-Phosphat-Guanin-Nukleotidgruppen in der DNA verantwortlich sind. Dadurch ändert sich die Konformität der DNA-Struktur und letztlich auch die Funktionalität der Gen-Transkription. Zahlreiche Untersuchungen, auch aus der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Hochschule Hannover zeigten bei alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen spezifische Veränderungen der DNA-Methylierung. Dies betrifft beispielsweise Gene des Dopaminstoffwechsels, welche Unterschiede in der DNA-Methylierung zwischen alkoholabhängigen Patienten und gesunden Kontrollen aufweisen (z.B. Dopamintransporter, alpha-Synuclein). Dem Dopaminstoffwechsel im Bereich des mesolimbischen Systems kommt eine wesentliche Rolle in der Entstehung und der Aufrechterhaltung abhängigen Verhaltens zu. Aber auch bei Genen, die für die endokrinologische Regulation des Appetit- und des Volumenhaushalts Bedeutung haben (Leptin, Vasopressin, atriales natriuretisches Peptid) zeigten sich spezifische Veränderungen der DNA-Methylierung bei alkoholabhängigen Patienten. Aktuelle Studien zeigen auch Unterschiede für die epigenetischen Regulation von Genen, die für neurotrophe Faktoren wie NGF (nerve growth factor) oder die Acetaldehyd-Dehydrogenase codieren.

Umfassende Genomweite Untersuchungen der DNA-Methylierung bei Alkoholabhängigkeit, insbesondere in Hinblick auf die Entwicklung der Erkrankung, existieren bisher nicht. Der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie ist es nun gelungen, eine Förderung des Bundesministeriums für Forschung und Bildung (BMBF) für die Durchführung einer solchen Genomweiten Assoziierungsstudie im Rahmen eines großen Verbundprojektes zu erhalten. Im Rahmen des Forschungsnetzwerkes AERIAL (Addiction: Early Recognition and Intervention Across the Lifespan) wird an der Medizinischen Hochschule Hannover das Teilprojekt Epigenetik und Alkoholgebrauchsstörung ("Epigenetics and alcohol use disorders") bearbeitet.

Das Forschungsprojekt besteht aus drei Unterprojekten. Ziel des ersten Unterprojektes ist es, Veränderungen der DNA-Methylierungsprofile in Proben verschiedener Altersgruppen zu untersuchen, welche bereits aus den anderen Teilprojekten zur Verfügung stehen. Im zweiten Unterprojekt werden anschließend die zehn vielversprechendsten Loci (niedrigste p-Werte; Beteiligung an relevanten Wegen) durch Bisulfit-Sequenzierung (Next Generation Sequencing) verifiziert. Das dritte Unterprojekt widmet sich der Verifizierung der Ergebnisse im Tierversuch unter Einbezug verschiedener Gewebe, welche im Rahmen anderer Teilprojekte des Forschungsnetzwerkes gewonnen wird, mit dem Ziel, die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu untersuchen. Die Leiter der Studie an der MHH (Prof. Dr. Bleich, Prof. Dr. Hillemacher, Prof. Dr. Frieling) erhoffen sich von der Untersuchung wesentliche Einblicke in die epigenetische Regulation bei Alkoholabhängigkeit. Dies könnte wesentliche Bedeutung für die Entwicklung von Biomarkern oder möglicherweise auch neue pharmakologische Ansätze für die Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen gewinnen.

#### Ziel:

Erforschung epigenetischer Mechanismen in der Entwicklung und der Aufrechterhaltung von Alkoholgebrauchsstörungen

#### Unterprojekt 1:

Untersuchung der genomweiten DNA-Methylierungsprofile in Proben verschiedener Altersgruppen

### **Unterprojekt 2:**

Verifizierung der zehn vielversprechendsten Loci durch Bisulfit-Sequenzierung

### **Unterprojekt 3:**

Verifizierung der Ergebnisse im Tierversuch unter Einbezug verschiedener Gewebe (Hirngewebe, Blut), um die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu untersuchen

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.), Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Spanagel, Rainer (Prof. Dr. med.) und Kiefer, Falk (Prof. Dr. med.), Zentralinstitut für seelische Gesundheit, Mannheim; Kooperationspartner: Heinz, Andreas (Prof. Dr. med), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Universitätsmedizin Berlin; Schumann, Gunter (Prof. Dr. med.), King's College London, UK; Winter, Christine (Prof. Dr. med.), Bereich Experimentelle Psychiatrie, Technische Universität Dresden; Förderung: BMBF

## **Weitere Forschungsprojekte**

### **Untersuchung zur Veränderlichkeit der Methylierung des Proopiomelanocortin-Gen-Promotors und der konsekutiven Expression seines Derivats, Alpha-Melanozytenstimulierendes-Hormon, bei Alkoholabhängigkeit im Tiermodell**

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Muschler, Marc (Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

### **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); Förderung: ERAB (European Research Advisory Board)

### **Understanding and Breaking the Infant Cycle of Abuse (UBICA)**

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Brunner, Romuald (Prof. Dr.), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Universitätsklinikum Heidelberg; Herpertz, Sabine (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Heidelberg; Heinz, Andreas (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte Berlin; Herpertz-Dahlmann, Beate (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universitätsklinikum Aachen; Braun, Katharina (Prof. Dr.), Institut für Biologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: BMBF

### **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

### **Pharmakovigilanz bei gerontopsychiatrischen Patienten (GAP-Studie)**

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Toto, Sermin (Dr. med.); Kooperationspartner: Kropp, Stefan (Prof. Dr. med.), Asklepios Fachklinikum Teupitz und Asklepios Fachklinikum Lübben, Holthoff-Detto, Vjera (Prof. Dr. med.), Alexianer Krankenhaus Hedwigshöhe, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Stübner, Susanne (PD Dr. med.), Bezirkskrankenhaus Augsburg, Wiese, Birgit (Dipl.-math.), Insitut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, MHH, Jaquenoud-Sirot, Eveline, mediQ, Klinik Königfelden, 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, Deckert, Jürgen (Prof. Dr. med.),TDM-Labor, Klinik und

Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinikum Würzburg; Förderung: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

### **TREPS**

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Kotsiari, Alexandra (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Henniger, Stefan (Dr. med.), Salze Klinik, Bad Salzdetfurth, de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.)

### **Cognitive, behavioural treatment for female patients with PTSD and SUD (Teilprojekt der CANSAS Studie)**

■ Projektleitung: Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Glahn, Alexander (Dr. med.); Kooperationspartner: Schäfer, Ingo (PD Dr. med.), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Förderung: BMBF

### **MOOD-HF**

■ Projektleitung: Kahl KG (Prof. Dr.), Bauersachs J (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Multicenter-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

### **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.), Institut für Radiologie, MHH; Hüper K (Dr. med.), Institut für Radiologie, MHH; Tegtbur U (Prof. Dr. med.), Institut für Sportmedizin, MHH; Kerling A (Dr. med.), Institut für Sportmedizin

### **European Network for the Study of Gilles de la Tourette Syndrome: GTS COST Action BM0905**

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Paschou, 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



### **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

### **FAAH Inhibitor Trial for Adults With Tourette Syndrome**

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.), Bloch, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Yale University; Förderung: Tourette Syndrome Association USA

### **Serielle Analysen von Immunzellen im Blut und Liquor von Patienten mit nicht-neuroimmunologischen Erkrankungen**

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med), Suess, Wolfram (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Neurologie, MHH

### **Epigenetische Dysregulation im mesolimbischen Rewardsystem bei Alkoholabhängigkeit - eine post mortem Studie**

■ Projektleitung: Rhein, Mathias (PhD); Kooperationspartner: Hagemeier, Lars (Dr. med), Institut für Rechtsmedizin, MHH

### **Funktionale Charakterisierung der Aldehyddehydrogenase2-Promotorregion im neuronalen Kontext**

■ Projektleitung: Rhein, Mathias (PhD); Kooperationspartner: Hansi Pathak (M.Sci.); Förderung: HiLF, MHH

### **Zusammenhang zwischen akustisch-visueller Synästhesie und akustisch-visueller Integration: Verstärktes nicht-synästhetisches ‚Binding‘ bei Synästhetikern?**

■ Projektleitung: Szyck, Gregor (Dipl.-Psych., Dr. rer. nat.)

### **Die Wirksamkeit von CBT und MCT in der ambulanten Behandlung depressiver Patientinnen und Patienten**

■ Projektleitung: Winter L (Dipl. Psych.), Kahl KG (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schweiger U (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, UK-SH Well A (Prof. Dr. phil.), Department of Clinical Psychology, Manchester, UK Nordahl HM (Prof. Dr. phil.), Department of Psychology, Norwegian University of Science and Technology; Förderung: ADDISCA-Stiftung

### **Entwicklung eines Störungs-orientierten Psychotherapiemodells zur Behandlung von Patienten mit bipolarer affektiver Störung**

■ Projektleitung: Winter L (Dipl. Psych.), Kahl KG (Prof. Dr. med.); 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

### **Originalpublikationen**

Alam M, Schwabe K, Lütjens G, Capelle HH, Manu M, von Wrangel C, Müller-Vahl K, Schrader C, Scheinichen D, Blahak C, Heessler HE, Krauss JK. Comparative characterization of single cell activity in the globus pallidus internus of patients with dystonia or Tourette syndrome. *J Neural Transm* 2014;DOI: 10.1007/s00702-014-1277-0

Baumgärtner J, Eckermann G, Grohmann R, Schmauß M, Toto S, Stübner S. Sedierung unter Kombinationsbehandlung - Unerwünschte Arzneimittelwirkung als Aufnahmegrund. *Psychopharmakotherapie* 2014;21(3):118-122

Behrens K, Del Pozo MA, Grossehennig A, Sieberer M, Graef-Callies IT. How much orientation towards the host culture is healthy? Acculturation style as risk enhancement for depres-

sive symptoms in immigrants. *Int J Soc Psychiatry* 2014;DOI: 10.1177/0020764014560356

Bleich S, Semmler A, Frieling H, Thumfart L, Muschler M, Hillemaicher T, Kornhuber J, Kallweit U, Simon M, Linnebank M. Genetic variants of methionine metabolism and DNA methylation. *Epigenomics* 2014;6(6):585-591

Bock O, Wenzel C, Herrmann J, Dillo W, Poehner D, Bleich S, Frieling H. Brief psychotic disorder after abrupt withdrawal of hydroxyzine hydrochloride. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34(4):526-527

- Dabbert D, Mauer A, Fuchs T, Grohmann R, Toto S, Ruther E, Degner D. Makulopapuldses Exanthem als allergische Reaktion auf Quetiapin. *Psychopharmakotherapie* 2014;21(2):72-74
- Del Pozo MA, Behrens K, Schulz W, Graef-Calliess IT. Akkulturationsstile und Depressivität von Migranten. *Nervenheilkunde* 2014;33(6):419-426
- Deppe J, Kahl KG, Frieling H, Toto S. Was ist bei der Psychopharmakotherapie älterer Patienten zu beachten? *DNP* 2014;15(10):62-68
- Donath C, Graessel E, Baier D, Bleich S, Hillemacher T. Is parenting style a predictor of suicide attempts in a representative sample of adolescents? *BMC Pediatr* 2014;14:113-2431-14-113
- Elgeti H. Regionale Koordination in der Psychiatrie. *Public Health Forum* 2014;22(1):38.e1-38.e4
- Elgeti H. Salut für Klaus Weise - Hüter der Geschichte und Vorreiter einer kritischen Seelenheilkunde. *Sozialpsychiatrische Informationen* 2014;44(2):31-33
- Elgeti H, Neubacher T. Das neue Vorarlberger Psychiatriekonzept - Bericht über einen Versuch, gute Arbeit zu planen. *Sozialpsychiatrische Informationen* 2014;44(4):11-16
- Elgeti H, Ziegenbein M, Albers M. Klarer Kurs für Sozialpsychiatrie - Informationen über das bundesweite Netzwerk Sozialpsychiatrischer Dienste in Deutschland. *Recht & Psychiatrie* 2014;32(1):52-54
- Emrich HM. Liebe als Berührung: Zur Tiefenpsychologie von Nähe und Distanz. *Jung-Journal* 2014;17(31):37-42
- Groh A, Urlachs F, Hillemacher T, Bleich S, Heberlein A. Case report: Pregnancy and birth under heroin-assisted treatment (HAT). *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2014;16(2):47-52
- Haring B, Kutschis M, Bleich S. Das neue Entgeltssystem für Psychiatrie und Psychosomatik - Herausforderungen, Chancen und Risiken einer neuen Leistungsvergütung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2014;82(1):30-38
- Heberlein A. Ethische Aspekte der aktuellen Rechtsprechung in der Substitutionsbehandlung. *Ethik in der Medizin* 2014;26(4):287-299
- Heberlein A, Käser M, Litchinghagen R, Rhein M, Lenz B, Kornhuber J, Bleich S, Hillemacher T. TNF-alpha and IL-6 serum levels: Neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? *Alcohol* 2014;48(7):671-676
- Heberlein A, Schuster R, Ziert Y, Opfermann B, Bleich S, Hillemacher T. The implications for the biological and sociodynamic causal explanations of attitudes toward alcohol-dependent patients. *Psychiatry Res* 2014;215(3):766-770
- Herrmann J, Bleich S, Hillemacher T. Behandlung komorbider psychischer Störungen bei Alkoholabhängigkeit. *Psychiatrie & Neurologie* 2014;(1)16-18
- Hillemacher T, Leggio L, Heberlein A. Investigational therapies for the pharmacological treatment of alcoholism. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24(1):17-30
- Hillemacher T, Weinland C, Lenz B, Kraus T, Heberlein A, Glahn A, Muschler MA, Bleich S, Kornhuber J, Frieling H. DNA methylation of the LEP gene is associated with craving during alcohol withdrawal. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51C:371-377
- Holl AK, Grohmann R, Letmaier M, Painold A, Mörkl S, Toto S, Kasper S. Pharmacotherapy of anxiety disorders in German-speaking countries: current status and changes between 1994 and 2011. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265(3):199-208
- Kahl K, Reuther M, Sühs KW. Major Depression bahnt den Weg zu kardiometabolischen Erkrankungen. *Ärztliches Journal Reise & Medizin* 2014;38(7):42-43
- Kahl KG, Hueper K, Schweiger U, Gutberlet M, Detlef AM, Weiss C, von Bohlen A, Pul R, Litchinghagen R, Wacker F, Hartung D. Pericardial, intra-abdominal, and subcutaneous adipose tissue in patients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(2):137-143
- Kahl KG, Winter L. Stress, Burnout-Syndrom, Depression: Wann macht Arbeit krank, und wann nicht? *Nervenheilkunde* 2014;33(10):699-703
- Kleimann A, Kotsiari A, Sperling W, Gröschl M, Heberlein A, Kahl KG, Hillemacher T, Bleich S, Kornhuber J, Frieling H. BDNF serum levels and promoter methylation of BDNF exon I, IV and VI in depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *J Neural Transm* 2014;DOI: 10.1007/s00702-014-1336-6
- Kleimann A, Toto S, Eberlein CK, Kielstein JT, Bleich S, Frieling H, Sieberer M. Psychiatric symptoms in patients with Shiga toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome. *PLoS One* 2014;9(7):e101839
- Loh A, Baier D, Donath C, Bleich S, Hillemacher T, Graessel E. Binge drinking and experiences of victimization among adolescents: findings of a nationwide representative study in Germany. *J Public Health* 2014;22(6):489-496
- Maksimovic S, Ziegenbein M, Graef-Calliess IT, Machleidt W, Sieberer M. Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Depressivität bei Migranten der ersten und zweiten Generation: Ergebnisse einer Querschnittsuntersuchung an Beschäftigten einer Universitätsklinik. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2014;82(10):579-585
- Mennecke A, Gossler A, Hammen T, Dörfler A, Stadlbauer A, Rösch J, Kornhuber J, Bleich S, Dölken M, Thürauf N. Physiological effects of cigarette smoking in the limbic system revealed by 3 tesla magnetic resonance spectroscopy. *J Neural Transm* 2014;121(10):1211-1219
- Müller S, Gather J, Jakovljevic AK, Heberlein A. Folter in der Psychiatrie? *Ethik in der Medizin* 2014;26(4):339-347
- Müller-Vahl KR, Grossekreutz J, Prell T, Kaufmann J, Bodammer N, Peschel T. Tics are caused by alterations in prefrontal areas, thalamus and putamen, while changes in the cingulate gyrus reflect secondary compensatory mechanisms. *BMC Neurosci* 2014;15:6-2202-15-6

Müller-Vahl KR, Riemann L, Bokemeyer S. Tourette patients' misbelief of a tic rebound is due to overall difficulties in reliable tic rating. *J Psychosom Res* 2014;76(6):472-476

Müller-Vahl KR, Riemann L, Krämer H, Münchau A. Can tics be performed convincingly by an actor? *Behav Neurol* 2014;2014:893859

Nassab MH, Rhein M, Heese P, Glahn A, Frieling H, Linnebank M, Bleich S, Kornhuber J, Heberlein A, Grallert H, Peters A, Rawal R, Strauch K, Hillemecher T. No association between the ALDH2 promoter polymorphism rs886205, alcohol dependence, and risky alcohol consumption in a German population. *Psychiatr Genet* 2015;25(1):41-42

Paschou P, Yu D, Gerber G, Evans P, Tsetos F, Davis LK, Karagiannidis I, Chaponis J, Gamazon E, Mueller-Vahl K, Stuhmann M, Schloegelhofer M, Stamenkovic M, Hebebrand J, Noethen M, Nagy P, Barta C, Tarnok Z, Rizzo R, Depienne C, Worbe Y, Hartmann A, Cath DC, Budman CL, Sandor P, Barr C, Wolanczyk T, Singer H, Chou IC, Grados M, Posthuma D, Rouleau GA, Aschauer H, Freimer NB, Pauls DL, Cox NJ, Mathews CA, Scharf JM. Genetic association signal near NTN4 in Tourette syndrome. *Ann Neurol* 2014;76(2):310-315

Roessner V, Ludolph AG, Müller-Vahl K, Neuner I, Rothenberger A, Woitecki K, Münchau A. DSM-5 Kommentar: Tourette Syndrom und andere Tic-Störungen im DSM-5. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2014;42(2):129-134

Roy M. Aktuelle Studien zur ADHS. *Neurologe und Psychiater* 2014;15(6):26-27

Rudolf S, Greggersen W, Kahl KG, Hüppe M, Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. *Psychiatry Res* 2014;217(1-2):34-38

Sänger J, Bechtold L, Schoofs D, Blaszkewicz M, Wascher E. The influence of acute stress on attention mechanisms and its electrophysiological correlates. *Front Behav Neurosci* 2014;8:353

Seidler KP. Fragen stellen und beobachten: Forschungsergebnisse zur Konzentrativen Bewegungstherapie. *European Psychotherapy* 2014;11:82-100

Sinke C, Neufeld J, Wiswede D, Emrich HM, Bleich S, Münte TF, Szyck GR. N1 enhancement in synesthesia during visual and audio-visual perception in semantic cross-modal conflict situations: an ERP study. *Front Hum Neurosci* 2014;8:21

Spindelegger C, Papageorgiou K, Grohmann R, Engel RR, Greil W, Konstantinidis A, Agelink MW, Bleich S, Ruether E, Toto S, Kasper S. Cardiovascular adverse reactions during antidepressant treatment: A drug surveillance report of German-speaking countries between 1993 and 2010. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;

Sudhaus S, Held S, Schoofs D, Bültmann J, Dück I, Wolf OT, Hasenbring MI. Associations between fear-avoidance and endurance responses to pain and salivary cortisol in the context of experimental pain induction. *Psychoneuroendocrinology* 2014;52C:195-199

Szyck Gregor R, Kahl Kai G, Bleich Stefan. Gruppenpsychotherapie des pathologischen Spielens. *PSYCH up2date* 2014;8(3):145-156

Theilmann W, Loscher W, Socala K, Frieling H, Bleich S, Brandt C. A new method to model electroconvulsive therapy in rats with increased construct validity and enhanced translational value. *J Psychiatr Res* 2014;53:94-98

Zedler M. Das A ist rot: Von vermischten Sinnen. Eine kleine Übersicht zur Synästhesie. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2014;13(4):136-140

### Buchbeiträge, Monografien

Blanke U, Kirschnick-Tänzer S, Türk A, Schlieckau L. Psychiatriepolitische Engagement, Marktteilhabe und Qualitätssicherung. In: Sozialpsychiatrischer Dienst der Region Hannover als Geschäftsführung des Sozialpsychiatrischen Verbundes [Hrsg.]: „Vorwärts nach weit“: 15 Jahre Sozialpsychiatrischer Verbund in der Region Hannover; Sozialpsychiatrischer Plan 2013/2014. Hannover: Region Hannover, 2014. S. 6-15 (Sozialpsychiatrische Schriften; Bd. 5)

Elgeti H. Vorbeugung und Bewältigung von gewaltförmiger Eskalation in der Gemeindepsychiatrie. In: Fais J [Hrsg.]: Schattentwelt - Vom Umgang mit Gewalt im psychiatrischen Arbeitsfeld. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. S. 34-44

Emrich HM. Longing in film: emotions in images. In: Gaafar R, Schultze M [Hrsg.]: Technology and Desire the transgressive Art of moving images. Bristol [u.a.]: Intellect, 2014. S. 297-305

Emrich HM. Trauma and fiction - trauma and concreteness in film: represented in the fotofilm fiasco (2010). In: Elm M, Kabalek K, Kühne JB [Hrsg.]: The horrors of trauma in cinema: violence void visualization. 1. Publ. Newcastle upon Tyne: Cambridge Scholars Publ., 2014. S. 177-191

Müller-Vahl Kirsten. Tourette-Syndrom und andere Tic-Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2014.

Thiering M, Debus S, Posner R. Die Neo-Whorfian Theorie: das Wiedererstarken des linguistischen Relativitätsprinzips. Tübingen: Stauffenburg, 2014. (Zeitschrift für Semiotik)

### Herausgeberschaften

Siefkes M [Hrsg.]: Neue Methoden der Diskursanalyse. Tübingen: Stauffenburg, 2014. S. 234 - 557 (Zeitschrift für Semiotik; 35.2013,3/4)

Thiering M, Debus S, Posner R [Hrsg.]: Die Neo-Whorfian Theorie: das Wiedererstarken des linguistischen Relativitätsprinzips. Tübingen: Stauffenburg, 2014. 230 S. (Zeitschrift für Semiotik)

### Abstracts

2014 wurden 30 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Ersöz, Burcu (Dr. med.): Depressivität bei Migranten erster und zweiter Generation Ergebnisse einer Querschnittuntersuchung.

Evangelidou, Evdokia (Dr. med.): Eisenmangel und Kognition: Einzelpotentialanalyse mittels ereigniskorrelierter Hirmpotentiale und neuropsychologischen Untersuchungen zum Einfluss intravenöser

Eisensubstitution auf Gedächtnis und Aufmerksamkeit älterer Patienten mit latentem Eisenmangel.

Hartung, Theresa (Dr. med.): Diametrically opposite methylome-transcriptome relationships in high- and low-CpG promoter genes in postmitotic neural rat tissue.

Karul, Murat (Dr. med.): Neurophysiologie der Willensfreiheit. Eine Übersicht der empirischen Experimente.

Könitz, Aileen (Dr. med.): Suizid und Suizidalität im Film.

Paasch, Gesine (Dr. med.): Selbstheilungskräfte eine Literaturübersicht.

Schweizer, Stephanie (Dr. med.): Diagnostik Dissoziativer Störungen Kurzfassung des MID-d.

Schwerdtfeger, Jan (Dr. med.): Neuroendokrine und kardiovaskuläre Effekte des pathologischen Glückspiels.

Ungerer, Jörn Christian (Dr. rer. biol. hum.): Stressbezogene Tätigkeitsanalyse und Evaluation prädiktiver Faktoren zur Belastbarkeit bei ressourcenstarken Soldaten der Bundeswehr.

Wehe, Judith (Dr. med.): Voxelbasierte multimodale Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit.

### Stipendium

Glahn, Alexander (Dr. med.): Reisestipendium für den Kongress der "Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie" (DGBP).

### Wissenschaftspreise

Heberlein, Annemarie (PD Dr. med.): ESBRA-Nordmann-Award für Forschung im Gebiet der Alkoholabhängigkeit.

Kleimann, Alexandra: ECNP Travel Award for the 27th ECNP Congress 2014, Berlin, Germany für die Arbeit: "Effects of electroconvulsive stimulation on p11 promoter methylation in humans and rats" (Kleimann A, Theilmann W, Brandt C, Rhein M, Kotsiari A, Sperling W, Gröschl M, Kornhuber J, Löscher W, Bleich S, Frieeling H).

### Auszeichnungen

Toto, Sermin (Dr. med.): Young Teacher Award für das 4. Studienjahr

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards von "Alcohol & Alcoholism", "Addiction Biology", "Sucht", u.a.; Vorstand der Annika-Liese-Stiftung, Vorstand der Deutschen Suchtstiftung, Präsident des Instituts für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) e.V., Präsident der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) e. V.

Debus, Stephan (PD Dr. rer.biol.hum.): Herausgeber der Zeitschrift für Semiotik, Beirat in der Deutschen Gesellschaft für Semiotik (DGS) für die Sektion Semiotik und Soziale Psychiatrie.

Frieeling, Helge (Prof. Dr.): Mitglied des Editorial Boards von Datasets International; Mitglied im Editorial Board von Disease Markers; Mitglied im Editorial Board von International Journal of Eating Disorders; Vorstandsmitglied der DACH-Liga Homocystein e.V.

Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards von "European Addiction Research", "The Open Addiction Journal", "Frontiers in Addictive Disorders", u. a. Vorstandsmitglied im Norddeutschen Suchtforschungsverbund (NSF) e. V.

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., Editorial Board-Mitglied von „Behavioral Neurology“.

Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr. phil.): Mitglied des Fachbeirats der Zeitschrift "PERSON. Internationale Zeitschrift für Personenzentrierte und Experienzielle Psychotherapie und Beratung".

Zedler, Markus (Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards von "Artecittá Synesthesia Journal, Revista Internacional de Investigati6n en Sinestesia".

## Arbeitsbereich Klinische Psychologie und Sexualmedizin 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](http://www.mh-hannover.de/klinische_psychologie.html)

■ Keywords: Sexualmedizin, Klinische Psychologie, Neuropsychologie, affektive Neurowissenschaften

### Forschungsprofil

In der Forschung liegen die Schwerpunkte des Arbeitsbereichs Klinische Psychologie und Sexualmedizin vor allem in den verschiedenen Bereichen der 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 ebenso auf psychologische und neurobiologische Grundlagenforschung, sowie auf ein breites Spektrum klinischer Fragestellungen gerichtet. 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 Internetpornografienutzung.

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 der gemeinsamen Arbeit 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 wird insbesondere auch die klinische Anwendbarkeit auf den Prüfstand gestellt, so z.B. in multizentrisch durchgeführten Studien zur Behandlung depressiver und anderer affektiver Störungen mit Botulinum-Toxin A.

### Forschungsprojekte

#### **Phänotypisierung pädothiler/hebepthiler Probanden des Präventionsprojekts „Dunkelfeld - Kein Täter werden“ (PPD) mittels der Operationalisierten Psychodynamischen Diagnostik 2 (OPD-2).**

##### **Gesamtziel des Vorhabens:**

Eine Schwierigkeit bisheriger Studien zur Pädophilie besteht in der Art der untersuchten Probanden, welche fast ausschließlich Männer aus dem Helfeld sind, also rechtskräftig verurteilte Sexualstraftäter, von denen Schätzungen zufolge nur 25 - 50% die Kriterien einer Pädophilie erfüllen. Fraglich ist hierbei, inwiefern die erzielten Ergebnisse auf die Gesamtpopulation Pädophiler zu übertragen sind. Die wenigen Studien, welche sich an den diagnostischen Leitlinien der Pädophilie orientieren, beschreiben beispielsweise pädothile Probanden in Hinblick auf mögliche Risikofaktoren für einen (wiederholten) Kindesmissbrauch. Um eine effiziente Behandlung zu gewährleisten, ist es jedoch notwendig,

einen Eindruck von den allgemeinen psychischen Funktionen und Ressourcen der Betroffenen zu bekommen. Die bisherigen Studien liefern aber kein Bild von dem generellen psychischen Erleben und /oder Funktionsniveau der Probanden (psychische Struktur). Gerade diese Aspekte können dabei wichtige Anhaltspunkte für Interventionen im Umgang mit dieser Störung liefern, besonders da davon auszugehen ist, dass nicht das Vorliegen einer pädophilen Sexualpräferenz automatisch zu dissexuellem Verhalten führt. Es scheinen vielmehr spezifische psychologische Persönlichkeitsmerkmale, die mit sexuell delinquentem Verhalten assoziiert sind, wie z.B. Selbst- und Fremdwahrnehmung. Ziel der Studie ist es, die psychische Situation pädophiler/hebephiler Männer aus dem Dunkelfeld besser zu verstehen, um letztlich mit den gewonnenen Erkenntnissen bereits etablierte Therapiestrategien zu optimieren. Trotz bereits wirksamer Behandlungsansätze ist das Wissen darüber welche Faktoren mittel- und langfristig den Umgang mit einer Pädophilie/Hebephilie bestimmen noch lückenhaft - an diesem Punkt soll unsere Untersuchung neue Erkenntnisse bringen.

### **Wissenschaftliche Arbeitsziele des Vorhabens:**

Phänotypisierung pädophiler/hebephiler Männer aus dem Dunkelfeld: Die geplante Untersuchung soll ein umfassenderes Bild von der psychischen Situation pädophiler Männer aus dem Dunkelfeld, wie das Vorliegen komorbider psychischer Störungen und die Verfügbarkeit innerer psychischer Funktionen (z.B. Empathiefähigkeit), zeichnen und somit relevante Informationen für die Konzeption einer effizienten Therapie dieser Störung liefern. Eine besondere Relevanz in diesem Vorhaben hat der Einsatz der Operationalisierten Psychodynamischen Diagnostik (OPD-2), welche die operationalisierte Erfassung von essentiellen Variablen psychodynamischer Theorien (z.B. Übertragungsmuster) unter Berücksichtigung testdiagnostischer Gütekriterien ermöglicht.

Verbesserung der psychotherapeutischen Behandlung dieser Störungsbilder: Die im OPD-2 erfassten Dimensionen liefern hierbei wichtige Hinweise für die Planung einer Therapie und deren Evaluation. Weiterhin verweisen verschiedene Autoren auf die Notwendigkeit, in der Planung einer Therapie umfassend und differenziert auf die Störung und ggf. vorliegenden Komorbiditäten einzugehen und etwaige funktionale Zusammenhänge zwischen den Störungskomplexen zu identifizieren. Daher sollen in der vorliegenden Studie auch ggf. vorliegende komorbide psychiatrische Diagnosen erfasst und beschrieben werden, um so ein umfassenderes Bild von der psychischen Belastungssituation der Probanden zu erhalten.

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.), Jakob, Constanze (Dipl.-Psych.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration

## **Weitere Forschungsprojekte**

### **Neurobiologische Grundlagen von Pädophilie und sexuellen Missbrauchsverhalten gegen Kinder“ (NeMUP-Nord, BMBF)**

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Beier, Klaus (Prof. Dr. med. Dr.phil.), Charité Universitätsmedizin Berlin, Walter, Martin (PD Dr. med.), Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg, Schiffer, Boris (Dr. rer. nat. Dipl.-Psych.), LVR-Klinikum Essen, Ponseti, Jorge (PD Dr. phil. Dipl.-Psych.), Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Walter, Henrik (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Charité Universitätsmedizin Berlin; Förderung: BMBF

### **Präventionsprojekt zur Verhinderung sexuellen Kindesmissbrauchs im Dunkelfeld (Präventionsprojekt Dunkelfeld, PPD)**

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.), Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Präventionsnetzwerk „Dunkelfeld“ mit 9 weiteren Standorten; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration; Volkswagen Stiftung

**Model Driven Computation of Treatments for Infertility Related Endocrinological Diseases (PAEON): Entwicklung mathematischer Modelle des normalen und gestörten weiblichen Zyklus zur klinischen Anwendung bei Kinderwunschbehandlungen**

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.), Zhang, Yuanyuan (PD Dr. med.), Reinbold, Victoria (Dr. med.); Kooperationspartner: Tronci, Enrico, Universita' di Roma "La Sapienza", Egli, Marcel (PD Dr.), Eidgenössische Technische Hochschule Zürich, Leeners, Brigitte (Prof. Dr. med.), Universitätsspital Zürich, Röblitz, Susanna (Dr.), Zuse Institut Berlin, Schippert, Cordula (OA Dr. med.), Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: EU FP7

**The role of vitamin D and immune functions for cognition in a subtype affective disorder**

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.), Zhang, Yuanyuan (PD Dr. med.), Frieling, Helge (Prof. Dr. med.) Kahl, Kai (Prof. Dr. med.), Emrich, Hinderk M. (Prof. Dr. med. Dr. phil.).

**Neuronale und neurokognitive Dysfunktionen bei deviantem Sexualverhalten**

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schiffer, Boris (Dr. rer. nat. Dipl.-Psych.), LVR-Klinikum Essen; Förderung: DFG

**Clostridium botulinum Typ A Neurotoxinkomplex zur Behandlung von Depressionen: Mechanismen und Prädiktoren von Response**

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Asklepios Klinik Ochsenzoll, Hamburg; Förderung: Gottfried & Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung, Bern, Schweiz

**Clostridium botulinum Typ A Neurotoxinkomplex zur emotionalen Stabilisierung bei emotional instabiler Persönlichkeitsstörung: Mechanismen und klinische Wirksamkeit**

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Asklepios Klinik Ochsenzoll, Hamburg; Förderung: Asklepios Pro Research

**Entwicklung der H2-Agitationsskala - ein Instrument zur Erfassung von Agitation im Rahmen psychischer Erkrankungen**

■ Projektleitung: Jung, Stefanie (M.Sc.), Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wollmer, Axel (PD Dr. med.), Asklepios Klinik Ochsenzoll, Hamburg; Förderung: Gottfried & Julia Bangerter-Rhyner-Stiftung, Bern, Schweiz

**Exzessives sexuelles Verhalten (Sexsucht) und assoziierte psychische Faktoren und Persönlichkeitsakzentuierung bei Männern und Frauen**

■ Projektleitung: Philippsohn, Susanne (Dr. med.).

**Die „Abused-Abuser-Theorie“: Mediieren dysfunktionale Kognitionen den Zusammenhang zwischen erfahrenem Missbrauch und späterem sexuellen Übergriff?**

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.), Horoz, Sara (B.Sc.), Körner, Mandy (Dipl.-Psych.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration

**Determinanten der Verhaltenssteuerung pädosexueller Aktivität - eine Untersuchung der Risiko- und Schutzfaktoren**

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.), Krug, Diana (B.Sc.), Körner, Mandy (Dipl.-Psych.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration

**Prevention Project Dunkelfeld Hannover: Reduction of risk factors for pedophilic sexual offending**

■ Projektleitung: Hartmann, Uwe (Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.), Engel, Jannis; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration

**Originalpublikationen**

Behnia B, Heinrichs M, Bergmann W, Jung S, Germann J, Schedlowski M, Hartmann U, Krüger TH. Differential effects of intranasal oxytocin on sexual experiences and partner interactions in couples. *Horm Behav* 2014;65(3):308-318

Hartmann C, Hartmann U. Appetenzstörungen in der gynäkologischen Praxis. *Gynakologe* 2014;47(2):74-79

Hartmann U, Hanisch JU, Mattern A. The real-life perception of efficacy, attitude, satisfaction and safety of vardenafil therapy (REPEAT): a prospective, non-interventional, observational study. *Aging Male* 2014;17(2):117-124

Kotz SA, Dengler R, Wittfoth M. Valence-specific conflict moderation in the dorso-medial PFC and the caudate head in emotional speech. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015;10(2):165-171

Magid M, Reichenberg JS, Poth PE, Robertson HT, LaViolette AK, Krüger TH, Wollmer MA. Treatment of major depressive disorder using botulinum toxin A: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014;75(8):837-844

Mohnke S, Müller S, Amelung T, Krüger TH, Ponseti J, Schiffer B, Walter M, Beier KM, Walter H. Brain alterations in paedophilia: A critical review. *Prog Neurobiol* 2014;122C:1-23

Rustamov N, Rodriguez-Raecke R, Timm L, Agrawal D, Dressler D, Schrader C, Tacik P, Wegner F, Dengler R, Wittfoth M, Kopp B. Attention shifting in Parkinson's disease: An analysis of behavioral and cortical responses. *Neuropsychology* 2014;28(6):929-944

Timm L, Vuust P, Brattico E, Agrawal D, Debener S, Büchner A, Dengler R, Wittfoth M. Residual neural processing of musical sound features in adult cochlear implant users. *Front Hum Neurosci* 2014;8:181

Wollmer MA, Kalak N, Jung S, de Boer C, Magid M, Reichenberg J, Brand S, Holsboer Trachsler E, Krüger THC. Agitation predicts response of depression to botulinum toxin treatment in a randomized controlled trial. *Front Psychiatry* 2014;5:36

**Übersichtsarbeiten**

Wollmer MA, Jung S, Krüger THC. Ein neuer Wirkstoff gegen Depression? *NeuroTransmitter* 2014;25(3):36-41

**Buchbeiträge, Monografien**

Hartmann U. Hot Topic Psychosomatik mit Schwerpunkt Sexualmedizin. In: Braun V, Ell C, Gesenhues S, Martin S, Wetzler-Richter D [Hrsg.]: *Handbuch Allgemeinmedizin* 2014. Wiesbaden: med publico GmbH, 2014. S. 1-16

Hartmann U, Mörsen CP, Böning J, Berner M. Exzessives Sexualverhalten. In: Mann K [Hrsg.]: *Verhaltenssuchte: Grundlagen,*

*Diagnostik, Therapie, Prävention; mit 15 Tabellen.* Berlin {u.a.}: Springer, 2014. S. 69-96

Smith GL, Krüger THC, Wischka B. Sexual Violence. In: Kirana PS, Tripodi F, Reisman Y, Porst H [Hrsg.]: *The EFS and ESSM Syllabus of Clinical Sexology.* Amsterdam: Medix Publ., 2013. S. 1220-1239

Wollmer MA, Magid M, Krüger THC. Botulinum toxin treatment in depression. In: Bewley A, Reichenberg JS, Magid M, Taylor RE [Hrsg.]: *Practical psychodermatology.* Chichester, West Sussex, UK: John Wiley and Sons, Inc, 2014. S. 216-219

**Abstracts**

2014 wurden 2 Abstracts publiziert.

**Bachelor**

Horoz, Sara (B.Sc.): Die „Abused to Abuser“ Hypothese: Mediieren kognitive Verzerrungen den Zusammenhang zwischen erfahrener Missbrauch und späterem sexuellen Übergriff?

Krug, Diana (B.Sc.): Determinanten der Verhaltenssteuerung pädosexueller Aktivität - eine Untersuchung der Risiko- und Schutzfaktoren.

**Auszeichnungen**

Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.): EUROPEAN AWARD ON SEXUAL HEALTH - CASES THAT MATTER 2014, European Society for Sexual Medicine & European Federation of Sexology (ESSM/EFS) anlässlich der ESSM/EFS Jahrestagung in Istanbul, Türkei.

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Hartmann, Uwe (Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.): Fachgutachter für zahlreiche nationale und internationale wissenschaftliche Journals; Mitherausgeber der Zeitschrift „Blickpunkt der Mann“; Mitglied des Editorial Board des „International Journal of Transgenderism“.

Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.): Beiratsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft (DGSMTW); Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften und Drittmittelgeber.

Philippsohn, Susanne (Dr. med.): Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften.

Wittfoth, Matthias (Dr. rer. nat. Dipl.-Psych.): Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften.

Zhang, Yuanyuan (PD Dr. med.): Mitglied der Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN); Gutachter für *Neuroscience Letters*, *British Journal of Psychiatry*, *Bipolar Disorders*, *Behavioural Brain Research*, *Journal of Psychiatric Research*, *Psychiatry Research*.



## Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Martina de Zwaan

Tel.: 0511/532-6570 • E-Mail: [dezwaan.martina@mh-hannover.de](mailto:dezwaan.martina@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/psychosomatik.html](http://www.mh-hannover.de/psychosomatik.html)

■ Keywords: Psychosomatik, Psychotherapie, Essstörungen, Verhaltensmedizin, Adipositas

## Forschungsprofil

Zu den Forschungsschwerpunkten der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie zählen Essstörungen, Adipositas, Verhaltensmedizin und substanz-ungebundene Süchte.

Die Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie war an einer bedeutsamen multizentrischen Studie zur ambulanten Therapie der Binge-Eating-Störung, der in der Allgemeinbevölkerung häufigsten Essstörung, beteiligt. Die sogenannte INTERBED-Studie hat ambulante Internet-basierte angeleitete Selbsthilfe mit ambulanter individueller Einzel-Psychotherapie verglichen. Die Projektleitung lag bei der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der MHH. Die Behandlungen und 6- sowie 18-Monats-Katamnesen wurden 2014 abgeschlossen. Des Weiteren ist die Klinik Mitglied im Kompetenznetz Adipositas und führt in diesem Rahmen mehrere vom BMBF geförderte Projekte durch. Dazu gehört das Deutsche Gewichtskontrollregister (DGKR). Dieses Register hat zum Ziel, über Verlaufserhebungen psychosoziale Faktoren für eine Gewichtsstabilisierung nach erfolgreicher Gewichtsreduktion zu identifizieren. Darauf aufbauend sollen wirksame Interventionen zum Gewichtserhalt entwickelt werden. In einer anderen BMBF geförderten Studie wird die Interaktion zwischen kognitiven Funktionen, körperlicher Alltagsaktivität und Adipositas untersucht. Ein weiteres BMBF gefördertes Projekt widmet sich der Entwicklung eines neuartigen, spezifischen Fragebogens, der die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten vor und nach Adipositaschirurgie erfasst. Geplant ist der Einsatz dieses Selbsterhebungsinstrumentes bei der Evaluierung von Adipositasbehandlungen.

Im Bereich der Verhaltensmedizin wurden verschiedene multizentrische Projekte abgeschlossen, welche die Wirksamkeit neuer Psychotherapieverfahren zur Verbesserung der Krankheitsbewältigung sowie psychischer Komorbidität bei chronischen körperlichen Erkrankungen überprüft haben. Dazu gehört beispielsweise die DFG-geförderte Multicenterstudie zur Wirksamkeit gruppenpsychotherapeutischer Interventionen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung („A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease - SPIRR-CAD“). Weiterhin wurden Studien fortgesetzt, die den Einfluss frühkindlicher Erfahrungen auf das Immunsystem erforschen.

In den letzten drei Jahren wurde ein neuer Forschungsbereich aufgebaut, der sich mit substanz-ungebundenen Süchten beschäftigt. Im Fokus stehen dabei vor allem pathologisches Kaufverhalten (Kaufsucht) und exzessives, suchtähnliches Sporttreiben. Die laufenden Projekte haben zum Ziel, störungsspezifische Messinstrumente, Ätiologiemodelle und differentielle Behandlungskonzepte zu entwickeln.

Einen besonderen Erfolg stellt die Schaffung einer neuen W2-Professur mit Schwerpunkt Transplantationsmedizin und Psychoonkologie ab 2015 dar, welche im Rahmen des Professorinnenprogramms II erfolgte. Mit dieser Schwerpunktprofessur eröffnen sich neue Perspektiven sowohl für die psychosomatische Forschung als auch die Patientenversorgung in den Bereichen Transplantationsmedizin und Psychoonkologie.

## Forschungsprojekte

### Exekutivfunktionen und körperliche Aktivität bei Adipositas

Geringe körperliche Alltagsaktivität und eine vorrangig sitzende Lebensweise zählen zu den Ursachen der zunehmenden Prävalenz von Übergewicht und Adipositas. Mangelnde körperliche Aktivität und Adipositas sind bekanntermaßen

mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und Depressionen verbunden. In der Literatur finden sich zudem Hinweise auf kognitive Dysfunktionen bei Adipositas.

Körperliche Aktivität scheint einen positiven Effekt auf die kognitive Performanz zu haben, wobei sich bisherige Studien auf normalgewichtige Personen konzentrierten und nicht auf Menschen mit Adipositas. Fraglich ist, ob es einen Zusammenhang zwischen Adipositas, körperlicher Aktivität und kognitiven Funktionen gibt und ob eine signifikante Gewichtsreduktion sowohl mit einer Erhöhung der körperlichen Aktivität, als auch mit einer Verbesserung der kognitiven Funktionen einhergeht. Bislang hat sich nur eine amerikanische Pilotsstudie mit 31 präbariatrischen Patienten mit dieser Fragestellung befasst (Galioto et al., 2014) und keine Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und kognitiven Funktionen gefunden, was möglicherweise auf die zu geringe Stichprobengröße zurückzuführen ist.

### Ziele

Anhand von zwei Teilprojekten wird untersucht, wie körperliche Alltagsaktivität, kognitive Funktionen und Adipositas interagieren und ob eine signifikante Gewichtsreduktion durch Adipositaschirurgie sowohl mit einer Erhöhung der körperlichen Aktivität, als auch mit einer Verbesserung der kognitiven Performanz einhergeht. Im ersten Teilprojekt werden körperliche Aktivität und kognitive Funktionen im Querschnittsdesign bei extrem adipösen Patientinnen und Patienten, die eine Adipositaschirurgie anstreben, erhoben. Das zweite Teilprojekt erfasst diese Variablen im Querschnittsdesign bei Patientinnen und Patienten, die durch Adipositaschirurgie einen Übergewichtsverlust von mindestens 40% erreicht haben. Neben Gruppenvergleichen hinsichtlich der primären Endpunkte (körperliche Aktivität und kognitive Funktionen) soll der Einfluss potentiell konfundierender Variablen erfasst werden (z.B. somatische Komorbidität, Depression, Impulsivität, Bildungsstand).

### Methode

Für die Messung der körperlichen Aktivität werden Multisensorarmbänder des Typs SenseWear 2 Pro (Bodymedia, Pittsburgh, USA) eingesetzt, die neben accelerometrischen Daten zusätzlich die Haut- und Außentemperatur, den Hautwiderstand und die Wärmekonvektion erfassen und lokal speichern (Abb. 1). Letzteres ermöglicht eine Schätzung des Energieverbrauches. Die Messungen laufen kontinuierlich über 7 Tage, wobei das Gerät auch nachts getragen wird. Die Auswertung der Daten (Berechnung von Schrittzahl, Schlafdauer) erfolgt unter Verwendung des Interview Professional Softwarepaketes (Bodymedia, Version 5.1).

Am ersten Tag der Bewegungsmessung wird eine computerisierte neuropsychologische Testung vorgenommen, die den Iowa Gambling Task (Exekutivfunktionen, Entscheidungsverhalten) (Abb. 2), den Corsi Block-Tapping Test (räumlich-visuelles Merkfähigkeit) und die Wortlernliste (verbale Lern- und Merkfähigkeit) beinhaltet.

Zur Beantwortung weiterführender explorativer Fragestellungen werden Selbsterhebungsinstrumente zu Essverhalten, Depressivität, Impulsivität, Selbstkontrolle und Schmerzempfinden vorgegeben. Gewicht, Körpergröße und Taille-Hüft-Verhältnis werden gemessen. Angaben zur somatischen Komorbidität und zur Medikation werden den Krankenakten entnommen. Relevante soziodemographische Daten (z.B. Alter, Geschlecht, Anzahl Jahre Schulbildung, Berufstätigkeit, Muttersprache) werden anhand eines Screeningbogens (Selbstauskunft) ermittelt.

### Ergebnisse

2014 wurde die Datenerhebung für Teilprojekt 1 vollständig, und die für Teilprojekt 2 größtenteils abgeschlossen. Für Teilprojekt 1 konnten die Datensätze von 71 prä-bariatrischen Patientinnen und Patienten (77,5% Frauen; BMI MW = 46,9 kg/m<sup>2</sup>, SD = 6,0; Alter MW = 41,4 Jahre, SD = 11,9) ausgewertet werden. Die Stichprobe zeichnete sich erwartungsgemäß durch eine geringe körperliche Aktivität aus (31% vorrangig sitzende Tätigkeit; 26,8% niedrige körperliche Aktivität). Die mittlere Schrittzahl pro Tag betrug 7140 (SD = 3422). Korrelationsanalysen ergaben wider Erwarten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der körperlichen Aktivität und der kognitiven Performanz. Körperliche Aktivität war jedoch negativ mit dem Body Mass Index assoziiert, allerdings nicht mit Alter, somatischer Komorbidität oder Depressivität. Der Vergleich von Patientinnen und Patienten mit vs. ohne eine komorbide

Binge-Eating-Störung ergab keine Gruppenunterschiede hinsichtlich körperlicher Aktivität oder kognitiver Funktionen

### Diskussion

Entgegen der ursprünglichen Hypothese wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen körperlicher Alltagsaktivität und kognitiver Performanz bei Patientinnen und Patienten mit extremer Adipositas gefunden. Die Ergebnisse bestätigen die einer wesentlich kleineren amerikanischen Pilotuntersuchung. Neben der relativ großen Stichprobengröße stellen die objektiven Messmethoden für die Endpunktvariablen wesentliche Stärken der Studie dar. Der Fokus auf extreme Adipositas und auf Patientinnen und Patienten vor Adipositaschirurgie könnte hingegen eine Limitierung darstellen, da ein Deckeneffekt nicht ausgeschlossen werden kann. Zukünftige Studien sollten daher ein breiteres BMI-Spektrum berücksichtigen. Die für Sommer 2015 zu erwartende Datenauswertung aus Teilprojekt 2 (post-Adipositaschirurgie) wird zeigen, ob sich die Ergebnisse der prä-bariatrischen von denen der post-bariatrischen Gruppe unterscheiden.



Abb. 1: Accelerometer

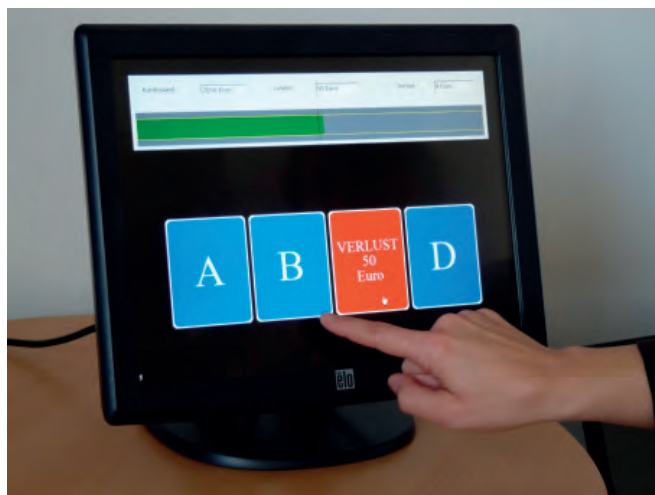


Abb. 2: Iowa Gambling Task zur Messung von Exekutivfunktionen (Entscheidungsverhalten)

## Literatur

Galioto R, King WC, Bond DS, Spitznagel MB, Strain G, Devlin M, et al. Physical activity and cognitive function in bariatric surgery candidates. *Int J Neurosci* 2014;124(12):912-918

■ Projektleitung: Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.); Kooperationspartner: Marschollek, Michael (Prof. Dr. med. Dr. ing.), Schulze, Mareike, Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik, MHH; Köhler, Hinrich (Dr. med.), Chirurgische Klinik, Herzogin-Elisabeth-Hospital Braunschweig; Förderung: BMBF

## Weitere Forschungsprojekte

### Forschungsverbund zur Psychotherapie der Essstörungen (EDNET)

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Universitäten Tübingen, Heidelberg, Freiburg, Erlangen-Nürnberg, Leipzig, Aachen, Dresden; Klinik Roseneck, Prien/Chiemsee; Förderung: BMBF

### Ambulante internet-basierte angeleitete Selbsthilfe versus ambulante Einzeltherapie in der Behandlung übergewichtiger und adipöser Patientinnen und Patienten mit Binge-Eating-Störung (INTERBED)

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Hilbert, Anja (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsklinik Leipzig; Kooperationspartner: Universitäten Tübingen, Heidelberg, Freiburg, Fribourg/CH, Erlangen-Nürnberg, Bochum, Leipzig, Hannover; Förderung: BMBF

### Kompetenznetz Adipositas, das Deutsche Gewichtskontrollregister (DGKR)

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie der MHH; Förderung: BMBF

### Kompetenznetz Adipositas, Entwicklung eines Lebensqualitätsfragebogens für Patienten vor und nach Adipositaschirurgie

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Selle, Janine (M.Sc. Psych.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH; Förderung: BMBF

### A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease (SPIRR-CAD)

■ Projektleitung: Herrmann-Lingen, Christoph (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen; Albus, Christian (PD Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Universitätsklinik Köln; de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Reichert, Cornelia (Dr. rer. nat.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Universitäten Heidelberg, Berlin und Freiburg, Universitätsmedizin Mainz, TU München und Dresden, Städtisches Klinikum Nürnberg; Förderung: DFG

### Kompetenznetz Adipositas, Exekutivfunktionen und körperliche Aktivität bei Adipositas (EXEF-KA)

■ Projektleitung: Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.), Bartsch, Merle (M. Sc. Psych.), Langenberg, Svenja, StrucMed Doktorandin, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Marschollek, Michael (Prof. Dr. med. Dr. ing.), Schulze, Mareike, Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik, MHH; Köhler, Hinrich (Dr. med.), Chirurgische Klinik, Herzogin-Elisabeth-Hospital Braunschweig; Förderung: BMBF

### Entwicklung von Screening-geeigneten Fragebögen (HSRI, HaReF, MiBS) zur Therapieplanung

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr. rer. nat.), Jasper, Stefanie (Dr. rer. biol. hum.), de Zwaan, Martina (Prof. Dr.

med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Sack, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, TU München; Schmid-Ott, Gerhard (Prof. Dr. med.), Abteilung Psychosomatik der Berolina Klinik, Löhne bei Bad Oeynhausen

### **Psychosoziale Aspekte und „Behavioral Addiction“ bei Patientinnen und Patienten vor und nach Adipositaschirurgie**

■ Projektleitung: Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.), de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Georgiadou, Ekaterini (Dipl.-Psych.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Engeli, Stefan (PD Dr. med.), Institut für Klinische Pharmakologie, MHH; Wilhelm, Julia (PD Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, MHH; Hilbert, Anja (Prof. Dr. rer. nat.), Universitätsmedizin Leipzig; Köhler, Hinrich (Dr. med.), Chirurgische Klinik, Herzogin-Elisabeth-Hospital Braunschweig; Mall, Julian (PD Dr. med.), KRH Klinikum Nordstadt; Flade-Kuthe, Ricarda (Dr. med.), Wunder, Ruth (Dr. med.), DRK-Krankenhaus Clementinenhaus

### **Pathologisches Kaufen/Kaufsucht: Prävalenz, zwanghaftes Horten, Temperamentsvariablen, Komorbidität mit anderen Verhaltenssuchten und Entwicklung eines störungsspezifischen Selbsterhebungsinstruments**

■ Projektleitung: Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.), Möllenkamp, Maike (Dr. rer. biol. hum.), Zander, Heike (Dipl.-Psych.), Voth, Eva, StrucMed Doktorandin, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Hillemaier, Thomas (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, MHH; Brand, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Duisburg-Essen; Claes, Laurence (Prof. Dr. phil.), KU Leuven, Belgien

### **Biographische psychosoziale Belastungen und Ressourcen bei Patientinnen und Patienten mit Rheumatoider Arthritis, Sjögren-Syndrom oder Multipler Sklerose**

■ Projektleitung: Stephan, Michael (Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Jablonka, Alexandra (Dr. med.), Klinik für Rheumatologie und Immunologie, MHH; Skripuletz, Thomas (Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH

### **Lebensqualität nach schweren Brandverletzungen**

■ Projektleitung: Jasper, Stefanie (Dr. rer. biol. hum.), de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Vogt, Peter (Prof. Dr. med.), Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH

#### **Originalpublikationen**

Behrens K, Del Pozo MA, Grosshennig A, Sieberer M, Graef-Callies IT. How much orientation towards the host culture is healthy? Acculturation style as risk enhancement for depressive symptoms in immigrants. *Int J Soc Psychiatry* 2014;DOI: 10.1177/0020764014560356

Berger N, Müller A, Brähler E, Philipsen A, de Zwaan M. Association of symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder with symptoms of excessive exercising in an adult general population sample. *BMC Psychiatry* 2014;14(1):250

Boraska V, Franklin CS, Floyd JA, Thornton LM, Huckins LM, Southam L, Rayner NW, Tachmazidou I, Klump KL, Treasure J, Lewis CM, Schmidt U, Tozzi F, Kiezebrink K, Hebebrand J, Gorwood P, Adan RA, Kas MJ, Favaro A, Santonastaso P, Fernandez-Aranda F, Gratacos M, Rybakowski F, Dmitrak-Weglarz M, Kaprio J, Keski-Rahkonen A, Raevuori A, Van Furth EF, Slof-Op 't Landt MC,

Hudson JI, Reichborn-Kjennerud T, Knudsen GP, Monteleone P, Kaplan AS, Karwautz A, Hakonarson H, Berrettini WH, Guo Y, Li D, Schork NJ, Komaki G, Ando T, Inoko H, Esko T, Fischer K, Mannik K, Metspalu A, Baker JH, Cone RD, Dackor J, DeSocio JE, Hilliard CE, O'Toole JK, Pantel J, Szatkiewicz JP, Taico C, Zerwas S, Trace SE, Davis OS, Helder S, Bühren K, Burghardt R, de Zwaan M, Egberts K, Ehrlich S, Herpertz-Dahlmann B, Herzog W, Imgart H, Scherag A, Scherag S, Zipfel S, Boni C, Ramoz N, Versini A, Brandys MK, Danner UN, de Kovel C, Hendriks J, Koeleman BP, Ophoff RA, Strengman E, van Elburg AA, Bruson A, Clementi M, Degortes D, Forzan M, Tenconi E, Docampo E, Escaramis G, Jimenez-Murcia S, Lissowska J, Rajewski A, Szeszenia-Dabrowska N, Slopian A, Hauser J, Karhunen L, Meulenbelt I, Slagboom PE, Tortorella A, Maj M, Dedoussis G, Dikeos D, Gonidakis F, Tziouvas K, Tsitsika A, Papezova H, Slachtova L, Martaskova D, Kennedy JL, Levitan RD, Yilmaz Z, Huemer J, Koubek D, Merl E, Wagner G, Lichtenstein P,

- Breen G, Cohen-Woods S, Farmer A, McGuffin P, Cichon S, Giegling I, Herms S, Rujescu D, Schreiber S, Wichmann HE, Dina C, Sladek R, Gambaro G, Soranzo N, Julia A, Marsal S, Rabionet R, Gaborieau V, Dick DM, Palotie A, Ripatti S, Widen E, Andreassen OA, Espeseth T, Lundervold A, Reinvang I, Steen VM, Le Hellard S, Mattingsdal M, Ntalla I, Bencko V, Foretova L, Janout V, Navratilova M, Gallinger S, Pinto D, Scherer SW, Aschauer H, Carlberg L, Schosser A, Alfredsson L, Ding B, Klareskog L, Padyukov L, Courtet P, Guillaume S, Jaussent I, Finan C, Kalsi G, Roberts M, Logan DW, Peltonen L, Ritchie GR, Barret JC, Wellcome Trust Case Control Consortium 3, Estivill X, Hinney A, Sullivan PF, Collier DA, Zeggini E, Bulik CM. A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2014;19(10):1085-1094
- Brauhardt A, de Zwaan M, Herpertz S, Zipfel S, Svaldi J, Friederich HC, Hilbert A. Therapist adherence in individual cognitive-behavioral therapy for binge-eating disorder: assessment, course, and predictors. *Behav Res Ther* 2014;61:55-60
- Brauhardt A, de Zwaan M, Hilbert A. Der psychotherapeutische Prozess in der Behandlung von Essanfällen. *ZPPP* 2014;62(1):9-17
- Brauhardt A, de Zwaan M, Hilbert A. The therapeutic process in psychological treatments for eating disorders: a systematic review. *Int J Eat Disord* 2014;47(6):565-584
- Brockmeyer T, Friederich HC, Jäger B, Schwab M, Herzog W, de Zwaan M. Essbegleitung für Patienten mit Essstörungen: Eine Umfrage zur Versorgungspraxis an deutschen Essstörungenzentren. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1389960
- Burgmer R, Legenbauer T, Müller A, de Zwaan M, Fischer C, Herpertz S. Psychological outcome 4 years after restrictive bariatric surgery. *Obes Surg* 2014;24(10):1670-1678
- de Zwaan M, Georgiadou E, Stroh CE, Teufel M, Köhler H, Tengler M, Müller A. Body image and quality of life in patients with and without body contouring surgery following bariatric surgery: a comparison of pre- and post-surgery groups. *Front Psychol* 2014;5:1310
- de Zwaan M, Müller A. Adipositas: State of the art. *Verhaltenstherapie* 2014;24(2):93-99
- de Zwaan M, Müller A, Allison KC, Brähler E, Hilbert A. Prevalence and correlates of night eating in the German general population. *PLoS One* 2014;9(5):e97667
- Del Pozo MA, Behrens K, Schulz W, Graef-Calliess IT. Akkulturationsstile und Depressivität von Migranten. *Nervenheilkunde* 2014;33(6):419-426
- Fischer MJ, Stephan M, Kielstein H, Rahne H, Nugraha B, Gutenbrunner C, Ro JY, Svensson P. Functions of the Temporomandibular System in Extracranial Chronic Pain Conditions: Modulatory Effects on Nociceptive Behavior in an Animal Model. *J Manipulative Physiol Ther* 2014;37(7):485-493
- Georgiadou E, Gruner-Labitzke K, Köhler H, de Zwaan M, Müller A. Cognitive function and nonfood-related impulsivity in post-bariatric surgery patients. *Front Psychol* 2014;5(1502):
- Groß G, Giel KE, Wild B, Teufel M, Friederich HC, de Zwaan M, Herzog W, Zipfel S, ANTOP-Study group. Patientensicht einer ambulanten Verhaltenstherapie bei Anorexia nervosa am Beispiel der ANTOP-Studie. *ZPPP* 2014;62(1):27-34
- Gross JL, Stemmler M, Erim Y, de Zwaan M. Ressourcenaktivierung und Therapieerfolg in der (teil)stationären Psychosomatik. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1389958
- Huckins LM, Boraska V, Franklin CS, Floyd JA, Southam L, GCAN, WTCCC3, Sullivan PF, Bulik CM, Collier DA, Tyler-Smith C, Zeggini E, Tachmazidou I, GCAN, WTCCC3. Using ancestry-informative markers to identify fine structure across 15 populations of European origin. *Eur J Hum Genet* 2014;22(10):1190-1200
- Hupa KL, Schmiel A, Pabst R, Von Hörsten S, Stephan M. Maternal deprivation decelerates postnatal morphological lung development of F344 rats. *Anat Rec (Hoboken)* 2014;297(2):317-326
- Kittner JM, Brokamp F, Thomaidis T, Schmidt RE, Wiltink J, Galle PR, Jäger B. Disclosure and Experienced Social Support are not Related to Anxiety or Depression in a German HIV Patient Cohort. *Infect Chemother* 2014;46(2):77-83
- Larisch A, Neeb C, de Zwaan M, Pabst C, Tiede H, Ghofrani A, Olsson K, Hoepfer M, Kruse J. Psychische Belastung und Psychosomatischer Behandlungswunsch von Patienten mit Pulmonaler Hypertonie. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2014;64(9-10):384-389
- Meule A, Allison KC, Brähler E, de Zwaan M. The association between night eating and body mass depends on age. *Eat Behav* 2014;15(4):683-685
- Möllenkamp M, de Zwaan M, Müller A. Hoarding with and without Excessive Buying: Results of a Pilot Study. *Psychopathology* 2015;48(1):56-59
- Müller A, Claes L, Georgiadou E, Möllenkamp M, Voth EM, Faber RJ, Mitchell JE, de Zwaan M. Is compulsive buying related to materialism, depression or temperament? Findings from a sample of treatment-seeking patients with CB. *Psychiatry Res* 2014;216(1):103-107
- Müller A, Claes L, Wilderjans TF, de Zwaan M. Temperament subtypes in treatment seeking obese individuals: a latent profile analysis. *Eur Eat Disord Rev* 2014;22(4):260-266
- Müller A, Cook B, Zander H, Herberg A, Müller V, de Zwaan M. Does the German version of the Exercise Dependence Scale measure exercise dependence? *Psychol Sport Exerc* 2014;15(3):288-292
- Schmiel A, Grützner D, Hoffmann T, von Hörsten S, Stephan M. DPP4 inhibitors increase differentially the expression of surfactant proteins in Fischer 344 rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2014;212(3):248-261
- Tasic T, Stephan M, von Hörsten S, Pabst R, Schmiel A. Differential OVA-induced pulmonary inflammation and unspecific reaction in Dark Agouti (DA) rats contingent on CD26/DPPIV deficiency. *Immunobiology* 2014;219(11):888-900
- Voth EM, Claes L, Georgiadou E, Selle J, Trotzke P, Brand M, de Zwaan M, Müller A. Reactive and regulative temperament in pa-

tients with compulsive buying and non-clinical controls measured by self-report and performance-based tasks. *Compr Psychiatry* 2014;55(7):1505-1512

Wenzel GI, Sarnes P, Warnecke A, Stöver T, Jäger B, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T. Non-penetrating round window electrode stimulation for tinnitus therapy followed by cochlear implantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;DOI: 10.1007/s00405-014-3413-8

Wiegand S, Keller K, Lob-Corzilius T, Pott W, Reinehr T, Röbl M, Stachow R, Tuschy S, Weidanz I, Widhalm K, de Zwaan M, Holl RW. Predicting Weight Loss and Maintenance in Overweight/Obese Pediatric Patients. *Horm Res Paediatr* 2014;82(6):380-387

### Übersichtsarbeiten

de Zwaan M, Hilbert A. Entstehung und Persistenz einer Adipositas. *CardioVasc* 2014;14(3):28-33

de Zwaan M, Müller A. Therapie der Adipositas. *PSYCH up2date* 2014;8(3):173-184

de Zwaan M, Hilbert A. Entstehung und Persistenz einer Adipositas: Langfristig erfolgreich behandeln. *CME* 2014;(11)16-17

Holthausen-Markou S, Steiner P. Psychische Aspekte im Zusammenhang mit tumorgenetischer Beratung. *PSYCH up2date* 2014;8(4):225-240

Keller Monika, Holthausen-Markou Sophia. Schwangerschaft und Krebserkrankung - Teil 2. Psychosoziale Betreuung von schwangeren Krebspatientinnen. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74(1):33-37

Müller A. Pathologisches Kaufen - eine psychische Erkrankung? *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* 2014;9(3):269-271

Müller A, Mitchell JE. Internet shopping from a psychiatric perspective. *Psychiatric annals* 2014;44(8):384-387

Stephan M, Karst M, Bernateck M. Medikamentöse Behandlungsstrategien bei chronischen Schmerzen. *PSYCH up2date* 2014;4(2):37-48

Te Wildt BT, Wölfling K, Müller A. Nicht substanzgebundene Abhängigkeit - Verhaltenssuchte. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2014;64(3-4):151-160

### Buchbeiträge, Monografien

de Zwaan M, Mitchell JE. Eating disorders and eating behavior pre- and post-bariatric surgery. In: Still C, Sarwer DB, Blankenship J [Hrsg.]: *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery* : Volume 2: Integrated Health. New York, NY [u.a.]: Springer, 2014. S. 25-32

Frost R, Müller A. Acquisition of possessions in hoarding disorder. In: Frost RO [Hrsg.]: *The Oxford handbook of hoarding and acquiring*. Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press, 2014. S. 86-99

Karwautz A, de Zwaan M. Essstörungen (ICD-10: F50). In: Kasper S, Volz HP, Blanz B [Hrsg.]: *Psychiatrie und Psychotherapie compact das gesamte Facharztwissen*. 3. überarb Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2014. S. 195-207

Liedtke R, Reimer I, Lempa W, Jäger B. Die Frau mit dem Traumgewicht. In: Freyberger H, Dilling H, Albus M [Hrsg.]: *Fallbuch Psychiatrie Kasuistiken zum Kapitel V(F) der ICD-10*. 2., überarb. und erw. Aufl. Bern: Huber, 2014. S. 127-134

Mitchell JE, de Zwaan M. Psychopathology and bariatric surgery. In: Still C, Sarwer DB, Blankenship J [Hrsg.]: *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery* : Volume 2: Integrated Health. New York, NY [u.a.]: Springer, 2014. S. 11-18

Mitchell JE, Müller A, Meaney G, Sondag C. Bariatric surgery and substance use disorders, eating disorders and other impulse control disorders. In: Brewerton TD [Hrsg.]: *Eating disorders, addictions and substance use disorders research, clinical and treatment perspectives*. Heidelberg [u.a.]: Springer, 2014. S. 163-176

Müller A, Böning J, de Zwaan M. Pathologisches Kaufen. In: Mann K [Hrsg.]: *Verhaltenssuchte: Grundlagen, Diagnostik, Therapie, Prävention*. Berlin [u.a.]: Springer, 2014. S. 59-68

Müller A, de Zwaan M. Exzessives Sporttreiben. In: Brähler E [Hrsg.]: *Lexikon der modernen Krankheiten*. Berlin: MWV Med. Wiss. Verl.-Ges, 2015. S. 147-150

Müller A, de Zwaan M. Pathologisches Kaufen. In: Brähler E [Hrsg.]: *Lexikon der modernen Krankheiten*. Berlin: MWV Med. Wiss. Verl.-Ges, 2015. S. 355-359

Müller A, Mitchell JE. Compulsive buying: relationship to eating disorders, substance use disorders and other impulse control disorders. In: Brewerton TD [Hrsg.]: *Eating disorders, addictions and substance use disorders research, clinical and treatment perspectives*. Heidelberg [u.a.]: Springer, 2014. S. 429-438

Müller A, Voth EM. Suchtartig Kaufverhalten. In: Bilke-Hentsch O, Albertini V [Hrsg.]: *Praxisbuch Verhaltenssucht Symptomatik, Diagnostik und Therapie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen*. Stuttgart u.a.: Thieme, 2014. S. 128-139

### Abstracts

2014 wurden 45 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Herberg, Antonia Christine (Dr. med.): Konstruktvalidität der deutschen Version der Sportsuchtskala anhand der Übereinstimmung zwischen Fragebogen und klinischem Interview.

Möllenkamp, Maike (Dr. rer. biol. hum.): Hoarding with and without excessive buying results of a pilot study.

Müller, Verena Maria (Dr. med.): Diskriminanzvalidität der deutschen Version der Exercise Dependence Scale-21 anhand von Gruppenvergleichen.

Schau, Gesine (Dr. med.): Einfluss des 5-HTT-Genlängenpolymorphismus auf die Krankheitsbewältigung von Patienten mit chronisch-subjektivem Tinnitus.

### 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*; Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation; Vorstandsmitglied der Deutschen Adipositasgesellschaft; Sprecher der BMBF-geförderten Forschungsverbände zur Psychotherapieforschung.

Müller, Astrid (PD Dr. med. Dr. phil.): Associate Editor von *Frontiers in Eating Behavior*; Editorial Board-Mitglied von *Journal of Behavioural Addictions*; Wissenschaftlicher Beirat der Zeitschrift für Psychosomatik, Psychotherapie und medizinische Psychologie; Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation; Beiratsmitglied der deutschen Adipositasgesellschaft; Mitglied des wissenschaftlichen Arbeits-

kreises „Langeooger Psychotherapiewoche“ der Ärztekammer Niedersachsen.

Jäger, Burkard (PD Dr. rer. nat.): Wissenschaftliche Leitung des Weiterbildungscurriculums „Psychosomatische Grundversorgung“ der Arbeitsgemeinschaft Integrative Medizin, Hannover; Initiator und Beiratsmitglied des Kompetenznetzwerks Essstörungen Hannover; Entsandtes Mitglied der Arbeitsgruppe „Psychosomatische Institutsambulanz“ gemäß der Neufassung des Entgeltgesetzes der Deutschen Krankenhausgesellschaft, Berlin.



## Klinik für Augenheilkunde

### ■ Direktor: Prof. Dr. Carsten Framme, MBA

Tel.: 0511/532-3060 • E-Mail: Framme.Carsten@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/augenklinik.html](http://www.mh-hannover.de/augenklinik.html)

■ Keywords: Augenheilkunde, Hornhauttransplantation, Netzhaut, Amotio, altersabhängige Makuladegeneration, Makulaödem, klinische Studien, microRNA, retinaler Venenverschluss, diabetisches Makulaödem, diabetische Retinopathie, Laser

## Forschungsprofil

Klinischer Forschungsschwerpunkt an der Augenklinik ist die ophthalmologische Bildgebung insbesondere am Augenhintergrund, die es uns erlaubt, modernste Netzhauttherapien gezielt zu überwachen und seltene oder unklare Erkrankungen sicher zu diagnostizieren. Zu den modernen Therapien gehören die medikamentöse und operative Behandlung von Netzhaut- und Makulaerkrankungen, des Glaukoms (grüner Star), der Katarakt (grauer Star) und von Hornhauterkrankungen: Die nahtlose 23G/25G-Vitrektomie (Glaskörperausschneidung), die selektive Lasertrabekuloplastik (SLT) und die Trabektom-OP bei Glaukomerkrankungen, im Bereich der Hornhaut neben der perforierenden Hornhautverpflanzung auch die lamelläre Transplantation der Hornhautinnenschicht (DMEK), sowie das Crosslinking bei Keratokonus-Erkrankung.

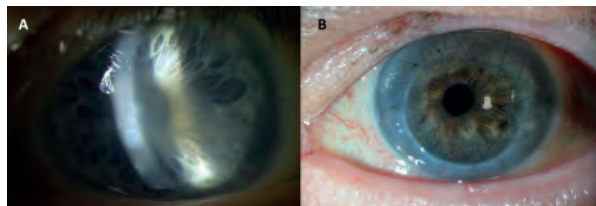
Zu den Kooperationspartnern der Augenklinik an der MHH gehören u.a. das Institut für molekulare und translationale Therapiestrategien (IMTTS), das Laserzentrum HANNOVER, das Institut für Biomedizinische Optik in Lübeck, und das Institut für Transfusionsmedizin. Gemeinsam forschen wir im Bereich der microRNA bei Traktionsamotio, wollen Schnitttechniken bei der Hornhautpräparation und Transplantation verbessern und die Modulation von Endothelzellen der Hornhaut anhand von microRNAs erforschen bei Erkrankungen, die zu einer Hornhautnarbe führen. Zusätzlich versuchen wir neue Lasertechniken zu etablieren.

Einen weiteren Schwerpunkt bilden die klinischen Studien. Der wissenschaftliche Focus liegt dabei auf Therapiestudien bei Netzhauterkrankungen, die durch ein Makulaödem zu einer Sehverschlechterung führen. Dies sind vor allem die diabetische Retinopathie, retinale Gefäßverschlüsse und die altersabhängige Makuladegeneration. Das Studienspektrum umfasst multizentrische, prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien der Phasen II - IV. In Zusammenarbeit mit dem Clinical Research Center (CRC) der MHH sollen auch insbesondere Phase I Studien realisiert werden, die Erkrankungen aus dem gesamten Spektrum der Augenheilkunde erforschen. Zu den klinischen Kooperationspartnern gehören die Neurologie, die Innere Medizin, Gynäkologie und Neonatologie.

## Forschungsprojekte

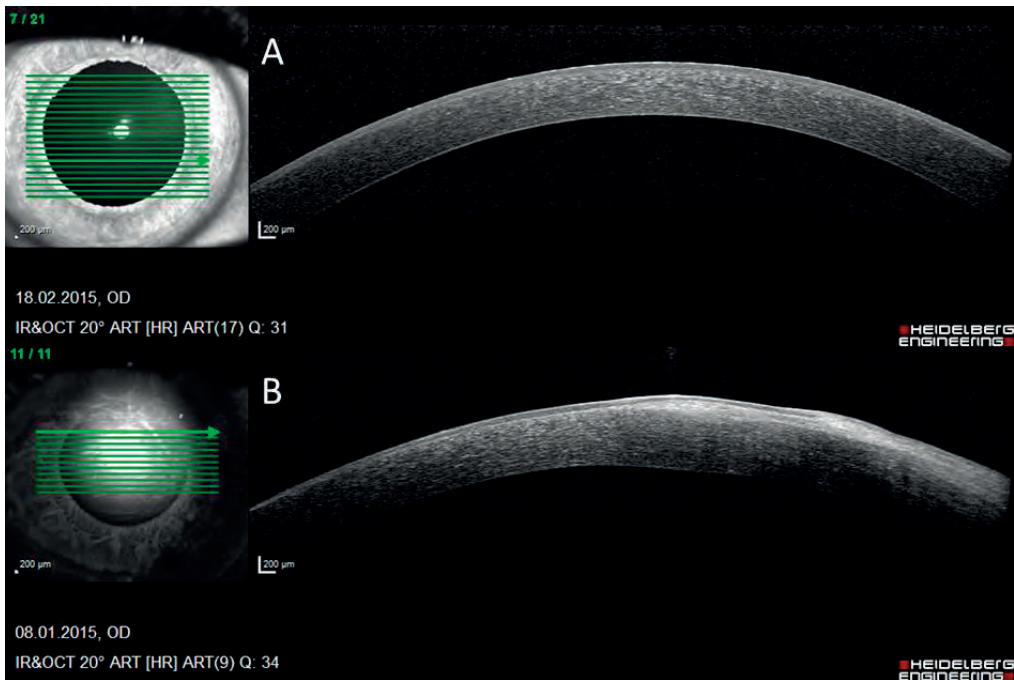
### miR-145 als therapeutisches Ziel zur Verhinderung der Hornhautnarbenbildung

Hornhautschäden, welche bedingt durch ein Trauma oder eine Infektion entstehen, führen häufig zu einer Fibrosierung der Hornhaut, was zum Verlust der Hornhauttransparenz und somit zur Sehmindering bis hin zur Blindheit führen kann.



**Abb. 1:** (A) Auge mit vor allem zentral deutlich getrübter Hornhaut und dementsprechend reduzierter Sehfähigkeit. (B) Zustand nach perforierender Hornhauttransplantation. Klares Transplantat mit zwei fortlaufenden Fäden adaptiert.

Die Wundheilung der Hornhaut ist eine komplexe Kaskade, welche Zytokin- und Wachstumsfaktor-Sekretion, Keratozyten-Aktivierung und Myofibroblastenbildung beinhaltet. Hierbei spielen Myofibroblasten eine wichtige Rolle in der Wiederherstellung der Integrität der Hornhaut. Sie haben die Fähigkeit extrazelluläre Matrix zu produzieren und führen somit zu einer Kontraktion und einem Verschluss von Wunden. Die unkontrollierte Myofibroblastenbildung hingegen kann durch ihre Persistenz nach der Wundheilung und / oder übermäßige Aktivität zu verschiedenen pathologischen Prozessen führen, einschließlich der Bildung von Hornhauttrübungen, Vernarbungen und Astigmatismus.



**Abb. 2:** Spectral-domain optische Kohärenztomographie (OCT, Spectralis) der Hornhaut. Hornhautdicke einer gesunden Kontrollperson (A) und einer Hornhaut mit Vernarbungen in der oberen Hemisphäre (B).

Angesichts dieser Schlüsselrolle der Myofibroblasten in der Wundheilung, wird eine Verbesserung der Endergebnisse der Wundheilung durch die Hemmung der Myofibroblastenbildung oder -aktivität nach einer Hornhautverletzung angenommen.

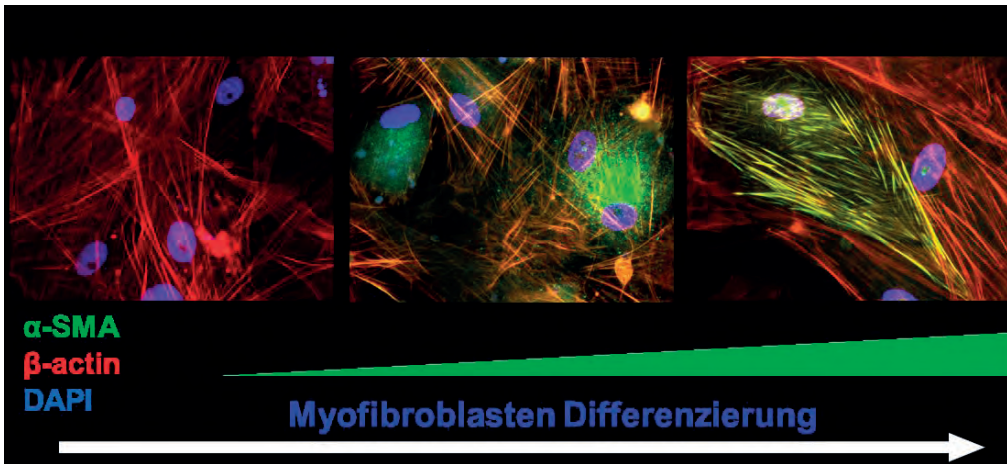
Vor kurzem wurden in mehreren Studien auf microRNA (miRNA) basierende Gentherapien als neue Grundlage für die Beeinflussung komplexer Prozesse wie Fibrose und Narbenbildung vorgestellt und deren wichtige Rolle in Gewebe- und Organfibrose gezeigt. Sie bilden somit einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz für die Behandlung fibrotischer Erkrankungen.

miRNAs sind ca. 22 Nukleotide lange, nicht-kodierende RNAs, die eine wesentliche Rolle bei posttranskriptioneller Genregulation spielen. Nach der Integration in den RNA-induzierten silencing complex (RISC), werden die reifen miRNAs an ihre Ziel-mRNA geführt, um an diese zu koppeln und somit die Translation zu unterdrücken oder die Degradation der Zielproteine zu fördern. miRNAs und ihre Ziel-mRNA sind nur teilweise komplementär, was dazu führt, dass einzelne miRNAs bis zu Hunderte von Genen regulieren können. Aufgrund dieser Fähigkeit sind miRNAs interessante therapeutische Ziele, insbesondere in pathologischen Vorgängen, in denen miRNAs überwiegend dereguliert werden.

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Frau PD Dr. rer. nat. Constanca Figueiredo aus der Abteilung der Transfusionsmedizin haben wir uns in dieser Studie auf den Einfluss der miR-145 auf die Myofibroblastendifferenzierung

und -funktion in der humanen Hornhaut fokussiert.

Narbengewebe wurde aus Hornhautgewebe nach perforierender Hornhauttransplantation von klarem Hornhautgewebe getrennt und untersucht. In der Zellkultur wurde die Stimulation von kornealen Fibroblasten unter Stimulation mit TGF- $\beta$ 1 untersucht. Die Analyse des Hornhautnarbengewebes und der TGF- $\beta$ 1 induzierten kornealen Myofibroblasten zeigte eine 13- und 4-fache Erhöhung der miR-145 Expression, jeweils im Vergleich zu gesunder Hornhaut und nicht-stimulierten Fibroblasten ( $p < 0,01$ ). Außerdem zeigten die Myofibroblasten einen Anstieg der  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) Expression, welches ein Markermolekül der Myofibroblastendifferenzierung darstellt, sowie eine verminderte Expression des Transkriptionsfaktors Klf4.



**Abb. 3:** Fibroblasten-zu-Myofibroblastendifferenzierung in vitro. Hornhaut-Fibroblasten wurden mit TGF- $\beta$ 1 (2ng/ml) für 24 h und 48h stimuliert. Repräsentative Immunfluoreszenzbilder. Zellen wurden mit Phalloidin-Texas Red angefärbt um F-Aktin (rot) darzustellen, DAPI um den Kern (blau) zu visualisieren und anti- $\alpha$ -SMA-Antikörper an AlexaFluor488 konjugiert um  $\alpha$ -SMA (grün) als Marker für Myofibroblastendifferenzierung zu kennzeichnen. Es zeigt sich nach Stimulation eine vermehrte  $\alpha$ -SMA Expression mit Ausbildung von Myofibrillen.

Diese Ergebnisse zeigen, dass TGF- $\beta$ 1 die miR-145 Expression erhöht, die indirekt über Herunterregulation von Klf4, einem bekannten negativen Regulator, eine  $\alpha$ -SMA-Expression induziert. Folglich führte die Hemmung der miR-145 in Myofibroblasten durch das miR-145-Silencing mit einer spezifischen antimir, zu einer erhöhten Klf4 und stark verringerten  $\alpha$ -SMA-Expression. Außerdem zeigte die miR-145-Hemmung auch eine deutliche Verminderung der Myofibroblastenkontraktilität, Migrationsfähigkeit und TGF- $\beta$ 1-Sekretion, welche alle zur Bildung von Hornhautnarben beisteuern. Daher spielt miR-145 eine wichtige Rolle bei der TGF- $\beta$ 1 stimulierten kornealen Myofibroblastendifferenzierung und Aktivierung, die durch miR-145-Silencing aufgehoben werden kann.

Somit stellt miR-145 ein vielversprechendes therapeutisches Ziel für die miRNA basierende Gentherapie zur Vorbeugung und Behandlung von durch Hornhautfibrose verursachter Sehminderung dar.

■ Projektleitung: Bajor, Anna (Dr.), Figueiredo, Constanca (PD Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Figueiredo, Constanca (PD Dr.), R. Blasczyk (Prof. Dr.), Institut für Transfusionsmedizin; Förderung: MHH, Stiftung für Immuntherapie

## Weitere Forschungsprojekte

### **Modulation von Endothel, Stroma und Epithelzellen zur Wiederherstellung der Hornhauttransparenz**

■ Projektleitung: Bajor, Anna (Dr.), Figueiredo, Constanca (PD Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Figueiredo, Constanca (PD Dr.), R. Blasczyk (Prof. Dr.), Institut für Transfusionsmedizin; Förderung: Stiftung für Immuntherapie

### **Identifizierung spezifischer microRNA in der Tränenflüssigkeit und im Blutserum bei Patienten mit einer Transplantatabstoßung nach Keratoplastik.**

■ Projektleitung: Bajor, Anna (Dr.), Figueiredo, Constanca (PD Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Figueiredo, Constanca (PD Dr.), R. Blasczyk (Prof. Dr.), Institut für Transfusionsmedizin; Förderung: MHH, StrukMed

### **Identifikation von microRNAs in der Glaskörperflüssigkeit im Rahmen einer Vitrektomie bei Patienten mit einer Amotio retinae oder bei einer proliferativen diabetischen Retinopathie.**

■ Projektleitung: Volkmann, Ingo, Framme, Carsten (Prof. Dr.), Pielen, Amelie (Dr.), Ashurov, Agharza; Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Institut für molekulare und translationale Therapiestrategien (IMTTS); Förderung: MHH

### **Vergleich der optischen Makulapigmentdichte bei Glaukoma Patienten und gesunden Kontrollen.**

■ Projektleitung: Junker, Bernd (Dr.), Pielen, Amelie (Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Förderung: Niedersachsen Vorab, Wissenschaftsministerium Niedersachsen

### **Funktionelle und morphologische Veränderungen in der spectral-domain optischen Kohärenztomographie bei Patienten mit feuchter AMD nach intravitrealer anti-VEGF Gabe**

■ Projektleitung: Abri Aghdam, Kaveh (Dr.), Seidensticker, Florian (Dr.), Junker, Bernd (Dr.), Pielen, Amelie (Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Förderung: Niedersachsen Vorab, Wissenschaftsministerium Niedersachsen

### **Elektronische Ambulanz**

■ Projektleitung: Greb, Oliver, Framme, Carsten (Prof. Dr.)

### **Selektive Lasertherapie der Retina (SRT) in Kooperation mit der ARTORG-Gruppe am Inselspital Bern (Schweiz) und dem Medizinischen Laserzentrum Lübeck**

■ Projektleitung: Kowall, J. (Prof.), Leiter der ARTORG-Gruppe, Framme, Carsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kowall, J. (Prof.), Leiter der ARTORG-Gruppe, Inselspital Bern, Schweiz; Brinkmann, R. (Dr.), Medizinisches Laserzentrum Lübeck; Förderung: Jackstaedt-Stiftung Wuppertal

### **Entwicklung und Steuerung von magnetischen Minirobotern im menschlichen Auge als Medikamententräger oder zur chirurgischen Manipulation**

■ Projektleitung: Nelson, Bradley (Prof.), Zürich, Framme, Carsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Eidgenössische Technische Hochschule (ETH) Zürich; Förderung: Schweizer Nationalfond

### **Laserschneiden auf der Netzhautoberfläche im Rahmen des Projekts „Innovative Katarakt-, Altersweitsichtigkeits- und Retinabehandlung mittels ultraschnellem Laser“**

■ Projektleitung: Brockmann, Dorothee (Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ripken, Tammo, Laser Zentrum Hannover e.V. (LZH), Krüger, Alexander (Dr. rer.nat.) Biomedical Optics Department, Head of Image-Guided Laser Surgery Group; Förderung: BMBF

**TREND-Studie: A 12-month, phase IIIb, randomized, visual acuity assessor-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of ranibizumab 0.5mg in treat and extend regimen compared to monthly regimen, in patients with neovascular age-related macular degeneration**

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr.), Junker, Bernd (Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.), Bajor, Anna (Dr.), Brahms Jan Hendrik (Dr.), Danzmann, Lisa (Dr.); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof.Dr.), CRC Hannover; Novartis Pharma GmbH; Förderung: Novartis Pharma GmbH

**TONE-Studie: Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin (EPO). Prospektive, randomisierte, doppelt-verblindete Studie zur Evaluation der Sicherheit und der Wirksamkeit von intravenös verabreichtem EPO bei Patienten mit Neuritis nervi optici**

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr.), Sühs, Kurt-Wolfram (Dr.), Klinik für Neurologie, MHH, Stangel, Martin (Prof. Dr.), Abteilung Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie, Klinik für Neurologie; Kooperationspartner: Lagrèze, Wolf (Prof. Dr.), Studienleitung (LKP), Neuroophthalmologie, Universitätsklinikum Freiburg; Diem, Ricarda (Prof. Dr.), Neurologie, Universität Heidelberg; Förderung: BMBF

**Chroma-Studie: A phase III, multicenter, randomized, double-masked, sham-controlled study to assess the efficacy and safety of lampalizumab administered intravitally to patients with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration**

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr.), Junker, Bernd (Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.), Bajor, Anna (Dr.), Brahms, Jan Hendrik (Dr.), Danzmann, Lisa (Dr.); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof.Dr.), CRC Hannover; Roche Pharma AG; Förderung: Roche Pharma AG

**ROP Register: Deutsches Frühgeborenenretinopathie-Register zur Erfassung und systematischen Auswertung der Krankheitsverläufe aller Kinder mit behandlungsbedürftiger ROP**

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr. med.), Akman, Stella; Stahl, Andreas (PD Dr.), Universitäts-Augenklinik Freiburg, Walz, Johanna-Madeleine, Universität Regensburg; Kooperationspartner: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr.), Neonatologie, Zentrum für Kinderheilkunde; Retina.net; Förderung: Retina.net, Retinologische Gesellschaft, Jackstädt Stiftung

**PASSOS-Studie: A 3-year multicenter study to describe the long term changes of optical coherence tomography (OCT) parameters in patients with multiple sclerosis under treatment with Gilenya**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Abteilung Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie, Klinik für Neurologie; Pielen, Amelie (Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Abteilung Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie, Klinik für Neurologie; Novartis Pharma GmbH; Förderung: Novartis Pharma GmbH

**EXPAND-Studie: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled variable treatment duration study evaluating the efficacy and safety of Siponimod (BAF312) in patients with secondary progressive multiple sclerosis**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Abteilung Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie, Klinik für Neurologie; Pielen, Amelie (Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Abteilung Klinische Neuroimmunologie und Neurochemie, Klinik für Neurologie; Novartis Pharma GmbH; Förderung: Novartis Pharma GmbH

**MIL0-Studie: MEK Inhibitor in low-grade Serous Ovarian Cancer**

■ Projektleitung: Park-Simon, Tjong-Won (Univ.-Prof. Dr.), Gynäkologische Onkologie, Klinik für Frauenheilkunde, Pielen, Amelie (Dr.); Kooperationspartner: Park-Simon, Tjong-Won (Univ.-Prof. Dr. med.), Gynäkologische Onkologie, Klinik für Frauenheilkunde; Array BioPharma Inc.; Förderung: Array BioPharma Inc.

**ADVISE-Sudie: Epidemiologische, prospektive, multizentrische offene Studie zur Beurteilung von Klinik und Inzidenz der Adenovirus-Konjunktivitis im Rahmen der Diagnose mit dem AdenoPlus™ Soforttest in einer Patientenpopulation mit akuter Konjunktivitis**

■ Projektleitung: Seidensticker, Florian (Dr.), Pielen, Amelie (Dr.), Framme, Carsten (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Nicox; Förderung: Nicox

**Originalpublikationen**

Ehlken C, Jungmann S, Böhringer D, Agostini HT, Junker B, Pielen A. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye (Lond)* 2014;28(5):538-545

Joshaghani M, Nazari H, Ghasemi Falavarjani K, Shokrollahi S, Jafar Ghaempanah M, Abri Aghdam K, Mirbolouk Jalali Z. Effect of Homatropine eye drops on pain after photorefractive keratectomy: A pilot study. *Saudi J Ophthalmol* 2013;27(2):83-85

Kreutzer TC, Wolf A, Dirisamer M, Strauss RW, Foerster P, Feltgen N, Pielen A, Hattenbach LO, Kampik A, Priglinger SG. Intravitreal Ranibizumab versus Isovolemic Hemodilution in the Treatment of Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Trial. *Ophthalmologica* 2015;233(1):8-17

Menke MN, Kowal JH, Dufour P, Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Framme C, Wolf S. Retinal layer measurements after successful macula-off retinal detachment repair using optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6575-6579

Muller-Schweinitzer E, Glusa E, Schilling A, Kern T, Reineke DC, Eckstein FS, Grapow MTR. Age-Related Contractile Force of Human Vessels. *Angiology* 2014;2(1):122

Pielen A, Guerra NI, Böhringer D, Junker B, Bühler AD, Stahl A, Agostini HT, Ehlken C. Intra- and postoperative risks and complications of small-gauge (23-G) versus conventional (20-G) vitrectomy for macular surgery. *Eur J Ophthalmol* 2014;24(5):778-785

Pielen A, Mirshahi A, Feltgen N, Lorenz K, Korb C, Junker B, Schaefer C, Zwiener I, Hattenbach LO, the RABAMES Study Group. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol* 2015;93(1):e29-e37

Pielen A, Wilhelm B, Holz F. Empfehlungen der DOG zu Publikationsregelungen in Multizenterstudien. *Ophthalmologie* 2014;111(5):498-499

Pielen A, Wilhelm B, Holz F, für die Arbeitsgruppe Klinische Studienzentren der DOG. Empfehlungen der DOG zu Publikationsregelungen in Multizenterstudien. *Klin Monbl Augenheilkd* 2014;231(6):651-652

Sanjari MS, Shahraki K, Nekoozadeh S, Tabatabaee SM, Shahraki K, Abri Aghdam K. *J Ophthalmic Vis Res* 2014;9(3):291-295

Seidensticker F, Reznicek L, Mann T, Hübert I, Kampik A, Ulbig M, Hirneiss C, Neubauer AS, Kernt M. Assessment of beta-zone peripapillary atrophy by optical coherence tomography and scanning laser ophthalmoscopy imaging in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 2014;8:1233-1239

Souied EH, Devin F, Mauget-Faysse M, Kolar P, Wolf-Schnurrbusch U, Framme C, Gaucher D, Querques G, Stump MT, Wolf S, MP0112 Study Group. Treatment of exudative age-related macular degeneration with a designed ankyrin repeat protein that binds vascular endothelial growth factor: a phase I/II study. *Am J Ophthalmol* 2014;158(4):724-732.e2

**Übersichtsarbeiten**

**Buchbeiträge, Monografien**

Framme C. Diabetische Retinopathie. In: Reinhard T [Hrsg.]: *Handbuch Ophthalmologie 2014/2015 / Ophthalmology Update 2014*. Wiesbaden: Med Publico, 2014. S. Kap. 17

**Herausgeberschaften**

Framme C [Hrsg.]: *Studienergebnisse zu Ranibizumab - Retinaler Venenverschluss (RVV) und Pathologische Myopie (PM)*. Stuttgart: Thieme, 2014. (Thieme Drug Report; 9(1))

Framme C [Hrsg.]: *Aflibercept - Therapie der neovaskulären AMD mit Aflibercept: Fallbeispiele und Erfahrungsberichte*. Stuttgart: Thieme, 2014. 50 S.: Ill., graph. Darst. (Thieme Case Report; 6(4))

**Abstracts**

2014 wurden 5 Abstracts publiziert.

**Promotionen**

Janzen, Lea (Dr. med. dent.): *Retrospektive, anwendungsbeobachtende Studie zur Erfassung der Wirksamkeit einer anti-VEGF-Therapie mit Lucentis bei Patienten mit einer exsudativen altersabhängigen Makuladegeneration (AMD)*.

**Stipendien**

Pielen, Amelie (Dr.): *Habilitationsförderung für Wissenschaftlerinnen im Rahmen des Ellen-Schmidt-Programms der MHH*.

**Wissenschaftspreise**

Junker, Bernd (Dr.): *Vortragspreis im Rahmen der 64. Tagung der Norddeutschen Augenärzte, "Prädiktoren für Prognose und Behandlungsergebnis beim Zentralarterienverschluss: Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen EAGLE-Studie"*.

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Framme, Carsten (Prof. Dr.): *Mitglied im Redaktionskomitee der Zeitschrift Der Ophthalmologe; Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Zeitschrift Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*.

Pielen, Amelie (Dr.): *Associate Editor von Acta Ophthalmologica; Mitglied der AG klinische Studien der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)*.

## Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

### ■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Lenarz

Tel.: 0511/532-6565 • E-Mail: lenarz.thomas@mh-hannover.de • www.mhh-hno.de

■ Keywords: -

## 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 widerspiegelt 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, die EU-Projekte ACTION, PROHEARING und NeuEar, das BMBF Projekt RoboJig, das BMBF Verbundprojekt REMEDIS „Höhere Lebensqualität durch neuartige Mikroimplantate“ und die DFG Projekte Cochlea-implantation, Medizinische Nahfeldnavigation und Adaptierbare Hörimplantate. Forschungskonzeption und -leitung werden kollegial nach dem Duo-Konzept von Prof. Lenarz und Prof. Kral (W3-Forschungsprofessur) gestaltet.

## Forschungsprojekte

### Invasive und nicht-invasive Analyse der humanen Innenohrflüssigkeit (PerilyM.P.H.e) für die Entwicklung einer verbesserten Diagnostik der Innenohrschwerhörigkeit

Invasive und nicht-invasive Analyse der humanen Innenohrflüssigkeit (PerilyM.P.H.e) für die Entwicklung einer verbesserten Diagnostik der Innenohrschwerhörigkeit

Ca. 80 % der 12 Millionen Schwerhörigen in Deutschland weisen eine sogenannte Innenohr-schwerhörigkeit auf, bei der eine Schädigung der Hörsinneszellen zugrunde liegt. Aussagen zur Pathophysiologie im Einzelfall lassen sich jedoch aufgrund der versteckten Lage des Sinnesorgans und des Mangels an geeigneten Untersuchungsmethoden nur bedingt treffen.

Die bisher verwendeten audiologischen Verfahren erlauben eine Funktionsbeschreibung, nicht jedoch eine genaue Analyse gestörter Funktionen des Innenohrs. Invasive Methoden sind aufgrund der großen Gefahr der zusätzlichen Hörschädigung nur bedingt einsetzbar. Daher liegen aktuell keine genauen Daten über die Zusammensetzung der Innenohrflüssigkeiten bei den meisten Formen von Schwerhörigkeit vor. Schädigungen des Innenohres mit Hörverlust können durch eine Vielzahl von externen Noxen, vor allem aber durch endogene Ursachen (genetische Ursachen, Stoffwechselprozesse, Durchblutungsstörungen) verursacht sein.

Ziel dieses Projektes ist es, durch gezielte Analyse der Innenohrflüssigkeiten Einblicke in die Ätiologie und Pathophysiologie der Innenohrschwerhörigkeit als Basis für verbesserte Behandlungsformen zu finden.

Basis ist dabei die hörerhaltende Cochlear Implant-Chirurgie, die in den letzten Jahren an der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelt wurde. Es gelingt, das Innenohr zu eröffnen, Elektroden einzuschieben ohne die vorhandene restliche Hörfunktion zu schädigen. Die Eröffnung des Innenohrs erlaubt damit den Zugang zur PerilyM.P.H.e, die aus hierfür geeigneten Kapillaren entnommen werden kann. Probengrößen zwischen 2 µl und 10 µl wurden gewonnen, die Proben können anschließend einer chemischen Analyse zugeführt werden.

Zusätzlich soll eine optische Diagnostik des Innenohrs etabliert werden. Durch die Verwendung optischer Fasern, die im eröffneten Innenohr platziert werden oder deren Licht durch die geschlossene Membran des runden Fensters appliziert wird, können spektroskopische Untersuchungen zur Zusammensetzung der PerilyM.P.H.e durchgeführt werden. Zusätzlich sind im begrenzten Umfang morphologische Analysen der Innenohrstrukturen, besonders im Bereich der Basilar membran möglich

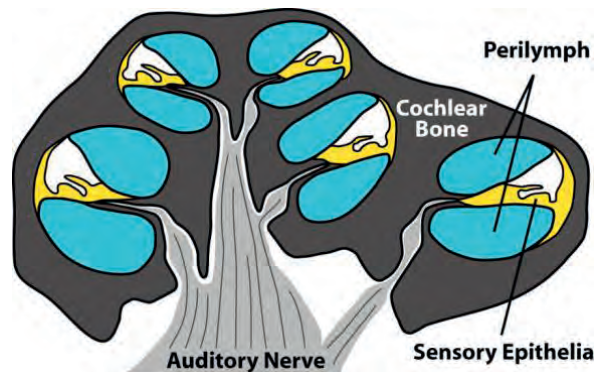
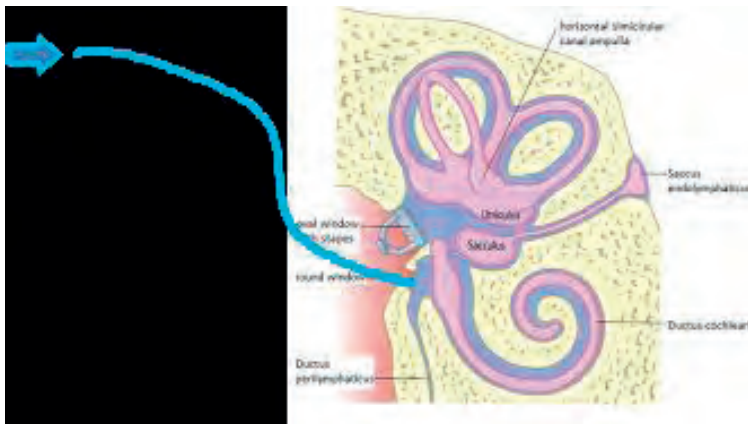


Abb. 1:



### Massenspektrometrische Analyse humaner Perilym.P.H.eproben - invasive Diagnostik

Zentrale Voraussetzung für eine Untersuchung der Zusammensetzung der Perilym.P.H.e war zunächst die Etablierung einer geeigneten Entnahmetechnik für humane Perilym.P.H.eproben (s. Abb. 2). Die Entnahme der Perilym.P.H.eproben kann nur bei Operationen des Innenohres wie z.B. bei CI-Implantationen und Akustikneurinom (AN)-Operationen mit translabyrinthärem Zugang durchgeführt werden. Hierbei müssen eine möglichst kontaminationsfreie Entnahme der Perilym.P.H.eproben und die Entnahme eines ausreichenden Volumens gewährleistet sein.



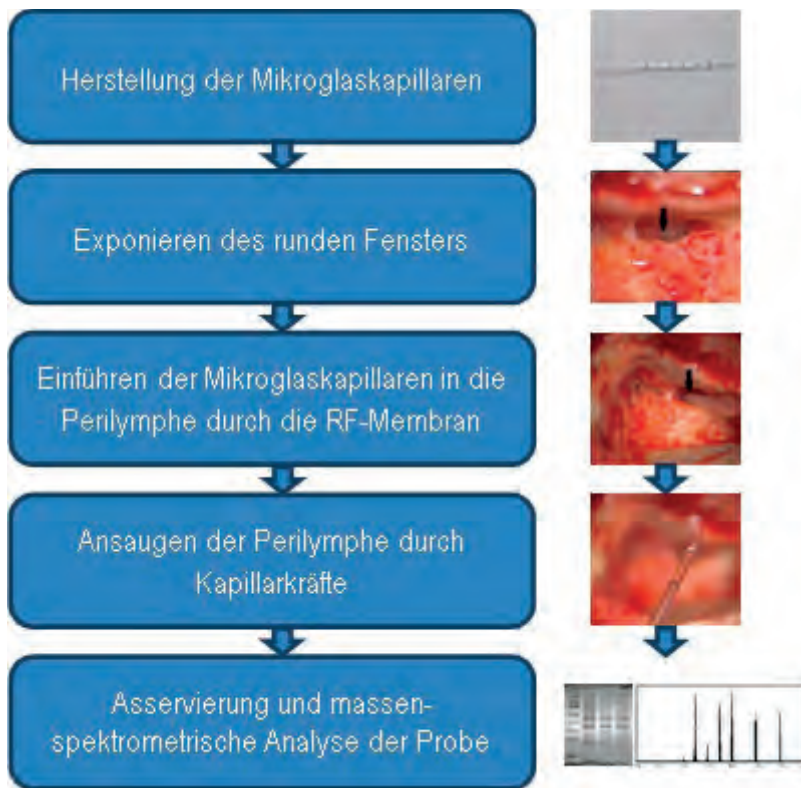
**Abb. 2:** Endo- und Perilymphatische Räume des menschlichen Innenohres [1] (links). Darstellung des Ansatzes zur nicht-invasiven Diagnostik basierend auf einem faseroptischen System (rechts, adaptiert aus [2]). Dabei wird eine optische Faser auf die Rundfenstermembran aufgesetzt. Damit kann durch die Membran ein Ramanspektrum aufgenommen werden, aus dem Informationen z.B. über die Zusammensetzung der Perilymphe gewonnen werden können.

Mikroglaskapillaren mit einem sehr dünnen Innendurchmesser (0,47mm) wurden mithilfe eines Pullers modifiziert und die Spitze manuell konfektioniert, um eine geeignete feine und stabile Spitze für die Perilym.P.H.e-Entnahme zu erhalten. Zusätzlich wurden die Mikro-Glaskapillaren mit 1µl-Markern skaliert.

Die Entnahme erfolgt während CI-Implantationen an der MHH nach dem Exponieren des runden Fensters durch die Rundfenster (RF)-Membran der Cochlea direkt vor dem Einführen der CI-Elektrode. Die Perilym.P.H.e wird lediglich durch Kapillarkräfte in die Mikroglaskapillare gesaugt. Nach der Entnahme wird die Perilym.P.H.eprobe umgehend auf Eis gekühlt und bis zur Analyse bei -80°C gelagert.

Die Proteine der Perilym.P.H.e werden durch die Massenspektrometrie gekoppelt mit Flüssigkeitschromatographie (LC-MS/MS) identifiziert. Die Proteine in der Perilym.P.H.eprobe werden zunächst anhand einer SDS-PAGE aufgetrennt. Nach der weiteren Auftrennung der Proteine in Peptide werden diese per HPLC separiert und massenspektrometrisch analysiert. Die Proteine der Perilym.P.H.e können dann über den Datenbank-Such-Algorithmus Mascot anhand der detektierten Massen der Peptid-Fragmente identifiziert werden.

Es konnten in den bisherigen Versuchen bei 39 CI-Operationen und bei 3 AN-Operationen Perilym.P.H.eproben (n=42) kontaminationsfrei entnommen werden. Das Volumen dieser Perilym.P.H.eproben liegt bei 2-10 µl. Für die massenspektrometrische Analyse wird ein minimales Probenvolumen von 2 µl benötigt. Es konnten anhand massenspektrometrischer Analysen mehrere hundert Proteine pro Probe identifiziert werden. Insgesamt wurden ca. Tausend unterschiedliche Proteine über eine stringente Auswertung identifiziert. Für die diagnostische Anwendung der Analyse werden die Ergebnisse mit der Krankheitsursache korreliert.



**Abb. 3:** Entnahmeschema für humane Perilympheproben während CI-Operationen.

### Non-invasive ramanspektroskopische Untersuchung des Innenohrs

Parallel zur invasiven massenspektrometrischen Analyse humaner PerilyM.P.H.e wird an der LUH eine Methode zur Untersuchung von Proteingehalt und -zusammensetzung der PerilyM.P.H.e mittels Raman-Spektroskopie entwickelt. Dazu werden Raman-Spektren von Aminosäuren, Proteinen und PerilyM.P.H.-Proben aufgenommen und eine Datenbank erstellt. Dabei sollen insbesondere diejenigen Proteine katalogisiert werden, die zuvor per Massenspektrometrie als Bestandteile der PerilyM.P.H.e identifiziert wurden. Mittels chemometrischer Methoden sollen pathophysiologisch relevante Proteinzusammensetzungen optisch erkannt werden. Um den geringen Konzentrationen der diagnostisch interessanten Substanzen und den kleinen Probenvolumina gerecht zu werden, wurde ein geeignetes Raman-Spektroskopiesystem entwickelt. Resonante Verstärkung der Ramansignale und indirekte Analysen beispielsweise des Wasserramansignals sind dabei der Schlüssel zu einer Analytik unter physiologischen Bedingungen.

Untersuchungen zu optischen Eigenschaften der Rundfenstermembran und zu den morphologischen Gegebenheiten am Innenohr bilden die Grundlage zu einer zukünftigen faseroptischen Implementierung des Raman-Spektroskopiesystems.

### Ausblick

Durch systematische chemische Analyse der PerilyM.P.H.proben sollen deren Proteinzusammensetzung sowie der Gehalt an anorganischen Substanzen bestimmt werden. Für verschiedene, klar definierte Krankheitsbilder sollen spezifische Proteinmuster und Änderungen anorganischer Substanzen sowie des pH-Wertes analysiert werden. Ziel ist die Erstellung spezifischer Profile für bestimmte Krankheitsursachen. Dazu ist dann Abgleich mit Literatur und

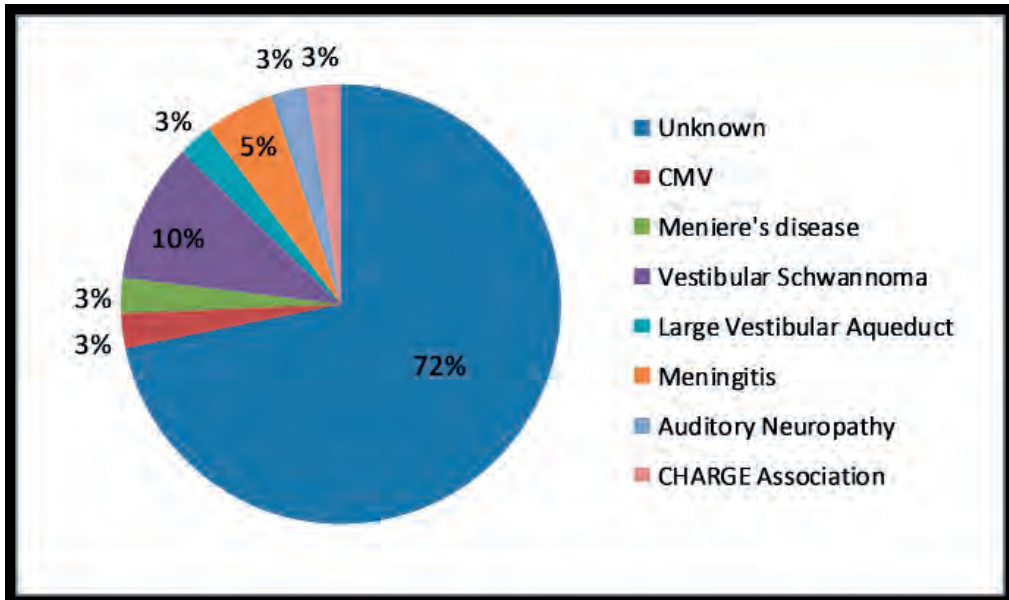
Datenbankrecherchen erforderlich. Charakteristische Leitproteine sollen ermittelt werden, um diese zukünftig als diagnostische Marker verwenden zu können.

Die non-invasive spektroskopische Untersuchung soll gezielt dem Nachweis dieser Markerproteine dienen, so dass die invasive durch eine non-invasive Diagnostik ergänzt werden kann. Damit soll im wahrsten Sinne Licht in das Dunkel der Blackbox Innenohr gebracht werden.

Die bisherigen Ergebnisse geben Grund zu der Annahme, dass mittels der vorgestellten invasiven Diagnostik eine deutlich verbesserte Möglichkeit der Diagnostik gegeben ist. Um dieses Ziel zu erreichen müssen die per Massenspektrometrie analysierten Proteine noch durch Literatur- und Datenbankrecherchen genau analysiert werden, um eine detaillierte Proteinstruktur der PerilyM.P.H.e zu erstellen. Anhand der auf diese Weise erstellten Datenbank sollen Proteine identifiziert werden, die charakteristisch für unterschiedliche Erkrankungen des Innenohres sind. Diese könnten zukünftig als diagnostische Marker genutzt werden.

Hand in Hand damit wird die Etablierung der Raman-spektroskopischen Untersuchung von Innenohrflüssigkeiten weiter vorangetrieben. Dazu muss die Spektrendatenbank auf eine breite Datengrundlage gestellt und mit den massenspektrometrischen Ergebnissen korreliert werden. Gleichzeitig wird die Raman-spektroskopische Methode in einem faseroptischen System implementiert, das langfristig intraoperativ in vivo Untersuchungen des Innenohrs durch die Rundfenstermembran ermöglicht.

Die nicht-invasive optische Untersuchung des Innenohrs auf Basis der Erkenntnisse aus der invasiven Analytik kann für den Patienten zukünftig von großem Nutzen sein. Individuelle Ursachen der Innenohrschwerhörigkeit können besser identifiziert werden, wodurch eine gezieltere Behandlung ermöglicht wird. Dies kann den Behandlungserfolg signifikant erhöhen.



**Abb. 4:** Mögliche Ursachen der Schwerhörigkeit bei der untersuchten Patientengruppe. Bei 72% der Patienten konnte die Krankheitsursache nicht sicher festgestellt werden.

Literatur

[1] Andrew C. Lysaght, Shyan-Yuan Kao, Joao A. Paulo, Saamil N. Merchant, Hanno Stehen, and Konstantina M. Stankovic, J. Proteome Res. 2011, 10, 3845-3851.

[2] Lenarz, Boenninghaus; Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde; Springer-Verlag, 2012

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Morgner, U. (Prof. Dr.), LUH; Mitarbeiter: Durisin, M. (Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.); Lilli, G. (Dr.); Reuter, G. (Prof. Dr.); Schmitt, H. (Dr.); Kooperationspartner: Wollweber, M. (Dr.), LUH; Höhl, M., LUH; Förderung: DFG, Hearing4All

## Weitere Forschungsprojekte

### **The Stereo Effect in Music Perception for Different Listening Conditions in CI Users AB Study-Clinical Investigation Plan**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Dyballa, K.-H.; Förderung: Advanced Bionics AG

### **Enhancement of an impulsive noise gangellerand glinigal ebaluation of Phonak's auto zoom**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Dyballa, K.-H.; Förderung: Advanced Bionics AG

### **Improved Procesing of the Naida BTE Sound Processor**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Tim Rengstorf; Förderung: Advanced Bionics AG

### **Multizentren-Produktionslogistik und Qualitätssicherung für Neurotechnologie**

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Tegmeier, K.; Förderung: Blackrock Microsystems, N Bank

### **Clinical Validation of the Codacs™ DP810 Sound Processor**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Maier, H. (Prof. Dr.); Schwab, B. (Prof. Dr.); Kludt, E. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear Ltd., Sydney

### **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

### **Clinical Validation of the Nucleus CP810 Sound Processor for the Codacs**

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Kludt, E. (Dr.), Büchner, A. (Prof. Dr.), Busch, S. (Dr.); Förderung: Fa. Cochlear

### **Differential Indication criteria for three classes of invasive hearing devices: Cochlea Implants, Middle Ear implants, Bone Conduction Instruments**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Peschel, T.; Förderung: MedEl

### **Infrarotstimulation des Innenohrs**

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.); Förderung: MED-EL Elektromedizinische Geräte GmbH

### **Electro-mechanical stimulation of the cochlear (EMS)**

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Müller, M.; Förderung: MED-EL Elektromedizinische Geräte GmbH

### **Virtual Dual Energy X-Ray Inspection**

■ Projektleitung: T. Doll (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stieghorst, J.; Tegtmeier, K.; Förderung: Wipotec GmbH

### **Entwicklung einer optimierten Gehörknöchelchenprothese**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Behrens, P. (Prof. Dr.), Institut für Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover; Müller, P. (PD Dr.), Helmholtz Institut für Infektionsforschung, Braunschweig; Besdo, S. (Dr.), Institut für Kontinuumsmechanik, Leibniz Universität Hannover; Mitarbeiter: Stieve, M. (PD Dr.); Prenzler, N.K. (Dr.); Duda, F.; Bradel, S., Hesse, D.; Kooperationspartner: Brandes, G. (Dr.), Institut für Zellbiologie und Elektronenmikroskopie, MHH; Abraham H.-G. (Dr.), HZI; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D1

### **Optimised Electrode Neural Interfaces**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Reuter, G. (Prof. Dr.); Paasche, G. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Kaiser, O. (PhD); Förderung: DFG, SFB 599, Projekt D2

### **Degradable Nasennebenhöhlenstents aus Magnesium**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Bach, F.-W. (Prof. Dr.), Institut für Werkstoffkunde, Leibniz Universität Hannover; Kietzmann, M. (Prof. Dr.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Mitarbeiter: Schwab, B. (Prof. Dr.); Durisin, M. (Dr.); Kooperationspartner: Bäumer, W. (Dr.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG, SFB 599, Projekt R1

### **Humane mesenchymale Stammzellen und Oberflächentopographie zur Entwicklung einer Biohybrid-Elektrode zum lokalen Drug-Delivery**

■ Projektleitung: Warnecke, A. (PD Dr.); Hoffmann, A. (Prof. Dr.); Chichkov, B. (Prof. Dr.), Laserzentrum Hannover e.V.; Gros, G. (PD Dr.), HZI, Braunschweig; Mitarbeiter: Schäck, L.; Förderung: DFG, SFB 599, Pauschale Mittel

### **RESPONSE - Partnerschaft für Innovation in der Implantattechnologie - Vorhaben zur Strategieentwicklung**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.); Pohl, R.; Schuon, R. (Dr.); Buchholz, A.; Kooperationspartner: IBMT Universität Rostock, HTTG (MHH), Universität Greifswald und viele andere Partner; Förderung: BMBF: Zwanzig20 - Partnerschaft für Innovation, Strategiephase

### **Präklinische Realisierung einer ganzheitlich minimalinvasiven Cochlea-Implantat-Versorgung durch patientenspezifische Bohrschablonen (RoboJig) Teilvorhaben: Anwendungsorientierte Implementierung**

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Lexow, J.; Rau, Th. S.; Kluge, M.; Förderung: BMBF, VDI

### **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.; Pohl, R.; Schuon, R. (Dr.); Kooperationspartner: Behrend, D. (Prof. Dr.), IBMT Universität Rostock; Pau, H.W. (Prof. Dr.), HNO Universität Rostock; Förderung: BMBF, Remedis, Teilprojekt C3

### **Laserbasierte Generierung von NiTi-Mikroaktoren durch Laserstrahlsintern für die resthörehaltende, minimal-traumatische Cochlea-Implantat-Versorgung (GentleCI)**

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Rau, T.; Hügl, S.; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mechatronische Systeme; Laser Zentrum Hannover e.V.; CADFEM GmbH; BEGO Medical GmbH; Concept Laser GmbH; Cochlear GmbH; Förderung: BMBF Rahmenprogramm Mikrosysteme 2004 - 2009 („Intelligente Implantate“)

**Verbundprojekt Bernstein Fokus Neurotechnologie - Neurobionische Kontrollsysteme (Establishing Auditory Midbrain Prosthetics (AMI))**

■ 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

**Innenohrmikrowandler zur Anregung der PerilyM.P.H.e bei Schwerhörigkeit**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Rissing, L. (Prof. Dr.), Institut 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.), Institut für Mikrotechnik und Medizingerätetechnik, TU München, Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Maier, H. (Prof. Dr.); Gumprecht, J.; Förderung: DFG, Einzelantrag

**Fast temporal processing and central auditory disorder subcortical mechanisms**

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Burghard, A. (Dr.); Förderung: DFG

**Intraoperative Registrierung durch Endoskopie der Knochenbälkchen**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Majdani, O. (PD. Dr.); Mitarbeiter: Rau, T.; Förderung: DFG

**Einsatz der OCT Bildgebung zur medizinischen Nahfeldnavigation**

■ Projektleitung: Mitarbeiter: Majdani, O. (PD Dr.); Lexow, J.; Mohebbi, S.; Kooperationspartner: Reitmeier, E. (Prof. Dr.), IMR, Uni Hannover; Heimann, B. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**Situsnahes mechatronisches Assistenzsystem für hochgenaue Eingriffe am Schädel**

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Mitarbeiter: Lexow, J.; Rau, T.; Kluge, M.; Kooperationspartner: Ortmaier, T. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mechatronische Systeme; Förderung: DFG

**Cochlea-Implantation: Evaluation der Dissolution der Platin-Elektroden und Entwicklung stabiler Elektrodenparameter für die neurale Stimulation**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Durisin, M. (Dr.); Bach, F.-W. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**Aktiv-verformbare, hydraulisch-aktuierte, nachgiebige Mechanismen für schonende Implantate und Instrumentarien: AkvaMed**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Majdani, O. (PD Dr.), Rau, Th. S.; Hügl, S.; Förderung: DFG

**Improved inner ear diagnostics - non-invasive spectroscopy and invasive perilyM.P.H. analysis**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Morgner, U. (Prof. Dr.), LUH; Mitarbeiter: Durisin, M. (Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Lilli, G. (Dr.); Reuter, G. (Prof. Dr.); Schmitt, H. (Dr.); Kooperationspartner: Wollweber, M. (Dr.), LUH; Höhl, M., LUH; Förderung: DFG, Hearing4all, A1.8

**Theragnostic inner ear probe**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Prof. Dr.); Busch, S. (Dr.); Haumann, S. (Dr.); Kral, A. (Prof. Dr.); Lilli, G. (Dr.); Majdani, O. (PD Dr.); Reuter, G. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Morgner, U. (Prof. Dr.), LUH; Rissing, L. (Prof. Dr.), LUH; Wallaschek, J. (Prof. Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4all, A1.9

**Intra-operative monitoring methods for optimization and fitting of middle ear implants**

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kludt, E. (Dr.); Lilli, G. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A1.10

### **Functional characterisation of the central hearing system by emission tomography**

■ Projektleitung: Majdani, O. (PD Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Schurzig, D., Rau, T.; Lexow, G.J.; Großöhlichen, M.; Salcher, R. (Dr.), Würfel, W. (Dr.); Kooperationspartner: Rissing, L. (Prof. Dr.), LUH; Wurz, M.C. (Dr.), LUH; Wallaschek, J. (Prof. Dr.), LUH; Neubauer, M. (Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.1

### **Behavioural and electrophysiological investigations on electrical/optogenetic stimulation in the auditory midbrain**

■ Projektleitung: Kurt, S. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kral, Quass, G., A. (Prof. Dr.); Krauss, J. (Prof. Dr.); Schwabe, K. (Prof. Dr.); Pietsch M. (Dr.); Kooperationspartner: Hildebrandt, J. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.2

### **Cortical evoked potentials in individuals with central auditory implants**

■ Projektleitung: Sandmann, P. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Prof. Dr.); Dengler, R. (Prof. Dr.); Finke, M. (Dr.); Haumann, S. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kral, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Debener, S. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Bendixen, A. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.3

### **Improvement of electrode-nerve interaction**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Aliuos, P. (Dr.); Wissel, K. (Dr.); Paasche, G. (Dr.); Würfel, W. (Dr.); Kooperationspartner: Behrens, P. (Prof. Dr.), LUH; Zeilinger, C. (PD Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.4

### **Development of carbon nanotubes-based CI electrodes for higher electrode contact numbers as well as decreased stiffness of electrode carriers**

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Stieghorst, J.; Tegtmeier, K.; Lammers, O.; Golly, F.; Aliuos, P. (Dr.); Warnecke, A. (PD Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A2.5

### **Development of a biohybrid electrode with regenerative potential and for a local drug delivery in the inner ear**

■ Projektleitung: Warnecke, A. (PD Dr.); Mitarbeiter: Wissel, K. (Dr.); Kranz, K. (Dr.); Scheper, V. (Dr.); Kooperationspartner: Ehlert, N. (Dr.), LUH; Burblied, N., LUH; Kreisköther, K.D., LUH; Werner, D., LUH; Nolte, K., LUH; Heemeier, T., LUH; Wendt, N., LUH; Schwarz, H.-C., LUH; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.6

### **Development of a robust sensor system for the measurement of the inner ear pressure; Selection of a piezo-electric actuator concept for the stimulation of the cochlea**

■ Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.); Rissing, L. (Prof. Dr.), LUH; Kooperationspartner: Wurz, M.C. (Dr.), LUH; Förderung: DFG, Hearing4all A2.7

### **Optoacoustic, optical stimulation: Excitation pattern in inferior colliculus and interaction with electrical stimulation**

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.); Ertmer, W. (Prof. Dr.), LUH; Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Sato, M. (Dr.), Baumhoff, P.; Balster, S. (Dr.); Schuon, R. (Dr.); Kooperationspartner: Schultz, M. (Dr.), LZH; Kallweit N., LZH; Ripken, T. (Dr.), LZH; Krüger, A. (Dr.), LZH; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.8

### **Improved biointegration of electrode surfaces**

■ Projektleitung: Behrens, P. (Prof. Dr.), LUH; Mitarbeiter: Warnecke, A. (PD Dr.); Kranz, K. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A2.9

### **Analysis of the Integrative Properties of Auditory Cortex Activation in Normal Hearing and Deaf Animals. A Correlation and Coherence analysis of local field potential and multiunit data**

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.); Blume, H. (Prof. Dr.), LUH; Payá-Vayá, G. (Prof. Dr.), LUH; Mitarbeiter: Hubka, P.

(Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A2.10

#### **Cortical plasticity after sensory deprivation and cochlear implantation**

■ Projektleitung: Sandmann, P. (Prof. Dr.); Dengler, R. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Prof. Dr.); Finke, M. (Dr.); Kral, A. (Prof. Dr.); Wittfoth-Schardt, D.M. (Dr.); Kooperationspartner: Debener, S. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Bendixen, A. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, A3.1

#### **Neurophysiological CI evaluation and cognitive influences on CI performance measured by novelty detection**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Finke, M. (Dr.); Mitarbeiter: Sandmann, P. (Prof. Dr.) Kopp, B. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A3.5

#### **Application of an fNIRS-based evaluation of the activity in the auditory cortex after cochlear implantation in infants**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Höfer, M. (Dr.); Haumann, S. (Dr.); Sandmann, P. (Prof. Dr.); Finke, M. (Dr.); Münzel, F. (Dr.) Dengler, R. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A3.6

#### **Individualized Speech Intelligibility Model for CI users/CI user model release**

■ Projektleitung: Nogueira, W. (Prof. Dr.); Büchner, A. (Prof. Dr.); Jürgens, T. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, B4.8

#### **Music signal processing for cochlear implants (MuSIProCI)**

■ Projektleitung: Nogueira, W. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Penninger, R.; Förderung: DFG, Hearing4all, B4.9

#### **Assessing and predicting the individual outcome for Cochlea Implants, Middle Ear implants & Bone Conduction Instruments**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.), Maier, H. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Haumann, S. (Dr.); Busch, S. (Dr.); Kludt, E. (Dr.), Würfel, W. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, B5.2

#### **Neurophysiological CI evaluation by auditory deviant detection**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Finke, M. (Dr.); Sandmann, P. (Prof. Dr.); Kopp, B. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, B5.4

#### **Individual determination of an optimal temporal masking parameter in a novel CI speech coding strategy: TPACE**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Kludt, E. (Dr.); Nogueira, W. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, B5.5

#### **Individual Model of a Cochlear Implant "IndiMoCI"**

■ Projektleitung: Nogueira, W. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Büchner, A. (Prof. Dr.); Würfel, W. (Dr.); Penninger, R.; Ashida, G.; Förderung: DFG, Hearing4all, B5.6

#### **Improving low-frequency hearing for cochlear implant users**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Penninger, R. (Dr.), Nogueira, W. (Prof. Dr.); Kludt, E. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, B5.10

#### **Electrophysiological correlates of speech perception in noise in cochlear-implant users**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Finke, M. (Dr.); Sandmann, P. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ruigendijk E. (Prof. Dr.), Universität Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, B5.11



#### **Invasive recordings in cochlear implant users**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Höfer, M. (Dr.); Kooperationspartner: Debener, S. (Prof. Dr.), Bleichner, M. (Dr.), Universität Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, C7.5

#### **Etablierung eines Modells der Schwerhörigkeit an CaV1.3 knockout Mäusen**

■ Projektleitung: Warnecke, A. (PD Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Schulze, J.; Kooperationspartner: Nothwang, H.-G. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all assoziiert

#### **Kovalente Bindung von Proteinen an der Silikonoberfläche zur Entwicklung neuartiger Pharmakotherapien für das Innenohr**

■ Projektleitung: Burke, W./ Warnecke, A. (PD Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Schulze, J.; Kooperationspartner: Cochlear, Waldmann (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all assoziiert

#### **Microarray-basiertes Screening von Proteinen zur Einleitung von Differenzierungsprozessen in Stammzellen (humane adulte mesenchymale Stammzellen aus dem Fettgewebe sowie murine ortsansässige neonatale aus dem Spiralganglion)**

■ Projektleitung: Warnecke, A. (PD Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Majdani, M. (PD Dr.), Paasche, G. (Dr.); Schulze, J.; Aliuos P.; Kooperationspartner: Zeilinger, C. (PD Dr.); Stöver, T. (Prof. Dr.); Diensthuber, M. (Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all assoziiert

#### **Nanoporöses Platin als lokales Reservoir für Wachstumsfaktoren**

■ Projektleitung: Behrens, P. (Prof. Dr.); Warnecke, A. (PD Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Schulze, J.; Kooperationspartner: LUH; Förderung: DFG, Hearing4all assoziiert

#### **Einfluss der HBO-Therapie auf Faktorproduktion und Freisetzung**

■ Projektleitung: Warnecke, A. (PD Dr.); Mitarbeiter: Paasche, G. (Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Schulze, J.; Stolle, S.; Kooperationspartner: Lamm, H. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all assoziiert

#### **Active implant for optoacoustic natural sound enhancement (ACTION)**

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.), Reuter, G. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Rettenmaier, A. (PhD), Baumhoff P., Steffens M. (Dr.), Kühne K.-J.; Förderung: EU (FP7)

#### **A novel micronutrient-based strategy to prevent hearing impairments: test and road to market for age-related hearing loss and preservation of residual hearing (PROHEARING)**

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Lenarz, T. (Prof. Dr.), Büchner, A. (Prof. Dr.); Lesinski-Schiedat, A. (Prof. Dr.); Leifholz, M.; Sängler, P., Bittroff, J.; Sleimann, A., Dragicevic, O., Prenzler, N. (Dr.), Lahr, A., Rottmann, T.; Kooperationspartner: on der Leyen, H. (Prof. Dr.), HCTC; Gomez, J., (Prof. Dr.), Universität LaMancha; Förderung: EU

#### **Neurotrophic Cochlear Implant for Severe Hearing Loss**

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Konerding, W. (Dr.), Janssen H., Schwieger J. Hoffmeister, M.; Kristof, A., Bohlmann, J.; Kooperationspartner: NsGene, Ballerup, Dänemark; MED-EL, Innsbruck; Förderung: EU-Projekt NeuEar

#### **Etablierung einer Zelllinie als Ersatzkultur für primäre auditorische Neurone**

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Mitarbeiter: Schwieger, J.; Förderung: EU-Projekt NeuEar

#### **Phase 1 Safety Study for a new Two-Shank Auditory Midbrain Implant (AMI)**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stein, J. (Dr.); Kooperationspartner: Lim, H. (Prof.), HCTC, Universität Minnesota; Förderung: Universität Minnesota

### 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

### Erfassung der Langzeitergebnisse sowie schulischer und beruflicher Perspektiven bei hörgeschädigten Patienten, die in der Kindheit mit einem Cochlea-Implantat versorgt wurden

■ Projektleitung: Illg, A. (Dr.); Mitarbeiter: Haack, M.; Förderung: Geers-Stiftung, Hörstiftung

### Fleximplants - Ultra Flexible CNT-based Electrodes

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stieghorst, J.; Tegmeier, K.; Lammers, O.; Golly, F.; Aliou, P. (Dr.); Kooperationspartner: HZH GmbH, LK St. Pölten, ACMT Wr. Neustadt; Förderung: NFB, LSC10-033 (Niederösterreich)

### Modiolar Clinging Electrode Shaft

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Stieghorst, J.; Förderung: NFB, LSC10-033 (Niederösterreich), Hearing4all assoziiert

### 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)

### Originalpublikationen

Avci E, Nauwelaers T, Lenarz T, Hamacher V, Kral A. Variations in microanatomy of the human cochlea. *J Comp Neurol* 2014;522(14):3245-3261

Beltrame AM, Todt I, Sprinzl G, Profant M, Schwab B. Consensus statement on round window vibroplasty. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;123(10):734-740

Buechner A, Dyballa KH, Hehrmann P, Fredelake S, Lenarz T. Advanced beamformers for cochlear implant users: acute measurement of speech perception in challenging listening conditions. *PLoS One* 2014;9(4):e95542

Buechner A, Vaerenberg B, Gazibegovic D, Brendel M, De Ceulaer G, Govaerts P, Lenarz T. Evaluation of the 'Fitting to Outcomes expert' (FOX(R)) with established cochlear implant users. *Cochlear Implants Int* 2015;16(1):39-46

Burghard A, Lenarz T, Kral A, Paasche G. Insertion site and sealing technique affect residual hearing and tissue formation after cochlear implantation. *Hear Res* 2014;312:21-27

Burke WF, Lenarz T, Maier H. Hereditäre Schwerhörigkeit Teil 2: Syndromale Formen der Schwerhörigkeit. *HNO* 2014;62(10):759-69; quiz 770

Ceschi P, Bohl A, Sternberg K, Neumeister A, Senz V, Schmitz KP, Kietzmann M, Scheper V, Lenarz T, Stöver T, Paasche G. Biodegra-

dable polymeric coatings on cochlear implant surfaces and their influence on spiral ganglion cell survival. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2014;102(6):1255-1267

Durisin M, Büchner A, Lesinski-Schiedat A, Bartling S, Warnecke A, Lenarz T. Cochlear implantation in children with bacterial meningitic deafness: The influence of the degree of ossification and obliteration on impedance and charge of the implant. *Cochlear Implants Int* 2014;DOI: 10.1179/1754762814Y.0000000094

Gärtner L, Wurfel W, Büchner A, Lenarz T. Unerwartet stark abnehmendes Sprachverstehen bei einem Patienten mit Cochlea-Implantat. *Laryngorhinootologie* 2014;93(6):398-400

Geissler G, Arweiler I, Hehrmann P, Lenarz T, Hamacher V, Büchner A. Speech reception threshold benefits in cochlear implant users with an adaptive beamformer in real life situations. *Cochlear Implants Int* 2014;DOI: 10.1179/1754762814Y.0000000088 [

Giere T, Busch S, Lenarz T, Maier H. Erste audilogische Ergebnisse des im Ohr getragenen Knochenleitungshörgeräts C.A.I. BC811. *HNO* 2015;63(1):50-55

Helmstaedter V, Lenarz T, Teschner M. Gruppenphänomene in ärztlichen Entscheidungen - Eine Analyse unter Assistenzärzten einer HNO-Klinik. *Laryngorhinootologie* 2014;

Helmstaedter V, Tellkamp R, Schwab B, Lenarz T, Durisin M. Die

Hochfrequenz-Jet-Ventilation in der HNO-Heilkunde - chirurgische und anästhesiologische Aspekte. *Laryngorhinootologie* 2014;93(7):455-460

Hüten M, Dhanasingh A, Hessler R, Stöer T, Esser KH, Möler M, Lenarz T, Jolly C, Groll J, Scheper V. In vitro and in vivo evaluation of a hydrogel reservoir as a continuous drug delivery system for inner ear treatment. *PLoS One* 2014;9(8):e104564

Illg A, Bojanowicz M, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T, Büchner A. Evaluation of the bimodal benefit in a large cohort of cochlear implant subjects using a contralateral hearing aid. *Otol Neurotol* 2014;35(9):e240-4

Joachimsthaler B, Uhlmann M, Miller F, Ehret G, Kurt S. Quantitative analysis of neuronal response properties in primary and higher-order auditory cortical fields of awake house mice (*Mus musculus*). *Eur J Neurosci* 2014;39(6):904-918

Jurawitz MC, Büchner A, Harpel T, Schüssler M, Majdani O, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T. Hearing Preservation Outcomes with Different Cochlear Implant Electrodes: Nucleus(R) Hybrid-L24 and Nucleus Freedom CI422. *Audiol Neurootol* 2014;19(5):293-309

Kobler JP, Schoppe M, Lexow GJ, Rau TS, Majdani O, Kahrs LA, Ortmaier T. Temporal bone borehole accuracy for cochlear implantation influenced by drilling strategy: an in vitro study. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2014;9(6):1033-1043

Koch T, Radner H, Stolle S, Lenarz T. Golfballgrosser Tumor der Wangenschleimhaut. *HNO* 2014;62(5):378-381

Kranz K, Warnecke A, Lenarz T, Durisin M, Scheper V. Phosphodiesterase type 4 inhibitor rolipram improves survival of spiral ganglion neurons in vitro. *PLoS One* 2014;9(3):e92157

Lammers MJ, Lenarz T, van Zanten GA, Grolman W, Buechner A. Sound localization abilities of unilateral hybrid cochlear implant users with bilateral low-frequency hearing. *Otol Neurotol* 2014;35(8):1433-1439

Lenarz T, Schwab B, Maier H, Kludt E. Direkte akustische cochleäre Stimulation für die Therapie der hochgradigen kombinierten Schwerhörigkeit: Codacs Direct Acoustic Cochlear Implant System. *HNO* 2014;62(7):481-489

Lenarz T, Verhaert N, Desloovere C, Desmet J, D'hondt C, Gonzalez JC, Kludt E, Macias AR, Skarzynski H, Van de Heyning P, Vyncke C, Wasowski A. A comparative study on speech in noise understanding with a direct acoustic cochlear implant in subjects with severe to profound mixed hearing loss. *Audiol Neurootol* 2014;19(3):164-174

Mahmoudian S, Lenarz M, Esser KH, Salamat B, Alaeddini F, Dengler R, Farhadi M, Lenarz T. Alterations in early auditory evoked potentials and brainstem transmission time associated with tinnitus residual inhibition induced by auditory electrical stimulation. *Int Tinnitus J* 2013;18(1):63-74

Miller F, Burghard A, Salcher R, Scheper V, Leibold W, Lenarz T, Paasche G. Treatment of middle ear ventilation disorders: sheep as

animal model for stenting the human eustachian tube - a cadaver study. *PLoS One* 2014;9(11):e113906

Mohebbi S, Diaz JD, Kühnel MP, Durisin M, Rau T, Mirsalehi M, Ripken T, Meyer H, Lenarz T, Majdani O. Optical Coherence Tomography (OCT) guided inner ear decalcification, fast and safe method. *Biomed Tech* 2014;59:S564-S567

Nava E, Bottari D, Villwock A, Fongler I, Büchner A, Lenarz T, Röder B. Audio-tactile integration in congenitally and late deaf cochlear implant users. *PLoS One* 2014;9(6):e99606

Penninger RT, Kludt E, Limb CJ, Leman M, Dhooge I, Buechner A. Perception of polyphony with cochlear implants for 2 and 3 simultaneous pitches. *Otol Neurotol* 2014;35(3):431-436

Pirone A, Kurt S, Zuccotti A, Rüttiger L, Pilz P, Brown DH, Franz C, Schweizer M, Rust MB, Rübsamen R, Friauf E, Knipper M, Engel J. Alpha2delta3 is Essential for Normal Structure and Function of Auditory Nerve Synapses and is a Novel Candidate for Auditory Processing Disorders. *J Neurosci* 2014;34(2):434-445

Quabius ES, Haag J, Kühnel A, Henry H, Hoffmann AS, Görögh T, Hedderich J, Evert M, Beule AG, Maune S, Knecht R, Ovari A, Durisin M, Hoppe F, Tribius S, Röcken C, Ambrosch P, Hoffmann M. Geographical and anatomical influences on human papillomavirus prevalence diversity in head and neck squamous cell carcinoma in Germany. *Int J Oncol* 2015;46(1):414-422

Raymondos K, Seidel T, Sander B, Gerdes A, Goetz F, Helmstädter V, Panning B, Dieck T. The intubation scoop (i-scoop) - a new type of laryngoscope for difficult and normal airways. *Anaesthesia* 2014;69(9):990-1001

Rettenmaier A, Lenarz T, Reuter G. Nanosecond laser pulse stimulation of spiral ganglion neurons and model cells. *Biomed Opt Express* 2014;5(4):1014-1025

Salcher R, Schwab B, Lenarz T, Maier H. Round window stimulation with the floating mass transducer at constant pretension. *Hear Res* 2014;314:1-9

Schultz M, Baumhoff P, Kallweit N, Sato M, Krüger A, Ripken T, Lenarz T, Kral A. Optical stimulation of the hearing and deaf cochlea under thermal and stress confinement condition. *Proc SPIE* 2014;8928:892816-892816-7

Schwab B, Salcher R, Teschner M. Comparison of two different titanium couplers for an active middle ear implant. *Otol Neurotol* 2014;35(9):1615-1620

Stieghorst J, Tegtmeier K, Aliuos P, Zernetsch H, Glasmacher B, Doll T. Self-bending hydrogel actuation for electrode shafts in cochlear implants. *Phys Status Solidi (A) Appl Res* 2014;211(6):1455-1461

Stolle SR, Gross S, Lenarz T, Lesinski-Schiedat A. Postoperative Früh- und Spätkomplikationen bei Kindern und Erwachsenen nach CI-Implantation. *Laryngorhinootologie* 2014;93(9):605-611

Tegtmeier K, Aliuos P, Stieghorst J, Schickedanz M, Golly F, Zernetsch H, Glasmacher B, Doll T. Aligned carbon nanotube-liquid

silicone rubber conductors and electrode surfaces for stimulating medical implants. *Phys Status Solidi (A) Appl Res* 2014;211(6):1439-1447

Thiele C, Wardenga N, Lenarz T, Büchner A. Überprüfung der Vergleichbarkeit von Freifeld- und HDA200-Kopfhörmessungen für den Freiburger Sprachtest. *HNO* 2014;62(2):115-120

Timm L, Vuust P, Brattico E, Agrawal D, Debener S, Büchner A, Dengler R, Wittfoth M. Residual neural processing of musical sound features in adult cochlear implant users. *Front Hum Neurosci* 2014;8:181

Ulusoy M, Walter JG, Lavrentieva A, Kretschmer I, Sandiford L, Le Marois A, Bongartz R, Aliuos P, Suhling K, Stahl F, Green M, Scheper T. One-pot aqueous synthesis of highly strained CdTe/CdS/ZnS nanocrystals and their interactions with cells. *RSC Adv* 2015;5(10):7485-7494

Vaerenberg B, De Ceulaer G, Szlavik Z, Mancini P, Buechner A, Govaerts PJ. Setting and reaching targets with computer-assisted cochlear implant fitting. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:646590

Vaerenberg B, Smits C, De Ceulaer G, Zir E, Harman S, Jaspers N, Tam Y, Dillon M, Wesarg T, Martin-Bonniot D, Gärtner L, Cozma S, Kosaner J, Prentiss S, Sasidharan P, Briaire JJ, Bradley J, Debruyne J, Hollow R, Patadia R, Mens L, Veekmans K, Greisiger R, Harboun-Cohen E, Borel S, Tavora-Vieira D, Mancini P, Cullington H, Ng AH, Walkowiak A, Shapiro WH, Govaerts PJ. Cochlear implant programming: a global survey on the state of the art. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:501738

Weber CM, Lenarz T, Teschner M. Eine seltene Ursache akuter Dysphagie mit Hypoglossusparesie und einseitigem Hörverlust. *Laryngorhinootologie* 2015;94(3):179-181

Wenzel GI, Lenarz T, Schick B. Welche Farben könnten wir hören?: Lichtstimulation des Hörsystems. *HNO* 2014;62(2):82-87

Wenzel GI, Sarnes P, Warnecke A, Stöver T, Jäger B, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T. Non-penetrating round window electrode stimulation for tinnitus therapy followed by cochlear implantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;DOI: 10.1007/s00405-014-3413-8

Wrzeszcz A, Steffens M, Balster S, Warnecke A, Dittrich B, Lenarz T, Reuter G. Hydrogel coated and dexamethasone releasing cochlear implants: Quantification of fibrosis in guinea pigs and evaluation of insertion forces in a human cochlea model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2015;103(1):169-178

Wullstein M, Duda F, Abendroth P, Heemeier T, Esser KH, Behrens P, Prenzler N, Lenarz T, Brandes G. Phagocytic activity of the epithelium in the middle ear - A comparative electron microscopical study in rabbits implanted with various silica-coated Bioerit® II-TORPs for 21 days. *Biomed Tech* 2014;59:S73-S74

Würfel W, Lanfermann H, Lenarz T, Majdani O. Cochlear length determination using Cone Beam Computed Tomography in a clinical setting. *Hear Res* 2014;316:65-72

## Abstracts

2014 wurden 12 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Teschner, Magnus Johannes (PD Dr. med.): Untersuchungen zu Effekten von Rauschen und asymmetrischen Schallempfindungsschwerhörigkeiten auf den primären auditorischen Kortex A1.

## Wissenschaftspreise

Warnecke, Athanasia (Dr.): GEERS Stiftungspreis.

Finke, Mareike: 8th International Symposium on Objective Measures in Auditory Implants, Posterpreis.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lenarz, Thomas (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; Koordination des PhD-Programms „Biomedical Engineering“; Regional Secretary EAONO/Member of the Steering Committee EAONO; Mitglied im Vorstand des Exzellenzclusters Hearing and its Disorders des Landes Niedersachsen; AWMF-Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie und Audiologie; Vorstand Zentrum für Hörforschung Hannover - Oldenburg; Koordination des PhD-Programms „Hören“; Mitglied im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik; Sprecher Hannover Exzellenzcluster „Hearing4all“ Oldenburg-Hannover; Stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT); Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT); Herausgeberschaften: Mitherausgeber der Zeitschrift für Laryngo-Rhino-Otologie; Beirat HNO; Editorial Board Otology & Neurology; Zeitschrift für Audiologie; Cochlear Implant International; European Archives of Otorhinolaryngology; Mitglied des Editorial Board des International Advanced Otology Journal; Mitglied des Editorial Board „Otorhinolaryngology Clinics“; Mitglied des Advisory Board „Journal of Hearing Science“; Gutachterliche Tätigkeiten für Zeitschriften: Otology & Neurology; HNO; Laryngo-Rhino-Otologie; The Laryngoscope; European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck; BMC Neurology; Acta Otorhinolaryngologica; Forschungsschwerpunkte (einschließlich Drittmittelförderung): Ursachen, Diagnostik und Therapie von Hörstörungen; Design, Entwicklung und Testung auditorischer Implantate (Cochlea-Implantate, zentral auditorische Implantate, implantierbare Hörgeräte, Mittelohrprothesen); Protektion und Regeneration im peripheren auditorischen System; Klinische Audiologie; Lokale Pharmakotherapie des Innenohrs; Computer- und roboterassistierte Chirurgie; Forschungsverbünde: Sonderforschungsbereich 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“, Sprecher: Prof. Prof. h. c. Dr. T. Lenarz, Transdisziplinärer SFB in Zusammenarbeit der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover und der Tierärztlichen Hochschule Hannover; SFB TR37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin“; EU Projekte „NanoEar“, BioEar, HearProtect, „ProHearing“, „NeuEar“; 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; 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 Otolology & 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; Leopoldina Nationale Akademie der Wissenschaften; Korrespondierende Mitgliedschaften; American Association of Otolaryngology seit 1997; Slowakische HNO-Gesellschaft seit 1998; Österreichische HNO-Gesellschaft seit 2005; Belgische HNO-Gesellschaft seit 2006.

### Patente

Stieghorst, J.; Doll, T. (Prof. Dr.): Gedrucktes Implantat (DE 10 2014 010 677.2).

## Abteilung Experimentelle Otologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Dr. Andrej Kral

Tel.: 0511/532-7272 • kral.andrej@mh-hannover.de • www.vianna.de

■ Keywords: Neuroprothesen, Cochlea Implantat, Neuronale Plastizität, Entwicklung, Lernen

## Forschungsprofil

Die Abteilung für experimentelle Otologie fügt sich in den Schwerpunkt Biomedizinische Technik und Implantate der MHH.

Die Abteilung fokussiert ihre Forschungstätigkeit auf die Gebiete der Neuroprothetik und der Neurowissenschaft.

Neuroprothetik: In den letzten Jahren brachte der Einsatz von Cochlea-Implantaten einen beträchtlichen Fortschritt in der Therapie von Gehörlosigkeit. Cochlea-Implantate selbst können weiter verbessert werden: Das elektrische Feld breitet sich (bei homogener Umgebung) kugelförmig im Raum aus, und kann nur rudimentär auf einen Ort gezielt werden. Neuroprothetik erfordert aber häufig eine sehr gezielte Stimulation. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu lösen, bietet die Stimulation mit kohärentem „Licht“ (Laser). Im Rahmen des EU Projekts (ACTION) wird die Entwicklung einer neuen Prothese ist, die Laserlicht mit nutzt. Dazu wurden Untersuchungen zur Laser-Gewebe Interaktion durchgeführt (Kallweit et al., 2014) und Untersuchungen die unterschiedliche physikalische Phänomene zur Schallerzeugung nutzen (Schlutz et al., 2014). 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.

Zusätzlich untersuchten wir, wie elektrische und akustische Stimulation im Hörnerv von resthörigen Tieren interagieren (Tillein et al., 2014). Diese Daten zeigten zum ersten mal, dass die elektrische Stimulation keinen systematischen Verzerrungseffekt auf die akustischen rezeptiven Felder der Hörnervfasern hat, und dass die häufigste Interaktion eine gegenseitige Maskierung der beiden Stimuli repräsentiert. Eine weitere Untersuchung war auf die interindividuelle Variabilität der Form des humanen Innenohrs gerichtet. Mit Hilfe von  $\mu$ CT Aufnahmen und 3D Rekonstruktionen der Cochleae konnten wir eine Form identifizieren, die wir als „rollercoaster“ bezeichnet haben und die problematisch bei Implantationen sein könnte (Avci et al., 2014).

Entwicklungs-Neurophysiologie und neuronale Plastizität: Der Erfolg einer Cochlea-Implantation basiert auch auf der Fähigkeit des Gehirns die künstliche Reizung interpretieren zu lernen. Die Fragestellung nach „Nature or Nurture“, also nach reizevozierten Entwicklungsschritten des auditorischen Systems, ist wissenschaftlich höchst relevant. Auf diesen Gebiet sind viele Fragen nach wie vor ungeklärt. Wir untersuchen, worauf die sensiblen Entwicklungsphasen basieren und warum manche davon „kritisch“ (also nicht reversibel) sind. Wir untersuchen, wie sich Neurone in funktionale „Assemblies“ formieren und welche Rolle dabei die Hörerfahrung spielt. Wir konnten nachweisen dass ein komplexes Muster an kortikaler Aktivität, die durch eine Cochlea-Implantation angeregt wird, in Gehörlosigkeit deutlich verändert ist und manche Eigenschaften des elektrischen Reizes gar nicht kortikal repräsentiert werden können (Kral & Sharma, 2012). Die Entwicklung von subkortikalen Strukturen (Hirnstamm) scheint nicht grundsätzlich durch Gehörlosigkeit verändert zu sein (Tillein et al., 2012), was im Kontrast mit kortikalen sensiblen Phasen steht (Kral, 2013). In einer neuen Untersuchung konnten wir nachweisen, dass einseitige Hörerfahrung bei gehörlosen Katzen (Kral & Lomber,

2015) zur Veränderung der interauralen Zeitanalyse führt (Kral et al., 2015). Diese Daten komplementieren unsere Publikationen aus dem Vorjahr die belegen, dass es zu einer Umgestaltung der auralen Präferenz kommt (Kral et al., 2013a,b). Zusätzlich konnten wir mit Hilfe von elektroencephalographischen Untersuchungen bei binaural implantierten Patienten nachweisen, dass eine späte Ertaubung trotzdem die Analyse von räumlichen Informationen im Gehirn ermöglicht, diese jedoch deutlich schwieriger ist als bei normalhörenden Probanden (Senkowski et al., 2014). In einer Übersichtsarbeit im renommierten Blatt *Pediatrics* wurden unsere tierexperimentellen Daten zur Repräsentation der Ohren und zum räumlichen Hören bei einseitiger Gehörlosigkeit mit Daten von Kindern verglichen und ein neues Syndrom vorgeschlagen, der mit asymmetrischen Hören in Kindesalter einhergeht (Gordon et al., 2015).

Weiterhin haben wir die Vokalistinnen von gehörlos geborenen Katzen untersucht (Hubka et al., 2015). Diese Daten zeigten, dass die Gehörlosigkeit die Entwicklung von Isolationsrufen signifikant verändert, nicht nur im Sinne des Vokalisations-verhaltens (lautere Vokalisationen), sondern auch in ihrer spektralen Charakteristik. Das belegt eindeutig, dass auch vokale "nicht-lerner" wie die Katze ein funktionierendes Hören benötigen, um normal zu vokalisieren. Diese Daten sind überraschend und widerlegen alte Theorien zum vokalen Lernen.

In Kooperation mit der Tierärztlichen Hochschule (Prof. E. Zimmermann) haben wir zum ersten mal mit objektiven Messmethoden das Hörvermögen von Mausmakis beschrieben (Schopf et al., 2014). Diese Spezies wir als Model von altersbedingten Hirnveränderungen diskutiert und wir konnten zusätzlich nachweisen, dass die Form der Altersschwerhörigkeit einer metabolischen Presbycusis entspricht.

## Forschungsprojekte

### Räumliches Hören bei kongenitaler Deprivation

Die auditorischen Areale A1, PAF und DZ dienen der Lokalisation der Schallquelle im Raum. Wir konnten nachweisen, dass die cortikale binaurale Repräsentation durch kongenitale Gehörlosigkeit beeinträchtigt wird. Mit Komplexitätsanalysen der Einzelzellantworten untersuchen wir, ob das naive neuronale Netzwerk bei binauralen Stimulation eine einfachere („zufällig zusammengesetzte“) funktionale Architektur aufweist. Um eine vermutete Entkopplung der höheren Areale vom primären Feld in Gehörlosigkeit (Kral and Eggermont, 2007) nachzuweisen, wird die funktionale Kopplung von PAF und DZ mit A1 unter elektrischer binauraler Stimulation und visuellen/somatosensorischer Stimulation untersucht. Korrelations- und Kausalitätsanalysen der Aktivität sollen die Stärke der funktionalen Kopplung während der binauralen Verarbeitung schichtspezifisch bei hörenden und gehörlosen Tieren vergleichen. Die Daten würden Rückschlüsse über Mechanismen der Defizite bei angeborener Gehörlosigkeit, besonders in Schallquellenlokalisierung, ermöglichen.

■ Projektleitung: Kral, Andrej, Prof. Dr.Dr.; Kooperationspartner: Sharma, Anu (Prof. Dr.), University of Colorado, USA, Tillein, Jochen, Dr., MedEl Comp. Innsbruck, Österreich; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4All und DAAD

## Weitere Forschungsprojekte

### „Fast temporal processing and,central auditory disorder‘: subcortical mechanisms“

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.) & Nothwang, Hans-Gerd (Prof. Dr.); Förderung: DFG Kr 3370/2-1

### Presbycusis: zentrale Mechanismen

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: MedEl Comp., Innsbruck, Österreich

### Humane Cochlea: morphologische Untersuchungen im $\mu$ CT

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: Advanced Bionics ERC, Hannover, Deutschland

### **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; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4All; National Institutes of Health, USA, Institutes of Health Research, Canada

### **Infrarotstimulation des Innenohres**

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: Exzellenzcluster Hearing4All; EU Projekt ACTION; Cochlea-Implantat Industrie (MedEL Comp., Innsbruck, Österreich)

### **Originalpublikationen**

Avci E, Nauwelaers T, Lenarz T, Hamacher V, Kral A. Variations in microanatomy of the human cochlea. *J Comp Neurol* 2014;522(14):3245-3261

Burghard A, Lenarz T, Kral A, Paasche G. Insertion site and sealing technique affect residual hearing and tissue formation after cochlear implantation. *Hear Res* 2014;312:21-27

Hubka P, Konerding W, Kral A. Auditory feedback modulates development of kitten vocalizations. *Cell Tissue Res* 2014;DOI: 10.1007/s00441-014-2059-6

Schopf C, Zimmermann E, Tümsmeyer J, Kästner SB, Hubka P, Kral A. Hearing and age-related changes in the gray mouse lemur. *J Assoc Res Otolaryngol* 2014;15(6):993-1005

Schultz M, Baumhoff P, Kallweit N, Sato M, Krüger A, Ripken T, Lenarz T, Kral A. Optical stimulation of the hearing and deaf cochlea under thermal and stress confinement condition. *Proc SPIE* 2014;8928:892816-892816-7

Tillein J, Hartmann R, Kral A. Electric-acoustic interactions in the hearing cochlea: Single fiber recordings. *Hear Res* 2014;DOI: 10.1016/j.heares.2014.09.011

### **Abstracts**

2014 wurden 8 Abstracts publiziert.

### **Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.): Chair, International Committee, Association for Research in Otolaryngology; Member, Animal Research Committee, Association for Research in Otolaryngology.



## Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Ptok

Tel.: 0511/532-9110 • E-Mail: ptok.martin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/paedaud.html

■ Keywords: Sprachstörung, Sprechstörung, Stimmstörung, kindliche Hörstörung, Dysphagie

## Forschungsprofil

Während in früheren Generationen die Unfähigkeit zu manueller Tätigkeit den Krankheitsbegriff wesentlich geprägt hat, gewinnen heutzutage kommunikative Fähigkeiten zunehmend an Bedeutung. Untersuchungen haben gezeigt, dass der volkswirtschaftliche Verlust durch die Beeinträchtigung der Kommunikationsfähigkeit alleine in den USA jährlich in einer Größenordnung von mehr als 100 Mrd. US\$ liegt. Es hat sich gezeigt, dass unter Arbeitslosen diejenigen besonders schwer in eine Arbeitsstelle zu vermitteln sind, deren sprachliche Kommunikation eingeschränkt ist. Dabei spielen sowohl Beeinträchtigungen der impressiven (Hören) als auch expressiven (Sprache, Sprechen, Stimme) Kommunikation eine Rolle. Ganz unabhängig davon ist es für die Betroffenen und deren Angehörige ein schwerer Schicksalsschlag, wenn durch Hör-, Sprach-, Sprech- oder Stimmstörungen der Informationsaustausch gravierend beeinträchtigt ist. Insbesondere bei kindlichen Hörstörungen kann eine nicht oder zu spät behandelte Hörstörung zu irreversiblen Schäden führen, die nicht nur die Entwicklung auf sprachlicher, sondern auch auf intellektueller, sozialer und emotionaler Ebene bleibend behindert. Denn die Einschränkung der Sprech- und Sprachfähigkeiten hat nach heutigem Wissen auch häufig alltagsrelevante Auswirkungen auf die Schriftsprach- und Lesekompetenzen. Ausreichende Fertigkeiten in diesem Bereich sind aber in der gesamten Arbeitswelt nicht mehr wegzudenken.

Schluckstörungen sind nicht nur lebensqualitätsmindernd, sondern führen aufgrund des Risikos von Aspirationen auch zu einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Insbesondere mit zunehmendem Lebensalter und in Verbindung mit allgemeinen Krankheiten wie Schlaganfällen oder Unfällen mit Schädelhirntrauma treten Schluckstörungen vermehrt auf. Im Bereich der Dysphagie sind noch viele Fragen ungeklärt, so dass hier weiterhin ein großer Forschungsbedarf besteht.

Die Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie der MHH hat mit der Vertretung des medizinischen Fachgebietes, das sich mit Kommunikationsstörungen hochspezialisiert auseinandersetzt, die Verpflichtung, die gravierenden Auswirkungen von Kommunikationsstörungen und Schluckstörungen, ihre Diagnostik und die Möglichkeiten der Intervention hinsichtlich ihrer pathophysiologischen Grundlagen zu untersuchen und zu therapieren. Wir stellen uns dieser Verpflichtung mit Forschungsprojekten: zum Erkenntnisgewinn bei Kommunikations- und Schluckstörungen, ihren induzierenden Mechanismen sowie zur Entwicklung rational begründeter Diagnose- und Therapiekonzepte.

## Forschungsprojekte

### **Entwicklung eines zirkulären Knochenleitungshörers. Teilprojekt 1: Audiologische Charakterisierung der Transferfunktion der aufzuwendenden Energie für den Perzeptionsgewinn.**

Die in konventionellen Hörgeräten verwendeten Luftleitungshörer (Lautsprecher) LLH haben bauartbedingt Frequenzgänge, die nicht alle für das Sprachschallsignal wichtigen Frequenzen abdecken. Somit „fehlen“ bei der konventionellen Hörgeräteversorgung mit LLH wichtige Signalanteile. Alternativ vorgeschlagene Versorgungsformen mit (teil-) implantierbaren Hörgeräten, die über einen „Floating mass transducer“ FMT direkt die Gehörknöchelkette antreiben, sind zwar bereits im klinischen Einsatz, gerade im Hochtonbereich haben sie sich aber hinsichtlich ihrer wirksamen Verstärkungsleistung nicht als überlegen erwiesen. Außerdem sind sie mit einem operativen, den Schädelknochen eröffnenden, z.T. die

Gehörknöchelkette destruierenden Eingriff verbunden.

Für Patienten mit speziellen Versorgungsbedürfnissen, z.B. bei Mittelohrfehlbildungen oder einseitiger Taubheit, sind Knochenleitungshörer (KLH) entwickelt worden. Für sie gilt ebenfalls, dass der Frequenzgang unbefriedigend ist. Außerdem erfordern sie entweder das permanente Tragen eines Kopfbügels oder -bandes oder es ist erforderlich, eine Übertragungsschraube in das Felsenbein zu bohren.

Im hier beantragten Projekt soll ein Hörgerätehörer mit einem Verstärkungsbereich entwickelt werden, der signifikant größer ist als der bisherige Hörer (LLH und KLH) einschließlich der FMT. Der angestrebte Verstärkungsbereich soll nicht nur das relevante Sprachschall-spektrum abdecken, sondern auch darüber hinaus für die Konstruktion von Hybrid - Hörern (LLH kombiniert mit KLH) und sogenannter Transpositionsgeräte (Frequenzen des Sprachschalls werden zur besseren Perzeption in andere, höhere Frequenzen übertragen) geeignet sein.

Das zu erstellende Labormuster soll als individuell adaptierbarer, zirkulärer Knochenleitungs-Gehörgangshörer auf der Basis von piezokeramischen Multilayer-Aktoren entwickelt werden. Damit werden zusätzlich weitere bekannte Nachteile bisheriger Hörer, wie Okklusionseffekt, erforderliche Operation etc. vermieden.

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Sattel, Thomas (Prof. Dr. Ing), Technische Universität Ilmenau Kinkel, Martin (Dr.), 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. Dr.); Kooperationspartner: Schleißing, Michael, Firma PHYSIOMED; Förderung: ZIM, BMWi

### **Therapie von sekundären HalslyM.P.H.ödemen**

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Schleißing, Michael, Firma PHYSIOMED; Förderung: AiF

### **Evaluation der PhagoSTIM-Behandlung in der Dysphagietherapie**

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Schleißing, Michael, Firma PHYSIOMED

### **Untersuchungen zur pharyngo-ösophagokortikalen Projektion mit besonderer Berücksichtigung der kortikalen Repräsentation des oberen Ösophagussphinkters**

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.)

### **Hochauflösungsmanometrische Verfahren Untersuchungen zum velopharyngealen Abschluß**

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.)

### **Bolusacidität und Öffnungsdynamik des oberen Ösophagussphinkters**

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.)

### **Effekte der kontinuierlichen neuromuskulären Elektrostimulation auf die Funktion des oberen Ösophagussphinkters**

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.)

### Originalpublikationen

Jungheim M, Janhsen AM, Miller S, Ptok M. Impact of Neuromuscular Electrical Stimulation on Upper Esophageal Sphincter Dynamics: A High-Resolution Manometry Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015;124(1):5-12

Miller S, Jungheim M, Schwemmler C, Schoof S, Ptok M. Belastungsinduzierte laryngeale Obstruktion in Abgrenzung zum Asthma bronchiale. *Laryngorhinootologie* 2014;93(10):677-681

Miller S, Kühn D, Jungheim M, Schwemmler C, Ptok M. Neuromuskuläre Elektrostimulationsverfahren in der HNO-Heilkunde. *HNO* 2014;62(2):131-141

Rittich E, Jungheim M, Ptok M. Beeinflussung des Stimmrippen-einschwingvorganges durch Aktivierung kehlkopfferner Muskeln. *Laryngorhinootologie* 2014;93(8):514-520

### Übersichtsarbeiten

Jungheim M, Miller S, Kühn D, Ptok M. Prosodie, Inputsprache und Spracherwerb. *HNO* 2014;62(4):249-253

Jungheim M, Miller S, Kühn D, Schwemmler C, Schneider JP, Ochs M, Ptok M. Anatomie des oberen Ösophagusphinkters. *HNO* 2014;62(5):385-92; quiz 393-4

Jungheim M, Miller S, Kühn D, Schwemmler C, Schneider JP, Ochs M, Ptok M. Physiologie des oberen Ösophagusphinkters. *HNO* 2014;62(6):457-66; quiz 467-8

Jungheim M, Schwemmler C, Miller S, Kühn D, Ptok M. Schlucken und Schluckstörungen im Alter. *HNO* 2014;62(9):644-651

Kühn D, Miller S, Schwemmler C, Jungheim M, Ptok M. Frühkindliches Schlucken. *Laryngorhinootologie* 2014;93(4):231-236

Miller S, Jungheim M, Ptok M. Erstspracherwerbsforschung und Spracherwerbstheorien. *HNO* 2014;62(4):242-248

Miller S, Kühn D, Jungheim M, Ptok M. Welche Aussagekraft haben nichtinstrumentelle Diagnoseverfahren bei Dysphagie? *HNO* 2014;62(9):654-660

Miller S, Kühn D, Jungheim M, Schwemmler C, Ptok M. Neuromuskuläre Elektrostimulationsverfahren in der HNO-Heilkunde. *HNO* 2014;62(2):131-8; quiz 139-40

Miller S, Kühn D, Ptok M. Transkranielle Stimulationsverfahren: Neue Hoffnungen für Patienten mit Sprachstörungen nach Schlaganfall? *Forum HNO* 2014;16(2):94-98

Miller S, Ptok M. Erwerb morphosyntaktischer Fähigkeiten im Hinblick auf die Konstituentenverschiebung in die Komplementiererposition. *HNO* 2014;62(4):254-257

Ptok M. Subjektive audiometrische Verfahren bei Kindern. *HNO* 2014;62(10):694-701

Ptok M, Bonenberger S, Miller S, Kühn D, Jungheim M. Der laryngeale Adduktionsreflex. *Laryngorhinootologie* 2014;93(7):446-449

Ptok M, Kühn D, Jungheim M, Schwemmler C, Miller S. Leitliniengerechte Diagnostik bei Spracherwerbsstörungen. *HNO* 2014;62(4):266-270

Ptok M, Kühn D, Miller S. Wortschatzerwerb. Konstruktion verschiedener in der Praxis eingesetzter Wortschatztests. *HNO* 2014;62(4):258-265

Ptok M, Ptok A, Jungheim M, Kühn D, Miller S. Sturzprävention im Rahmen des HNO-ärztlichen Counsellings bei älteren Patienten mit Hör- und Gleichgewichtsstörungen. *HNO* 2014;62(9):640-643

### Abstracts

2014 wurden 25 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Land, Rüdiger Matthias (Dr. med.): Properties of extracellular electrophysiological activity in the mouse visual cortex during isoflurane anesthesia.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.): 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](http://www.mh-hannover.de/kieferorthopaedie.html)

■ Keywords: Kieferorthopädie, Biofilm, Lingualtechnik

## Forschungsprofil

Die Klinik für Kieferorthopädie betreibt zurzeit interdisziplinäre klinische Forschung und ist Bestandteil des gemeinsamen Forschungsbereichs des Zentrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, der thematisch zell- und molekularbiologisch ausgerichtet ist.

Einen wesentlichen Forschungsschwerpunkt stellt ein interdisziplinäres Projekt zur Fragestellung der Besiedlung von festsitzenden kieferorthopädischen Behandlungsapparaturen mit Mikroorganismen (sog. „Biofilm“) dar. In diesem Zusammenhang werden auch Materialien mit anti-adhäsiven Oberflächencharakteristika bezüglich ihrer klinischen Wirksamkeit evaluiert. Des Weiteren werden im Zusammenhang mit der Fragestellung des oralen Biofilms mikrobielle und parodontale Veränderungen nach der Insertion individueller linguale Apparaturen sowie nach kombiniert kieferorthopädisch-kieferchirurgischen Behandlungen untersucht.

Als weiterer insbesondere klinisch ausgerichteter Forschungsschwerpunkt ist die „Lingualtechnik“ zu nennen.

Diese Projekte erfolgen in Kooperation mit allen Kliniken des Zentrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde und Kliniken und Instituten der Medizin sowie weiteren Einrichtungen des Wissenschaftsstandortes Hannover.

## Forschungsprojekte

### **Dreidimensionale Analyse der initialen intraoralen Biofilmbildung auf Brackets einer kieferorthopädischen Apparatur aus unterschiedlichen Materialien 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 Anlagerungsflächen 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. Im Vergleich zu konventionellen kieferorthopädischen Materialien weist der Werkstoff Polytetrafluorethylen (PTFE) eine erheblich reduzierte intraorale Langzeitbiofilmmakкумуляtion auf.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, eine konventionelle sowie eine mechanisch optimierte PTFE-Beschichtung hinsichtlich der initialen Biofilmbildung vergleichend unter in-vivo-Bedingungen zu untersuchen. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe eingeführt, die den Materialeigenschaften von konventionell eingesetzten Stahlbrackets entspricht.

Zu diesem Zweck wurden drei Probekörper (reines PTFE, keramikverstärktes PTFE und Stahl) in randomisierter Reihenfolge auf einer Miniplastschiene in der Molarenregion befestigt. Die Schienen wurden für einen Zeitraum von 48 Stunden bei insgesamt zehn parodontal gesunden Probanden (5 Frauen und 5 Männer) mit einem Durchschnittsalter von  $27,3 \pm 3,7$  Jahren eingegliedert. Anschließend erfolgten eine Fluoreszenzmarkierung des Biofilms und die dreidimensionale Analyse des Biofilms mittels der Konfokalen Laser Scanning Mikroskopie, CLSM (Abb. 1 bis 3).



Abb. 1: Miniplastschiene mit angebrachten Probekörpern

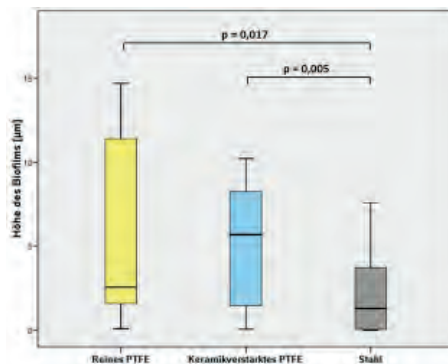


Abb. 2: Vergleich Höhe Biofilm in Abhängigkeit vom Material

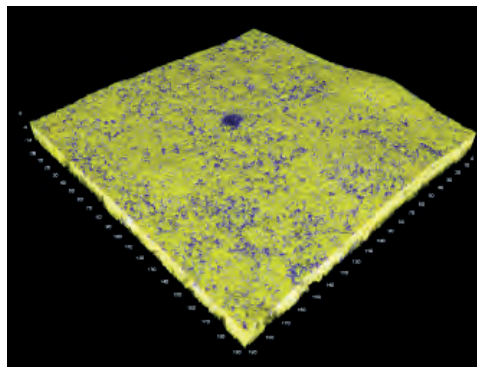


Abb. 3: 3D-Rekonstruktion Biofilm auf Probekörper aus reinem PTFE

Die prozentuale Biofilmbelugung betrug auf reinem PTFE  $55,8 \pm 39,8 \%$ , auf keramikverstärktem PTFE  $55,9 \pm 35,0 \%$  und auf Stahl  $33,3 \pm 37,8 \%$ . Der globale Test zeigte für die prozentuale Biofilmbelugung keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,301$ ). Die durchschnittliche Höhe des Biofilms betrug auf reinem PTFE  $5,6 \pm 5,4 \mu\text{m}$ , auf keramikverstärktem PTFE  $5,2 \pm 3,8 \mu\text{m}$  und auf Stahl  $2,4 \pm 2,9 \mu\text{m}$ . Die Unterschiede erwiesen sich im statistischen Test als signifikant ( $p = 0,002$ ). Der paarweise Vergleich zeigte eine signifikant geringere Höhe der Biofilmbildung auf den Stahlproben verglichen mit reinem und keramikverstärktem PTFE ( $p = 0,0017$ ;  $p = 0,005$ ).

Im Hinblick auf die initiale Kolonisation scheint PTFE gegenüber Stahl eine erhöhte bakterielle Affinität aufzuweisen. Die reduzierte Langzeitbiofilmbildung auf PTFE, die in der Literatur beschrieben ist, scheint daher nicht auf einer verhinderten initialen bakteriellen Adhäsion zu beruhen.

■ Projektleitung: Demling, Anton (Priv.-Doz. Dr. med. dent.), Fuchslocher Hellemann, Carolina (Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Heuer, Wieland (Priv.-Doz. Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; 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 (Prof. 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

#### Originalpublikationen

Blanck-Lubarsch M, Hohoff A, Wiechmann D, Stamm T. Orthodontic treatment of children/adolescents with special health care needs: an analysis of treatment length and clinical outcome. BMC Oral Health 2014;14:67-6831-14-67

Demling A P, Heuer W, Dittmer M P, Heidenblut T, Schwestka-Polly R, Stiesch M, Elter C. Analyse der Biofilmbildung auf kieferorthopädischen Apparaturen. ZWR 2014;123(5):192-199

Huggare J, Derringer KA, Eliades T, Filleul MP, Kiliaridis S, Kuijpers-Jagtman A, Martina R, Pirttiniemi P, Ruf S, Schwestka-Polly R. The Erasmus programme for postgraduate education in orthodontics in Europe: an update of the guidelines. Eur J Orthod 2014;36(3):340-349

Jütte J, Hohoff A, Sauerland C, Wiechmann D, Stamm T. In vivo assessment of number of milk duct orifices in lactating women and association with parameters in the mother and the infant. BMC Pregnancy Childbirth 2014;14:124-2393-14-124

Knösel M, Klang E, Helms HJ, Wiechmann D. Lingual orthodontic treatment duration: performance of two different completely customized multi-bracket appliances (Incognito and WIN) in groups with different treatment complexities. Head Face Med 2014;10(1):46

Lossdörfer S, Bieber C, Schwestka-Polly R, Wiechmann D. Analysis of the torque capacity of a completely customized lingual appliance of the next generation. Head Face Med 2014;10(1):4-160X-10-4

Su E. Behandlung von Patienten mit Achondroplasie: Möglichkeiten der kieferorthopädischen Behandlung ohne chirurgische Unterstützung. ZKN-Mitteilungen 2014;14(4):158-160

Wiechmann D, Grauer D, Swift EJ Jr. Current status of skeletal anchorage dental applications in orthodontics, part II. J Esthet Restor Dent 2014;26(2):79-87

#### Abstracts

2014 wurden 4 Abstracts publiziert.

#### Promotionen

Beyling, Frauke (Dr. med. dent.): Protektive Wirkung eines zusätzlichen Haftvermittlers zur Vermeidung von Demineralisationen. Optimierung des indirekten Klebeprotokolls in der Lingualtechnik.

Fuchslocher Hellemann, Carolina Andrea (Dr. med. dent.): Drei-dimensionale Analyse der initialen intraoralen Biofilmbildung auf Polytetrafluorethylen.

#### Master

Foltin, Andrea (M.Sc. Lingual Orthodontics): Thermodynamische Aspekte oberflächenoptimierter Nickel-Titan-Drähte einer vollständig individuellen lingualen Apparatur der nächsten Generation.

Haufe, Stephan (M.Sc. Lingual Orthodontics): Torquekapazität unterdimensionierter und slotfüllender Bögen einer vollständig individuellen lingualen Apparatur der nächsten Generation bei verschiedenen Ligaturmethoden.

Jochheim, Gabriele Maria (M.Sc. Lingual Orthodontics): Fortschritte der klinischen Kieferorthopädie durch eine vollständig individuellen lingualen Apparatur der nächsten Generation.

Perry, Ronan (M.Sc. Lingual Orthodontics): An evaluation of the opinions of dentists in the Republic of Ireland to lingual orthodontics in 2014.

Sander, Heike Charlotte (M.Sc. Lingual Orthodontics): Das Friktionsverhalten von Brackets zweier vollständig individueller lingualer Systeme im Vergleich.

Ueros, Roldán Raquel (M.Sc. Lingual Orthodontics): Clinical advantages and complications associated with the use of a modified Herbst appliance in combination with a completely customized lingual appliance of the next generation.

#### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Editorial Board Mitglied beim „Journal of Orofacial Orthopedics“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Kieferorthopädie“.

Wiechmann, Dirk (Prof. Dr. med. dent.): Honorary Associate Professor der Universität Hongkong, China; Enseignant Emerite Associe der Universität Montpellier, Frankreich; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Informationen aus Orthodontie und Kieferorthopädie“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „International Orthodontics“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Head and Face Medicine“.

### Patente

Schweska-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Verfahren zur Herstellung eines Operationssplints und Vorrichtung zur dreidimensionalen Einstellung eines Oberkiefermodells. Patentschrift DE 41 43 252 C2, München.

Schweska-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.): Articulator for cast surgery and method of use. United States Patent 5,281,135, Washington.

## 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](mailto:gellrich.nils-claudius@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/mkg.html](http://www.mh-hannover.de/mkg.html)

■ Keywords: Tissue Engineering, Computer-assistierte Chirurgie, biologisch adäquater Knochenersatz, Hybridimplantat, Patienten-spezifische Wiederherstellung, Tumorstammzellen

### Forschungsprofil

Ein wichtiger Aspekt der klinischen Tätigkeit der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist der Ersatz knöcherner Defekte im Kiefer- und Gesichtsbereich. Der hieraus resultierende Forschungsschwerpunkt liegt auf der Verbesserung der Rekonstruktion von Patienten mit erworbenen oder angeborenen Deformitäten im Kiefer- und Gesichtsbereich.

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. Der klinische Einsatz von Tissue-Engineering (TE)-Konstrukten bietet deutliche Vorteile gegenüber der Verwendung von patienteneigenem Material zur Defektkorrektur. Zum einen sind TE-Konstrukte planbar und in ausreichender Menge verfügbar, ohne einen sekundären Entnahmedefekt zu benötigen, andererseits bestehen bei der Formgebung und der Größe der TE-Konstrukte nur geringe Limitierungen. Diese Konstrukte können somit individuell an die Defektsituation des Patienten angepasst und gefertigt werden.

Ein gravierendes Problem bei der Defektversorgung durch TE-Konstrukte, ist die begrenzte Überlebensrate der Konstrukte nach der Implantation, bedingt durch den nicht vorhandenen Anschluss an die Mikrozirkulation im Defektbereich. Zur Versorgung von Konstrukten in klinisch relevanter Größe reicht die anfängliche, nur auf Diffusion basierende Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen nicht aus.

Die Verbindung einer präzisen präoperativen Planung mit den Möglichkeiten des Tissue-Engineerings (TE) eröffnet die Möglichkeit, individuell auf den einzelnen Patienten und die spezifische Defektsituation zugeschnittene Implantate zu entwickeln. Notwendig sind hierbei eine exakte Erfassung der vorliegenden Defektsituation, eine präzise Planung des chirurgischen Vorgehens und ein nach dieser Planung individuell gefertigtes Implantat. Dieses abgestimmte, auf das finale Resultat ausgerichtete Vorgehen ermöglicht eine erheblich verbesserte Versorgung des individuellen Patienten, da nun eine komplette Wiederherstellung des gesunden Zustandes, wie er vor der Defektentstehung vorlag, erreicht wird. Ausgehend von einem weiteren wichtigen Aspekt der klinischen Tätigkeit der Abteilung, der chirurgischen Behandlung von Karzinomen im Bereich des Gesichtsschädels, gewinnt die Bearbeitung onkologischer Fragen zunehmend an Bedeutung für die Forschungsaktivitäten der Abteilung. Aktuell ist die Erfassung und Beurteilung von neuen prognostischen Markern, die mit in vitro und in vivo Ansätzen untersucht werden, von besonderer Bedeutung, da diese unmittelbaren Einfluss auf die Therapieentscheidung haben.

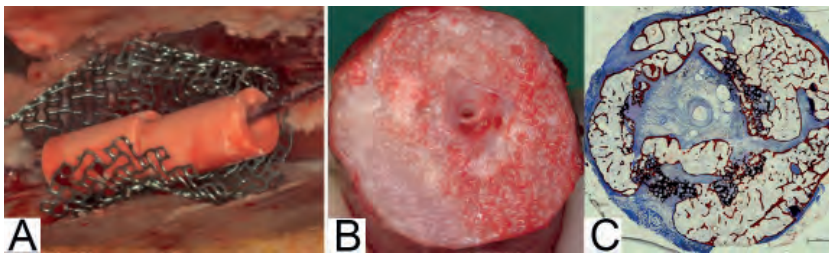
Die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist fest in das Forschungsumfeld der Medizinischen Hochschule und in Hannover eingebunden: es bestehen enge Kooperationen mit mehreren Forschungsgruppen der MHH, der Stiftung Tierärztliche Hochschule und dem Laserzentrum Hannover e.V. Die wissenschaftlichen Arbeiten werden unter anderem mit Mitteln der DFG und der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese (AO) gefördert.



## Forschungsprojekte

### In vivo Untersuchung eines patientenspezifischen Knochenersatzes auf der Basis von computer-assistiert erstellten, individuellen Tissue-Engineering-Konstrukten, sowie Entwicklung neuer prognostischer Marker beim Plattenepithelkarzinom

Die Verbindung einer präzisen präoperativen Planung mit den Möglichkeiten des Tissue-Engineerings eröffnet die Möglichkeit, individuell auf den einzelnen Patienten und die spezifische Defektsituation zugeschnittene Implantate zu entwickeln. Notwendig sind hierbei eine exakte Erfassung der vorliegenden Defektsituation, eine präzise Planung des chirurgischen Vorgehens und ein nach dieser Planung individuell gefertigtes Implantat. Ein experimenteller Ansatz, der in der Abteilung verfolgt wird, um die Problematik des nicht vorhandenen Anschlusses an die Mikrozirkulation im Defektbereich zu umgehen, liegt in der Präfabrikation bioartifizieller Knochenkonstrukte. Anhand eines eigens entwickelten Versuchsmodells am thoracodorsalen Gefäßbaum im M. latissimus dorsi werden Ossifikationsgrad und Ossifikationsdynamik sowie Gefäßdichte und Gefäßmuster in dreidimensionalen Trägermatrizes in Abhängigkeit von einer chirurgischen Gefäßversorgung, dem Aufbau und der Gestaltung einer mikroskopischen Binnenstruktur, sowie dem makroskopischen Design analysiert (Abbildung 1). Ziel ist es, durch die Verbindung von innovativen Labortechniken und computer-assistierten Planungsmodalitäten, einen patientenspezifischen, biologisch adäquaten Knochenersatz für den klinischen Gebrauch zu schaffen, welcher an die individuelle Defektsituation angepasst und geplant hergestellt werden kann.

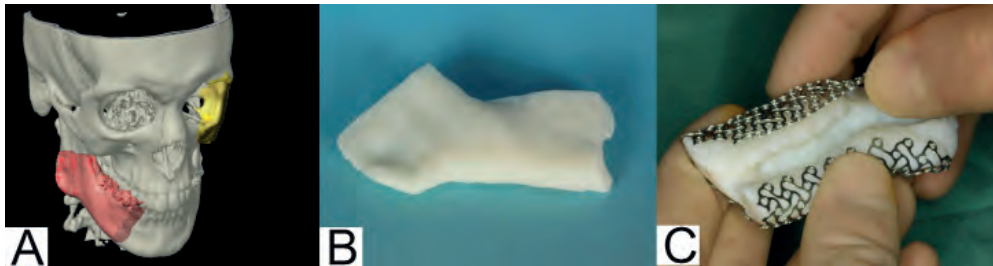


**Abb. 1:** Makroskopischer Aufbau eines individualisierten Konstruktes zur Präformation eines patientenspezifischen Knochenersatzes. A: Intraoperative Ansicht der Implantation des Konstruktes in den M. latissimus dorsi, Die Zylinder aus  $\beta$ -TCP umfassen ein Gefäßbündel, das die Versorgung des Konstruktes garantiert, die äußere Umhüllung aus Titan, die die Formstabilität gewährleistet, muss noch in den Endzustand gebogen werden. B: Ansicht des Konstruktes nach einer in vivo Präformation von sechs Monate, die bioartifizielle Matrix ist weitgehend durch Hartgewebe ersetzt. C: Mikroskopische Darstellung des explantierten Konstruktes, das  $\beta$ -TCP (schwarz) ist fast vollständig durch neu gebildeten Knochen (rot) ersetzt.

Es konnte im in vivo Tierexperiment gezeigt werden, dass die Präfabrikation eines individualisiert geformten, biologisch adäquaten Knochenersatzes von klinisch relevanter Größe, basierend auf einer vorgegebenen, dreidimensionalen Form, möglich ist. Die Integration eines axialen Gefäßbündels stellte die initiale Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen sicher. Nach einer in vivo Präformationsphase von sechs Monaten waren die gewinkelten Konstrukten zu massiven Strukturen, an denen deutliche Umbauprozesse und die Bildung von Knochen nachweisbar waren, umgebaut. Die histologische Auswertung belegte, dass die eingesetzte bioartifizielle Matrix nahezu vollständig durch neu gebildeten Knochen ersetzt wurde.

Die individuelle, patientenspezifische Anpassung von Implantaten und TE-Konstrukten setzt eine digitale Planung voraus, welche aufbauend auf der vorliegenden Ist-Situation des Patienten eine virtuelle Rekonstruktion des Defektes erlaubt. Ausgangspunkt einer jeden digitalen Planung ist die Erfassung der Ist-Situation in Form eines dreidimensionalen Bilddatensatzes und die anschließende virtuelle Planung, welche den zu erwartenden Defektbereich festlegt und das operative Vorgehen definiert. Die Planung patientenspezifischer Implantate des oben beschriebenen Aufbaus kann einfach in einen komplett digitalen Workflow eingebettet werden. Nach der Festlegung des Resektionsbereiches kann,

basierend auf den Planungsdaten, eine Positivform hergestellt werden, die das zukünftige Implantat repräsentiert und intraoperativ zur Fertigung, bzw. Formung des Titangitters genutzt werden kann, bevor das fertige Konstrukt in den Bereich des M. latissimus dorsi implantiert wird (Abbildung 2).



**Abb. 2:** Beispielhafte Darstellung einer Planung eines patientenspezifischen Implantates im Bereich der Mandibel. A: Digitale Planung des individualisierten Implantates, durch den Einsatz einer Planungsplattform für die computerassistierte Chirurgie wird ein Subvolumen im Bereich der rechten Mandibel festgelegt, das dem späteren Implantat entspricht. B: Die Positivform des Implantates wird im Stereolithografie-Verfahren hergestellt und dient intraoperativ zur Formung des Titangitters, welches das Implantat während der Phase der in vivo Präformation umhüllt (C).

Grundsätzlich stellen präoperativ gefertigte Implantate eine Alternative zur Verwendung von nicht vorgeformten Implantaten dar. In einer multizentrischen Studie (Orbita 3) unter Leitung der Abteilung wird das klinische Resultat der posttraumatischen Rekonstruktion der medialen Orbitawand und des Orbitabodens bei der Verwendung von vorgeformten (Abbildung 3A), im Vergleich zu nicht vorgeformten Implantaten (Abbildung 3B+C), untersucht.



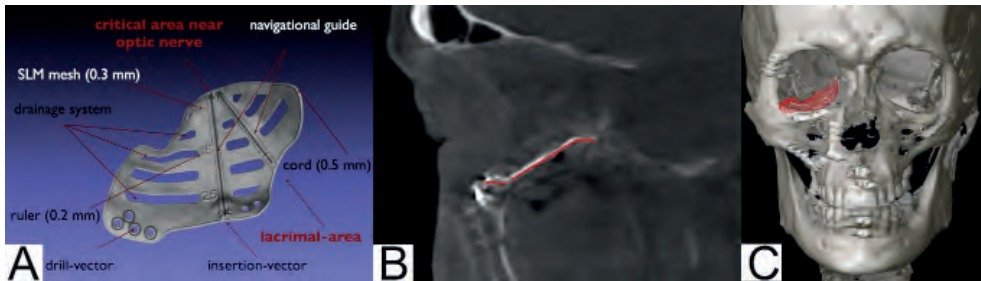
**Abb. 3:** Darstellung der in der Orbita 3-Studie verwendeten Implantatvarianten: A: Herkömmliches, nicht vorgeformtes Titangitter zur Rekonstruktion der Orbita. B: Präformiertes Titangitter mit universeller Formgebung. C: Individuell gefertigtes Titangitter.

Evaluationskriterium ist die beim Einsatz der verschiedenen Implantate erzielte Qualität der Rekonstruktion. Hierzu werden Abweichungen in der Rekonstruktion durch den postoperativen Vergleich von Form und Volumen der rekonstruierten zu der nicht betroffenen Orbita ermittelt. Erste Ergebnisse zeigen, dass bei der Verwendung vorgeformter Implantate die Abweichungen geringer sind und somit ein verbessertes klinisches Ergebnis bei der Rekonstruktion erreicht werden kann.

Derzeit arbeitet eine weitere Arbeitsgruppe im Rahmen eines BMBF-geförderten Projektes an der Entwicklung innovativer operativer Konzepte zur Rekonstruktion der Orbita. Grundlage der Weiterentwicklung ist der Einsatz von patientenspezifischen Formgedächtnisimplantaten, die über einen möglichst minimalen chirurgischen Zugang eingesetzt werden können.

Eine neue, vielversprechende Möglichkeit zur passgenauen, patientenspezifischen Herstellung von Implantaten ist die Fertigung durch additive Verfahren. Die Bearbeitung von Titan im Laserstrahlschmelzverfahren (Selective Laser Melting, SLM) erlaubt es, Implantate in einer vollständig frei planbaren dreidimensionalen Form zu fertigen. Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung wurde ein patientenspezifisch geplantes und individuell im SLM-Verfahren hergestelltes Implantat zur Rekonstruktion des Orbitabodens verwendet (Abbildung 4A). Für die digitale Planung wurde

ein CT-Datensatz des Schädels des Patienten zu Grunde gelegt. Die Größe und Form des Implantates wurde durch die Spiegelung der Wände der gesunden linken Orbita in den Defektbereich festgelegt. Der so definierte Datensatz des Implantates wurde dann zur additiven Fertigung durch SLM verwendet. Die postoperative Qualitätskontrolle durch eine Überlagerung der Implantat-Planung mit einem postoperativen CT zeigte eine hohe Übereinstimmung der Planung mit dem erzielten chirurgischen Ergebnis (Abbildung 4B+C).

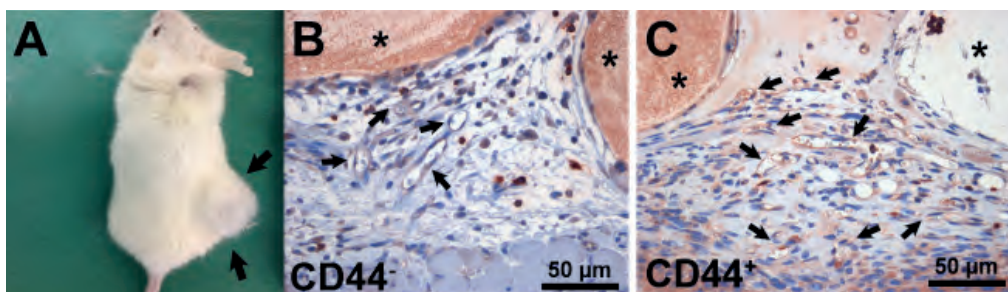


**Abb. 4:** Anwendung eines durch SLM gefertigten Implantates zur Rekonstruktion der Orbita. A: Schematische Darstellung des SLM-Implantates (KLS-Martin®, Tuttlingen). B und C: Postoperatives Resultat, das in den Defektbereich eingebrachte Implantat ist hervorgehoben (rot). (Rana M, et al. Br J Oral Maxillofac Surg. 2015; 53(2):208)

Ein weiterer wichtiger Aspekt der klinischen Tätigkeit der Abteilung ist die chirurgische Behandlung von Karzinomen im Bereich des Gesichtsschädels. Für die erfolgreiche chirurgische Resektion von Karzinomen und die anschließende Behandlung ist die Erfassung und Beurteilung von prognostischen Markern, deren Vorhandensein Einfluss auf das therapeutische Vorgehen hat, von besonderer Bedeutung.

Ein neues Modell, das eine erweiterte Erklärung der Tumorprogression und Metastasierung bietet, ist das Konzept der Tumorstammzelle. Maligne Tumore bestehen nicht aus einer homogenen Masse identischer Tumorzellen, einen geringen Anteil der Tumormasse machen Tumorstammzellen aus, die sich durch ihre Eigenschaften von den restlichen Zellen abgrenzen lassen. Neben dem Potential, sich selbst zu erneuern und sich in weiter spezialisierte Zellen zu differenzieren, verfügen Tumorstammzellen über die Fähigkeit, den ursprünglichen Tumor durch Transplantation zu übertragen und im Empfänger wiederherzustellen.

Am Modell der Melanom-Zelllinie D10 konnte gezeigt werden, dass der Marker CD133, ein charakteristischer Marker für Tumorstammzellen ist. Werden CD133 positive Tumorzellen von den anderen Zellen der Gesamtpopulation isoliert und subkutan in immuninkompetente Mäuse injiziert, zeigen die markerpositiven Zellen ein deutlich höheres Tumorstammwachstum als markernegative Zellen (Abbildung 5A).



**Abb. 5:** In vivo Untersuchungen zu Tumorigenität und Tumorangiogenese von Tumorstammzellen. A: Injektion von CD133+ Melanomzellen in die rechte Flanke einer NOD SCID gamma-Maus führt zur Induktion eines Tumors, wohingegen CD133- D10 Melanomzellen kein Tumorstammwachstum induzieren. B + C: Der Phänotyp von Tumorzellen hat einen Einfluss auf das angiogene Potential der Zellen: CD44+ Plattenepithelkarzinomzellen (C) induzieren deutlich mehr Kapillaren (Pfeile) als CD44- Zellen (B), immunhistologischer Nachweis von CD31.

Aktuell wird das Konzept der Tumorstammzelle auf das Plattenepithelkarzinom, welches das häufigste Karzinom im Kopf- / Halsbereich darstellt, übertragen. Hierbei steht, neben der Frage der differenziellen Tumorinduktion durch Tumorstammzellen aus dem Plattenepithelkarzinom, die Tumorangiogenese im Fokus der Untersuchungen (Abbildung 5B+C). Als Marker zur Identifikation von Tumorstammzellen beim Plattenepithelkarzinom wird das Oberflächenantigen CD44 verwendet. Im Vergleich mit CD44-negativen Zellen induzieren CD44-positive Zellen eine erhöhte Bildung von Kapillaren im in vivo Versuch.

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Rana, Majeed (Dr. med. Dr. med. dent.), Wagner, Maximilian (Dr. med. univ.), Lichtenstein, Jürgen Thomas (Dr. med. Dr. med. dent.), Zimmerer, Rüdiger (Dr. med.); Förderung: BMBF: 13GW0017D, DFG: GE 820/8-1, MWK: Biofabrication for NIFE, Modul M1, Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH, Niedersächsische Krebsgesellschaft e. V.

### Weitere Forschungsprojekte

#### **Verbesserung der knöchernen Heilung nach operativen Eingriffen unter begleitender Bisphosphonattherapie mittels eines Piezopräparierinstrumentes**

■ Projektleitung: Lemound, Juliana (Dr. med. Dr. med. dent.), Stoetzer, Marcus (Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

#### **Entwicklung patientenspezifischer Implantate aus Formgedächtnislegierungen (Formplant) - Teilvorhaben: Präklinische Optimierung und Evaluation von Implantaten aus Formgedächtnislegierungen**

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Rana, Majeed (Dr. med. Dr. med. dent.), Wagner, Maximilian (Dr. med. univ.), Lichtenstein, Jürgen Thomas (Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: BMBF 13GW0017D

#### **Bedeutung der Expression von Hitze-Schock-Proteinen in Melanomen in Bezug auf die Überlebensdauer und Wirkweise von subletalem Stress auf Melanomzellen**

■ Projektleitung: Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

#### **Metastasierung und Angiogenese durch Tumorstammzellen aus Karzinomen der Kopf-Hals-Region**

■ Projektleitung: Zimmerer, Rüdiger (Dr. med.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: HiLF, MHH

#### **Therapeutisch nutzbare BRAF (V600E)-Mutationsuntersuchung in Tumoren des Kiefers und der Schädelbasis**

■ Projektleitung: Lemound, Juliana (Dr. med. Dr. med. dent.), Stoetzer, Marcus (Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

#### **Entwicklung prävalisierter 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.), Institut für Werkstoffkunde, Leibniz-Universität Hannover.; Förderung: DFG: GE 820/8-1

#### **Biofabrication for NIFE Modul M1 Tissue Engineering**

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Vogt, Peter M. (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Matthias

(Prof. Dr. med.); Förderung: Land Niedersachsen, Ministerium für Wissenschaft und Kultur, VolkswagenStiftung (ZN2860)

**Analgetische und antiödematöse Behandlung mit Bromelain zur perioperativen Schmerz- und Schwellungsprophylaxe bei Weisheitszahnosteotomien**

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.), 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  $\beta$ -Trikalziumphosphat-Hohlzylindern mit individuell angulierter Konfiguration zur Thoraxwandrekonstruktion im Schafmodell**

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Fischer, Stefan (Prof. Dr. med.), Kühn, Christian (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Loos, Anneke (Dr. rer. nat.), BioMedimplant; Förderung: Heinz- und Ingeburg-Wille-Stiftung, Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

**Prospective, open single arm, multi-center study to evaluate maintenance of lingual bone in healed ridges with the Osseospeed™ Profile Implant. A 3-year follow-up study**

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (PD Dr. med. dent.), Rücker, Martin (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Astra Tech AB, Mölndal, Schweden

**Multimodal virtual model for computer-assisted complex reconstruction of the midfacial deformities**

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Shin, Hoen-oh (PD Dr. med.), Diagnostische Radiologie&/MHH; Zachow, Stefan (Dr.-Ing.), Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik, Berlin; Winkelbach, Simon (Dr.-Ing.), Institut 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  $\mu$ CT-Struktur und biomechanischen Stabilität präfabrizierter bioartifizierender Knochenkonstrukte**

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.), Zimmerer, Rüdiger (Dr. med.), Jehn, Philipp (Dr. med. Dr. med. dent.), Spalthoff, Simon, Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Heinz- und Ingeburg-Wille-Stiftung, Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschungs GmbH

**Verbesserung der Zellaktivität bei der Periostpräparation mittels eines Piezopräparierinstrumentes (Erhalt der Zellvitalität im Periost nach subperiostaler Präparation)**

■ Projektleitung: Stoetzer, Marcus (Dr. med. dent.), von See, Constantin (PD Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: mectron Deutschland Vertriebs GmbH

**Verbesserung der knöchernen Heilung nach operativen Eingriffen unter begleitender Bisphosphonattherapie mittels eines Piezo-Präparierinstrumentes**

■ Projektleitung: Stoetzer, Marcus (Dr. med. dent.), Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), von See, Constantin (PD Dr. med. dent.), Wagner, Maximilian (Dr. med. univ.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

**Development of a 3D software for an All-in-One-Planning-Solution of orthognathic surgical procedures**

■ Projektleitung: Rana, Majeed (Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: AOCMF Research Fund, AO Foundation, Schweiz (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) GrantNr.: C-12-21R

**A prospective multicenter study to compare the accuracy of posttraumatic orbital reconstruction of the medial orbital wall and/or the orbital floor with preoperatively preformed versus non-preformed orbital plates.(Orbita 3)**

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: AO CID, AO Documentation & Publishing Foundation, Schweiz (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) Grant- Nr.: Orbita 3

**Tumorstammzellen und Tumorangiogenese in Kopf-Hals-Karzinomen**

■ Projektleitung: Zimmerer, Rüdiger (Dr. med.), Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), Tavassol, Frank (PD Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

**Das Lippenkarzinom - Retrospektive Analyse des hannoveraner Patientenguts**

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. dent.); Förderung: MHH

**Keratozystisch-odontogene Tumoren der Kiefer - Retrospektive Analyse des hannoveraner Patientenguts**

■ Projektleitung: Kokemüller, Horst (Prof. Dr. med. Dr. dent.); Förderung: MHH

**Originalpublikationen**

Ayoub N, Ghassemi A, Rana M, Gerressen M, Riediger D, Hölzle F, Modabber A. Evaluation of computer-assisted mandibular reconstruction with vascularized iliac crest bone graft compared to conventional surgery: a randomized prospective clinical trial. *Trials* 2014;15:114

Dastagir K, Reimers K, Lazaridis A, Jahn S, Maurer V, Strauss S, Dastagir N, Radtke C, Kampmann A, Bucan V, Vogt PM. Murine embryonic fibroblast cell lines differentiate into three mesenchymal lineages to different extents: new models to investigate differentiation processes. *Cell Reprogram* 2014;16(4):241-252

Lemound J, Stoetzer M, Kokemüller H, Schumann P, Gellrich NC. Modified technique for rehabilitation of facial paralysis using autogenous fascia lata grafts. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(1):176-183

Lemound J, Stucki-Koch A, Stoetzer M, Kokemüller H, Gellrich NC, Kreipe H, Hussein K. Aberrant expression of caspase 14 in salivary gland carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2014;DOI: 10.1111/jop.12253

Modabber A, Räscher M, Ghassemi M, Knobe M, Gerressen M, Ghassemi A, Rana M, Hölzle F. Noninvasive 3-dimensional evaluation of periorbital asymmetry in isolated unilateral orbital floor fractures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118(4):392-399

Omeje KU, Rana M, Adebola AR, Efunkeya AA, Olosoji HO, Purcz N, Gellrich NC, Rana M. Quality of life in treatment of mandibular fractures using closed reduction and maxillomandibular fixation in comparison with open reduction and internal fixation - A randomized prospective study. *J Craniomaxillofac Surg* 2014;42(8):1821-1826

Rana M, Gellrich MM, Gellrich NC. Customised reconstruction of the orbital wall and engineering of selective laser melting (SLM) core implants. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53(2):208-209

Rana M, Gellrich NC, Czens F, Kanatas A, Rana M. Coping with oral cancer: the impact of health and disease-related personality traits. *Support Care Cancer* 2014;22(11):2981-2986

Rana M, Gellrich NC, Rana M. Comparison of health-related quality of life of patients with different precancer and oral cancer stages. *Clin Oral Investig* 2015;19(2):481-488

Rana M, Modrow D, Keuchel J, Chui C, Rana M, Wagner M, Gellrich NC. Development and evaluation of an automatic tumor segmentation tool: A comparison between automatic, semi-automatic and manual segmentation of mandibular odontogenic cysts and tumors. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(3):355-359

Rana M, Rana M, Herzberg PY, Krause C. Religious Confession and Symptom Severity: A Prospective Comparative Study. *J Relig Health* 2014;DOI: 10.1007/s10943-014-9937-9

Scherer U, Stoetzer M, Ruecker M, Gellrich NC, von See C. Template-guided vs. non-guided drilling in site preparation of dental implants. *Clin Oral Investig* 2014;DOI: 10.1007/s00784-014-1346-7

Senft E, Lemound J, Stucki-Koch A, Gellrich NC, Kreipe H, Hussein K. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitor 2A 16, tumour protein 53 and epidermal growth factor receptor in salivary gland carcinomas is not associated with oncogenic virus infection. *Int J Oral Sci* 2014;DOI: 10.1038/ijos.2014.28

Smolarz-Wojnowska A, Raithel F, Gellrich NC, Klein C. Quality of implant anchored craniofacial and intraoral prostheses: patient's evaluation. *J Craniofac Surg* 2014;25(2):e202-7

Sterenczak KA, Eckardt A, Kampmann A, Willenbrock S, Eberle N, Länger F, Kleinschmidt S, Hewicker-Trautwein M, Kreipe H, Nolte I, Murua Escobar H, Gellrich NC. HMGA1 and HMGA2 expression and comparative analyses of HMGA2, Lin28 and let-7 miRNAs in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:694

Stoetzer M, Felgenträger D, Kampmann A, Schumann P, Rücker M, Gellrich NC, von See C. Effects of a new piezoelectric device on periosteal microcirculation after subperiosteal preparation. *Microvasc Res* 2014;94:114-118

Stoetzer M, Schmidt R, Gellrich NC, von See C. Surgical dental treatment for military personnel: where and when?-a case report. *Mil Med* 2014;179(11):e1401-3

Stoetzer M, Stoetzer C, Rana M, Zeller A, Hanke A, Gellrich NC, von See C. A systematic examination of the bone destruction pattern of the two-shot technique. *J Emerg Trauma Shock* 2014;7(2):97-101

Stoetzer M, Wagner ME, Wenzel D, Lindhorst D, Gellrich NC, von See C. Nonradiological method for 3-dimensional implant position assessment using an intraoral scan: new method for postoperative implant control. *Implant Dent* 2014;23(5):612-616

Stötzer M, Ohlendorf K, von See C, Terkamp C, Kokemüller H. A case of growth and non-surgical remission of a tumor in the mandible. *Int J Dent Case Reports* 2014;4(1):79-83

von See C, Stoetzer M, Ruecker M, Wagner M, Schumann P, Gellrich NC. Influence of the cutting edge angle of a titanium instrument on chip formation in the machining of trabecular and cortical bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29(4):942-948

Zimmerer R, Rana M, Schumann P, Gellrich NC. Diagnosis and treatment of optic nerve trauma. *Facial Plast Surg* 2014;30(5):518-527

Zimmerer R, Schattmann K, Essig H, Jehn P, Metzger M, Kokemüller H, Gellrich NC, Tavassol F. Efficacy of transcutaneous transseptal orbital decompression in treating acute retrobulbar hemorrhage and a literature review. *Craniofacial Trauma Reconstr* 2014;7(1):17-26

### Abstracts

2014 wurden 60 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Diebler, Gregor (Dr. med. dent.): Ipsi-versus kontra-/bilaterale Neck dissection bei Patienten mit unilateralen Mundhöhlenkarzinomen der Erstdiagnosejahre 1984-2008. Klinischer Verlauf und Überlebensanalyse.

Flohr, Laura (Dr. med. dent.): En-bloc-Präfabrikation bioartifizieller, vaskularisierter Hartgewebekonstrukte mit modularem Aufbau und präformierter Außenkontur im Tierversuch.

Friedland-Philipp, Manina (Dr. med. dent.): Therapie und Prognose des Lippenkarzinoms eine retrospektive Auswertung des hannoveraner Patientenguts.

Hartmann, Mirja (Dr. med. dent.): Die Wertigkeit der Schnittbilddiagnostik beim sekundären Kopf- und Gesichtsschmerz. Eine retrospektive Studie.

Jehn, Melina Maria (Dr. med. dent.): Einfluss der Lokalisation von Plattenepithelkarzinomen im Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich auf das Überleben.

Lichtenstein, Jürgen Thomas (Dr. med. dent.): Konventionelle und dreidimensionale Röntgendiagnostik der Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose.

Möllmann, Ulrike (Dr. med. dent.): Kombination unterschiedlicher Besiedelungs- und Vaskularisierungsverfahren zur ektopen Präfabrikation von bioartifiziellen Knochenkonstrukten im Langzeitverlauf.

Nickel, Franziska (Dr. med. dent.): Computer-assistierte dreidimensionale Volumenbestimmung von Unterkieferzysten anhand Voxel-basierter Datensätze.

Rolfes, Sebastian (Dr. med. dent.): Hitzeschockprotein 27, -70 und -90 Expression beim malignen Melanom Assoziation mit spezifischen Metastasierungswegen und Patientenprognose.

Thiem, Nikolai (Dr. med. dent.): Prognostische Relevanz des Kapseldurchbruches bei Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und deren Einfluss auf das Überleben eine retrospektive Untersuchung von 1991 - 2000.

Tiede, Marco (Dr. med. dent.): Tierexperimentelle Untersuchungen zur Induzierung ektopen Knochenwachstums im M. latissimus dorsi des Schafes unter Verwendung unterschiedlicher Vitalisierungsverfahren.

Wagner, Maximilian Eberhard Hermann (Dr. med. dent.): Die halbautomatisierte virtuelle Mittelgesichtsrekonstruktion mittels Registrierung im Vergleich zum derzeitigen Standard präoperativer Planungsverfahren.

## Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde

### ■ Direktor: Prof. Dr. Meike Stiesch

Tel.: 0511/532-4774 • E-Mail: [Stiesch.Meike@mh-hannover.de](mailto:Stiesch.Meike@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/zpr-root.html](http://www.mh-hannover.de/zpr-root.html)

■ Keywords: Biomaterialien, Werkstoffkunde, Implantate, Biofilm, Implantatassoziierte Infektionen, Regenerative Medizin

### Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde liegen im Bereich der Zahnärztlichen Technologie und Biomaterialforschung, der Erforschung Implantat-assoziiierter Infektionen sowie der regenerativen (Zahn-)Medizin. Basierend auf diesen Forschungsschwerpunkten war die Klinik für Zahnärztliche Prothetik entscheidend an der erfolgreichen Antragstellung der MHH (gemeinsam mit LUH und HMTMH) für den 2012 gegründeten interdisziplinären Großforschungsverbund BIOFABRICATION (Entwicklung innovativer personalisierter Implantate bis zur klinischen Translation) beteiligt.

Im Rahmen der Biomaterialforschung 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 Implantat-assoziierte Infektionen bearbeitet. Ausgelöst werden diese Infektionen durch Bakterien, die an Implantatoberflächen adhären und sich in komplexen Biofilmgemeinschaften organisieren. Die Folge sind Entzündungen, die zu destruktiven Veränderungen des umgebenden Gewebes und häufig zum Implantatverlust führen. Ein wesentliches Forschungsziel stellt somit die Entwicklung innovativer chemisch und/oder physikalisch funktionalisierter Oberflächenschichten medizinischer Implantate dar, die einerseits die Bildung eines Biofilms mit parodontalpathogenen Keimen verhindern, andererseits jedoch die Anlagerung humaner Gewebe fördern. Im Rahmen interdisziplinärer Forschungsprojekte werden in In-vitro- und In-situ-Experimenten ultrastrukturelle Analysen des mikrobiellen Biofilms nach Oberflächenmodifikation der Implantate durchgeführt. Mit Hilfe eines Mikrokosmen-Modells ist es möglich, komplexe Biofilm-Gemeinschaften in vitro auf verschiedenen Oberflächen anwachsen zu lassen und die Biodiversität, das metabolische Potential und die Struktur und Dynamik der Biofilme zu analysieren. Die grundlegende Charakterisierung oraler Biofilme erfolgt mit mikro- und molekularbiologischen (u.a. Diversitätsanalysen mittels Pyrosequenzierung) und mikroskopischen Methoden (u.a. CLSM - Konfokale Lasermikroskopie, AFM - Atomic Force Mikroskopie, REM - Rasterelektronenmikroskopie). Außerdem wurde ein In-vivo-Modell etabliert, mit dem Biofilme atraumatisch analysiert und quantifiziert werden können. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt befasst sich mit der regenerativen (Zahn-)Medizin. Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses stehen die Charakterisierung verschiedener dentaler Stammzellquellen sowie die Entwicklung eines dentalen Tissue Engineerings auf der Basis innovativer Scaffoldmaterialien.



Die Forschungsaktivitäten der Klinik für Zahnärztliche Prothetik beinhalten Kooperationen mit in- und ausländischen Universitäten sowie der Industrie und werden im Rahmen von koordinierten Forschungsverbänden wie dem DFG-Sonderforschungsbereich 599 und dem Forschungsverbund BIOFABRICATION gefördert. Die Klinik für Zahnärztliche Prothetik koordiniert zudem den Forschungsbereich Biofilm im Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie CrossBIT und wird zukünftig mit der Leitung des Querschnittsbereich Implantat-assoziierte Infektionen einen wesentlichen Bestandteil des geförderten und im Bau befindlichen Niedersächsischen Zentrums für Implantatforschung und Entwicklung NIFE darstellen.

### Forschungsprojekte

#### **Einfluss chronischer oraler Entzündungen auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Seneszenz**

Erkrankungen der Zähne und des Zahnfleisches sind in der Bundesrepublik Deutschland und anderen westlichen Ländern Volkskrankheiten. Zu den parodontalen Erkrankungen zählen die Gingivitis - das Zahnfleischbluten - und die Parodontitis, die mit einem Knochenverlust und einer Lockerung der Zähne einhergehen kann und die häufigste Ursache für Zahnverlust darstellt. Die Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV) aus dem Jahre 2005 zeigte, dass 53% der bundesdeutschen Bevölkerung an einer mittelschweren Parodontitis und 21% an einer schweren Parodontitis erkrankt sind (IDZ 2007). Studien aus Schweden zeigten, dass 60% der Bevölkerung an einer Gingivitis erkrankt sind, je nach Schweregrad ist aber mit einer Prävalenz von bis zu 90% zu rechnen (Ericsson et al. 2009). Ein potentieller Einfluss parodontaler Erkrankungen auf das kardiovaskuläre System liegt nahe, da Gingivitis und Parodontitis für den Patienten meist unbemerkt über Jahrzehnte verlaufen und Bakterien oder Entzündungsmediatoren aus den oralen Wundflächen in das Lymph- und Blutgefäßsystem austreten und systemisch wirksam werden können.

Der Herzinfarkt ist die Todesursache Nummer 1 in Europa. Etwa 50% der Herzinfarkte treten ohne wesentliche vorherige Beschwerden auf und trotz erheblicher Fortschritte in der Akutversorgung von Infarktpatienten konnte die 4-Wochen-Letalität nach dem ersten Infarkt nicht wesentlich unter 50% gesenkt werden. An allen Phasen der Krankheit sind Entzündungsreaktionen beteiligt, von der Rekrutierung von Leukozyten bis hin zur plötzlichen Plaqueruptur und anschließendem Myokardinfarkt mit oft tödlichem Ausgang (Hansson2005, Libby et al. 2002).

Eine systemische Inflammation kann durch lokale Entzündungsprozesse moduliert werden. Daten aus zahlreichen epidemiologischen Studien lassen den Schluss zu, dass parodontale und kardiovaskuläre Erkrankungen gemeinsame Risikofaktoren haben. Hierzu gehören u.a. Alter, Geschlecht, das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie sowie bestimmte psychosoziale Belastungen (Persson & Persson2008). Aufgrund dieser Daten wird angenommen, dass das Vorliegen einer oralen Entzündung ein unabhängiger Risikofaktor für koronare Herzkrankheit und Schlaganfall darstellt (Lockhart et al. 2012). In einer Interventionsstudie konnte zudem gezeigt werden, dass die Therapie parodontaler Erkrankungen innerhalb von 6 Monaten zu einer Verbesserung der Endothelfunktion und zu einer Reduktion von Surrogatmarkern wie hsCRP im Blut führte (Tonetti et al. 2007).

Während der Zusammenhang zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen vielfach in der Literatur beschrieben wurde, wurden systemische Effekte der Gingivitis bisher wenig untersucht, obwohl Gingivitis eine sehr weit verbreitete chronische bakterielle Erkrankung bei Kindern, Erwachsenen und älteren Menschen ist. Systemische und lokale Infektionen können einen entzündlichen Reiz verursachen, der die Atherogenese auslösen bzw. beschleunigen könnte. Eigene klinisch-experimentelle Arbeiten konnten hier zeigen, dass bereits subklinische entzündliche Veränderungen der Gingiva zu einer systemischen Erhöhung von atherosklerotischen Surrogatmarkern führen und den Phänotyp zirkulierender Monozyten proatherogen veränderten (Eberhard et al. 2013). Orale Bakterien, insbesondere

Viridans streptococci, konnten in hoher Rate in koronaren Thromben von Myokardinfarktpatienten nachgewiesen werden. Es ist somit davon auszugehen, dass bakterielle Infektionen in der Mundhöhle auch an der Entwicklung der akuten koronaren Thrombose beteiligt sind (Pessi et al. 2013).

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Literatur, dass systemische Entzündungsprozesse durch extravasale Entzündungen, wie z.B. in der Mundhöhle, verstärkt werden können, durch sportliche Aktivität jedoch verringert werden. So ist Bewegungsmangel neben Rauchen, Übergewicht und Bluthochdruck ein Risikofaktor für atherosklerotische Erkrankungen und in zahlreichen Studien wurde nachgewiesen, dass sportliche Bewegung das Risiko für kardiologische Erkrankungen signifikant reduziert (Lee et al. 2015). Auch wenn auf den ersten Blick die Wechselwirkungen von sportlicher Aktivität und systemischen Entzündungsreaktionen nicht offensichtlich sind, wurden verschiedene Mechanismen beschrieben, wie sportliche Aktivität das Risiko für Atherosklerose durch Modulation der Entzündungsreaktion senken kann. Zum einen reduziert körperliche Aktivität oxidativen Stress und die Expression des endothelialen Angiotensin-Typ-II Rezeptors in Endothelzellen von Gefäßen, sodass es in der Folge zu einer Reduktion von Entzündungsprozessen kommt. Zum anderen führt die Kontraktion skelettaler Muskeln zur Freisetzung von Interleukin-6, welches die Synthese des proinflammatorischen Tumor-Nekrose-Faktors in Fettzellen und Makrophagen inhibiert. Auch sekundäre Effekte wie der bewegungsinduzierte Gewichtsverlust und die damit verbundene Blutdrucksenkung, die Verbesserung der Insulinsensitivität und der Anstieg der Konzentration von high-density Lipoprotein sind positive Effekte körperlicher Aktivität, die das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen senken (Nimmo et al. 2013).

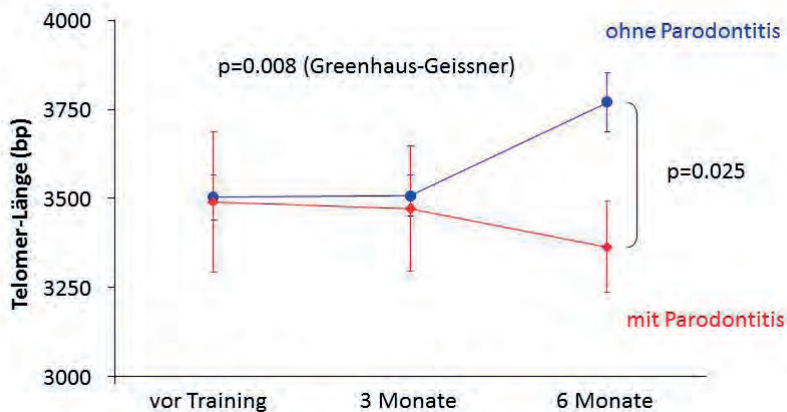
Da das Risiko atherosklerotischer Erkrankungen durch orale Entzündungen verstärkt und durch sportliche Aktivität verringert werden, liegt die Frage nahe, ob es möglich ist beide Einflussfaktoren in einem Patienten zu beobachten, um das Ausmaß der Effekte für das kardiovaskuläre Risiko abschätzen zu können. Dieser Frage nachzugehen bot sich in der klinischen Studie „REBIRTH aktiv“ an, die gemeinsam mit den Kliniken für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Kardiologie und Angiologie, Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie und dem Institut für Sportmedizin der Medizinischen Hochschule durchgeführt wurde.

In dieser interdisziplinären klinischen Studie wurden 72 Männer im Alter zwischen 45 und 65 Jahren eingeschlossen, die eine vorwiegend sitzende Tätigkeit an der Medizinischen Hochschule Hannover ausübten und an keiner sportlichen Aktivität teilnahmen. Die Probanden wurden zu Beginn der Studie einer umfangreichen Anamnese und einer medizinischen und zahnmedizinischen Untersuchung unterzogen. Unter anderem wurde eine Spiroergometrie zur Messung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit durchgeführt, Blutdruckmessungen und eine umfangreiche Analyse der Blutparameter erfolgten ebenfalls. Die parodontalen Parameter wurden mittels einer druckkalibrierten Messsonde erhoben, die es erlaubt unabhängig vom Untersucher reproduzierbare Messungen durchzuführen und den Zustand der parodontalen Gewebe exakt zu charakterisieren. Bereits die Analyse der Aufnahmeuntersuchungen zeigte, dass die Probanden mit schwerer Parodontitis einen höheren systolischen Blutdruck sowie eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit besaßen, als parodontal gesunde Probanden (Eberhard et al. 2014).

Nach Beginn der Studie wurden die Probanden angewiesen mindestens 210 Minuten Sport in der Woche zu treiben. Die Art der körperlichen Bewegung war dabei den Probanden freigestellt und konnte Laufen, Radfahren, Schwimmen oder eine andere Bewegungsform umfassen. Das Training der Probanden wurde durch eine kontinuierliche Bewegungsaufzeichnung erfasst. Für eine anschauliche und als ein in der Regenerationsmedizin wichtiger Parameter wurde die Telomerlänge als primäre Messvariable ausgewählt. Die Telomerlänge ist ein valider Parameter für die Beurteilung des biologischen Alters eines Menschen. Durch die im Rahmen der Replikation stattfindenden Mechanismen verkürzen

sich diese DNA Abschnitte kontinuierlich, sodass die Kapazität zur Zellteilung erlischt, sobald die Telomere vollständig abgebaut worden sind. Allerdings existieren Mechanismen, durch das Enzym Telomerase katalysiert, die zu einer Verlängerung der Telomere führen können. Wie erwartet führte die sportliche Betätigung im Untersuchungszeitraum von 6 Monaten zu einer Verbesserung der medizinischen Parameter und zu einer Verlängerung der Telomere im Vergleich zu den Baselinewerten ( $3504 \pm 436$  bp vs.  $3770 \pm 575$  bp,  $P=0.002$ ). Überraschend war, dass in der Gruppe der Probanden mit einer schweren Parodontitis die Telomerlänge trotz der intensivierten körperlichen Aktivität nicht zugenommen hat ( $3490 \pm 638$  bp vs.  $3364 \pm 442$  bp;  $P=0.43$ ) (Abbildung 1).

Mit dieser Studie wurde erstmalig gezeigt, dass chronische orale Entzündungen den positiven Effekt sportlicher Aktivität auf das biologische Alter (Telomerlänge) reduzieren können (Melk et al. 2014). Der Einfluss chronisch oraler



**Abb. 1:** Parodontitis verhindert den günstigen Einfluss eines Trainings auf das biologische Alter

Entzündungen auf die Länge der Telomere wurde bereits an anderer Stelle beschrieben (Takahashi et al. 2004). In der aktuell laufenden Studie „REBIRTH active women“ werden diese Aspekte in einer Kohorte weiblicher Studienteilnehmer untersucht, um möglicherweise vorhandene geschlechterspezifische Unterschiede zu identifizieren.

Diese klinischen Studien waren Ausgangspunkt der Frage nachzugehen, ob der Zusammenhang zwischen parodontalen und kardiovaskulären Erkrankungen in Seneszenzprozessen von Endothelzellen zu suchen ist. Dieser Frage gehen wir aktuell gemeinsam mit der Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen (Prof. Dr. A. Melk) in einem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Antrag mit dem Titel „Influence of Chronic Oral Infections on Senescence and Vascular Degeneration“ nach.

### Publikationen

Eberhard J., Grote K., Luchtfeld M., Heuer W., Schuett H., Divchev D., Scherer R., Schmitz-Streit R., Langfeldt D., Stumpp N., Staufenbiel I., Schieffer B. & Stiesch M. (2013) Experimental gingivitis induces systemic inflammatory markers in young healthy individuals: a single-subject interventional study. *PLoS one* 8, e52625.

Eberhard J., Stiesch M., Kerling A., Bara C., Eulert C., Hilfiker-Kleiner D., Hilfiker A., Budde E., Bauersachs J., Kuck M., Haverich A., Melk A. & Tegtbur U. (2014) Moderate and severe periodontitis are independent risk factors associated with low cardiorespiratory fitness in sedentary non-smoking men aged between 45 and 65 years. *Journal of clinical periodontology* 41, 31-37.

Melk A., Tegtbur U., Hilfiker-Kleiner D., Eberhard J., Saretzki G., Eulert C., Kerling A., Nelius A. K., Homme M., Strunk D., Berliner D.,

Rontgen P., Kuck M., Bauersachs J., Hilfiker A., Haverich A., Bara C. & Stiesch M. (2014) Improvement of biological age by physical activity. International journal of cardiology 176, 1187-1189.

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Institut für Sportmedizin, Klinik für Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie, Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Hochschule Hannover; Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG STI 184)

### Weitere Forschungsprojekte

#### **Etablierung eines optimierten Gingiva-Zell-Modells zur Untersuchung von Biokompatibilität und Zelladhäsion in vitro anhand der Charakterisierung von Genexpressionsprofilen**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Abteilung Genregulation und Differenzierung (RDIF), Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599 TP D8

#### **Analyse der antibakteriellen Wirkung und Biokompatibilität innovativer polykationischer Copolymerbeschichtungen**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599 TP D8

#### **Analyse der mikrobiellen Diversität auf dentalen Implantaten, Implantataufbauten und natürlichen Zähnen im Hinblick auf eine klinische Relevanz einzelner Spezies**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Schaumann, Simone (Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Sascha Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Arbeitsgruppe Chemische Mikrobiologie, Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 599 TP D8

#### **Inflammatory responses and surface coatings of titanium implants affected by bacterial contamination in the rat periimplantitis model**

■ Projektleitung: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Sun, Jingqing (MDS), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Förderung: China Scholarship Council

#### **Entwicklung eines In-vitro-Screening-Systems zur Analyse der Biokompatibilität von Implantatmaterialien**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Schaeske, Jörn (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Laserzentrum Hannover; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Biokompatibilität / Zell-Testsysteme

#### **Entwicklung eines Multispezies-Biofilm-Modells für die Evaluation von Oberflächenmodifikationen, -strukturierungen und Beschichtungen auf Biofilm-inhibierende Eigenschaften**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.), Andric, Nadine (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Laserzentrum Hannover, TWINCORE; Förderung: BIOFABRICATION -Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

#### **Entwicklung eines In-vivo-Modells zur Analyse implantatassoziiertes Infektionen und Immunreaktionen**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.),

Jongsthaphongpun, Katrin (M.Sc.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Neurochirurgie MHH; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

**Wechselwirkungen von humanen Zellen und bakteriellen Biofilmen an einem Implantat-Gewebe-Bakterien-Kokulturmodell**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Ingendoh, Alexandra (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Laserzentrum Hannover; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Biokompatibilität / Zell-Testsysteme

**Entwicklung und systematische Analyse neuartiger Implantatoberflächen hinsichtlich ihrer Wirkung auf bakterielle Biofilmbildung**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.), Doll, Katharina (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Laserzentrum Hannover; Förderung: Biofabrication - Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

**Einfluss von piezoaktiven Elementen auf Biofilmwachstum und Knochenzellbildung**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Rath, Henryke (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Hochschule Hannover; Förderung: MARIO

**Untersuchung der Biofilmentwicklung auf Polymer-beschichteten Implantaten und der korrespondierenden Entzündungsprozesse des periimplantären Gewebes im Rattenmodell**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Grischke, Jasmin (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Förderung: Industrieförderung Brasseler/Komet

**Adhäsion, Proliferation und Differenzierung von dentalen Stammzellen auf diversen Scaffoldmaterialien**

■ Projektleitung: Steindorff, Marina (Dr. rer. nat.), Gellermann, Eva (Dr. rer. nat.), Lehl, Helena, Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Biokompatibilität / Zell-Testsysteme

**Etablierung eines In-vitro-Modells zur Untersuchung des Vordringens von Biofilmen an Implantatoberflächen mittels 4D-Mikroskopie**

■ Projektleitung: Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Lange, Tineke; Kooperationspartner: Laserzentrum Hannover; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

**Einfluss chronischer Mundinfektionen auf Seneszenz und vaskuläre Degeneration**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr. med. PhD), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: DFG-Einzelantrag-Nr. STI 184/5-1

**Untersuchung des Einflusses von Carolacton und davon abgeleiteter Derivate auf die Biofilmbildung verschiedener oraler Bakterienspezies**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kirschning, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Wagner-Döbler, Irene (Prof. Dr. rer. nat.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Institut für Organische Chemie, Leibniz Universität Hannover; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

**Biomechanische Analysen zur Gestaltoptimierung dentaler Implantate**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Jörn, Daniela (Dipl.-Ing.); Förderung: Dentsply IH GmbH

**In-vitro-Untersuchungen und Analysen nach der Methode der Finiten Elemente zur Belastbarkeit unterschiedlicher Implantat-Abutment-Verbindungen**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Förderung: Dentsply IH GmbH

**Belastbarkeit von Zirkoniumdioxid-Implantat-Abutments - Einflüsse der Niedrigtemperaturdegradation sowie deren Prävention (PVD-Beschichtung der Abutmentoberfläche)**

■ Projektleitung: Schaumann, Simone, Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Institut für Werkstoffkunde der Leibniz Universität Hannover; Förderung: Dentsply IH GmbH, Bego Bremer Goldschlägerei Wilh. Herbst GmbH & Co. KG, Bremen, Friadent GmbH, Mannheim

**Reduktion der Korrosions- und Frakturanfälligkeit keramischer Implantat-Abutments**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Maier, Hans-Jürgen (Prof. Dr.-Ing.), Hübsch, Christoph (Dipl.-Geow.), Institut für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: SFB 599

**In-vitro-Untersuchung zum Randschlussverhalten von Seitenzahnbrücken aus hochfester Strukturkeramik**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Degudent, Hanau, Schütz-Dental, Rosbach, Zirkonzahn, Bruneck, Italien, Amann-Girrbach, Pforzheim, KaVo, Leutkirch, Vita, Bad Säckingen, Degudent, Hanau

**Charakterisierung der martensitischen Phasenumwandlung von Y-TZP-Keramik mittels Atomkraftmikroskop (AFM)**

■ Projektleitung: Stempel, Jürgen (Dr. rer. biol. hum.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: SFB 599, TP D12

**Biegefestigkeit von ZrO<sub>2</sub>-Keramik unter dem Einfluss von Brandführung und Oberflächenbearbeitung sowie mechanischer und thermischer Wechselbelastung**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Kohorst, Philipp (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen

**Veränderung der Belastbarkeit von Zirkoniumdioxidabutments unter dem Einfluss verschiedener Bearbeitungsszenarien**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Robens, Nina (Dipl.-Ing. MSc); Förderung: Dentsply IH GmbH

**Belastbarkeit von Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid unter Berücksichtigung der Unterstützungsstrukturen**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Kohorst, Philipp (Prof. Dr. med. dent.), Sarafidou, Katia (Dr. med. dent.); Förderung: Institut Straumann AG, Basel/Schweiz, Straumann CAD/CAM GmbH, München, Forschungsgemeinschaft Dental e.V.

**Bruchmechanische Untersuchungen an ZrO<sub>2</sub>-Keramiken mit unterschiedlicher Einfärbung**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Maier, Hans-Jürgen (Prof. Dr.-Ing.), Hübsch, Christoph (Dipl.-Geow.), Institut für Werkstoffkunde (IW), Leibniz Universität Hannover; Förderung: SFB 599, TP D12, Vita Zahnfabrik, Bad Säckingen, Metoxit, Thayngen/Schweiz

**Stabilität von Kunststoffreparaturen an vollkeramischem Zahnersatz mit Zirkoniumdioxidgerüst**

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Pott, Philipp-Cornelius (Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Voco GmbH

**In-vitro-Untersuchung zum Einfluss eines neuen universellen Primersystems auf die Verbundfestigkeit zwischen Zirkoniumdioxidkeramik oder Lithiumdisilikatkeramik und verschiedenen Befestigungskompositen**

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Pott, Philipp-Cornelius (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Voco GmbH; Förderung: Voco GmbH

**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-Cornelius (Dr. med. dent.), Rzasa Agnieszka, Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Voco GmbH

**Vergleich der Bruchstabilität von Langzeitprovisorien aus verschiedenen Kunststoffen**

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent. PhD); Förderung: Kavo Dental GmbH, Ivoclar Vivadent GmbH, Shera Werkstoff-Technologie GmbH Co.KG

**Oberflächenqualität verschiedener Keramiken nach unterschiedlichen Politurverfahren mit diamantversetzten Polierkörpern**

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Pott, Philipp-Cornelius (Dr. med. dent.); Förderung: Voco GmbH

**In-Vitro Untersuchung zur Passungsgenauigkeit von CAD/CAM- Kronen in Abhängigkeit des verwendeten Materials und der Abnutzung der verwendeten Schleifkörper.**

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD), Pott, Philipp-Cornelius (Dr. med. dent.); Förderung: Ivoclar Vivadent GmbH

**Analyse der Biofilmbildung in supra- und subgingivalen Bereichen auf Keramik-, Titan-, und Goldoberflächen mit Hilfe von Implantat-Abutments**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Fadi Ismail (Dr. med. dent.); Förderung: Dentsply IH GmbH

**Die Bedeutung bakterieller Virulenzfaktoren in natürlichen Biofilmen unterschiedlicher Reifungsstadien für die Immunreaktionen gingivaler Epithelzellen**

■ Projektleitung: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Schmitz-Streit, Ruth (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG gefördertes Einzelprojekt

**Endothelial function and microinflammation are positively affected by local anti-infective periodontal therapy in children and adults suffering from gingivitis or periodontitis after renal transplantation**

■ Projektleitung: Eberhard, Joerg (Prof. Dr. med. dent.), Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. PhD), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: BMBF gefördertes Projekt im IFB Tx

**Bestimmung der mikrobiellen Diversität an periimplantitisch veränderten Implantaten mittels Pyrosequenzierung**

■ Projektleitung: Schaumann, Simone, Ismail Fadi (Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Dr. Dorka Stiftung

**Biofabrication for NIFE, GRAD Modul**

■ Projektleitung: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Institut

für Technische Chemie, LUH, Institut für Journalistik und Kommunikationsforschung, Hochschule für Musik, Theater und Medien, Hannover; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, Volkswagenstiftung

### **REBIRTH Aktiv**

■ Projektleitung: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Institut für Sportmedizin, MHH, Klinik für Herz-, Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie, MHH, Kinderheilkunde, MHH, Päd. Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH, Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH, Institute for Ageing and Health, Campus for Ageing and Vitality, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; Förderung: Rebirth Exzellenzcluster

### **Identifizierung von Biomarkern für die Diagnostik periimplantärer Infektionen in der Medizin. Teil I: Das Transkriptom periimplantärer Gewebe**

■ Projektleitung: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Krettek, Christian (Prof. Dr. med.), Omar, Mohamed (Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: AXIS-Forschungsstiftung, HiLF, MHH

### **Oberflächenbeschichtungen zur Reduktion der bakteriellen Besiedlung von Implantaten**

■ Projektleitung: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Technische Universität Braunschweig; Förderung: Brasseler GmbH

### **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

### **Kiefergelenkschmerzen auf der Spur - Lebensqualität bei kranio-mandibulären Dysfunktionen**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Ismail, Fadi (Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent., PhD); Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr. rer. nat.), Medizinische Psychologie, MHH

### **Generierung einer pgaC-deletierten Mutante von Aggregatibacter actinomycetemcomitans und Untersuchung des Einflusses der Mutation auf die Biofilmbildung**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), Buettner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Institut für Zelluläre Chemie, MHH

### **Biologische Interaktionen von Gold-Silber-Nanokolloiden**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Grade, Sebastian (Dipl. Biotechnol.); Kooperationspartner: Stephan Barcikowski (Prof. Dr.-Ing.), Universität Duisburg-Essen



**Originalpublikationen**

de Jong TM, Jochens A, Jockel-Schneider Y, Harks I, Dommisch H, Graetz C, Flachsbarf F, Staufenbiel I, Eberhard J, Folwaczny M, Noack B, Meyle J, Eickholz P, Gieger C, Grallert H, Lieb W, Franke A, Nebel A, Schreiber S, Doerfer C, Jepsen S, Bruckmann C, van der Velden U, Loos BG, Schaefer AS. SLC23A1 polymorphism rs6596473 in the vitamin C transporter SVCT1 is associated with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2014;41(6):531-540

Demling A P, Heuer W, Dittmer M P, Heidenblut T, Schwestka-Polly R, Stiesch M, Elter C. Analyse der Biofilmbildung auf kieferorthopädischen Apparaturen. *ZWR* 2014;123(5):192-199

Dommisch H, Winter J, Götz W, Miesen J, Klein A, Hierse L, Deschner J, Jäger A, Eberhard J, Jepsen S. Effect of growth factors on antimicrobial peptides and pro-inflammatory mediators during wound healing. *Clin Oral Investig* 2015;19(2):209-220

Eberhard J, Haverich A, Bauersachs J, Stiesch M. Gesunde Zähne - ein Beitrag für ein gesundes Herz. *Herz heute* 2014;(3)30-34

Eberhard J, Loewen H, Kruger A, Donner S, Stumpp N, Patzlaff M, Stachs O, Reichard M, Ripken T, Heisterkamp A, Stiesch M. Non-invasive in vivo imaging by confocal laser scanning microscopy of gingival tissues following natural plaque deposition. *J Clin Periodontol* 2014;41(4):321-326

Foitzik M, Stumpp SN, Grischke J, Eberhard J, Stiesch M. Evaluation of FTA(R) Paper for Storage of Oral Meta-Genomic DNA. *Biopreserv Biobank* 2014;12(5):337-342

Freifrau Von Maltzahn N, Kleibe M, Stiesch M, Hubsch C, Kohorst P. Interfacial adhesion of zirconia/veneer bilayers with different thermal characteristics. *Dent Mater J* 2014;33(5):583-590

Hübsch C, Dellinger P, Maier HJ, Stemme F, Bruns M, Stiesch M, Borchers L. Protection of yttria-stabilized zirconia for dental applications by oxidic PVD coating. *Acta Biomater* 2015;11:488-493

Jörn D, Kohorst P, Besdo S, Rücker M, Stiesch M, Borchers L. Influence of lubricant on screw preload and stresses in a finite element model for a dental implant. *J Prosthet Dent* 2014;112(2):340-348

Kamoun EA, Winkel A, Eisenburger M, Menzel H. Carboxylated camphorquinone as visible-light photoinitiator for biomedical application: Synthesis, characterization, and application. *Arabian Journal of Chemistry* 2014;DOI: 10.1016/j.arabjc.2014.03.008

Kellner M, Steindorff MM, Strempel JF, Winkel A, Kuhnel MP, Stiesch M. Differences of isolated dental stem cells dependent on donor age and consequences for autologous tooth replacement. *Arch Oral Biol* 2014;59(6):559-567

Kohorst P, Tegtmeyer S, Biskup C, Bach FW, Stiesch M. Machining human dentin by abrasive water jet drilling. *Biomed Mater Eng* 2014;24(2):1485-1495

Langfeldt D, Neulinger SC, Heuer W, Staufenbiel I, Künzel S, Baines JF, Eberhard J, Schmitz RA. Composition of microbial oral biofilms during maturation in young healthy adults. *PLoS One* 2014;9(2):e87449

Melk A, Tegtbur U, Hilfiker-Kleiner D, Eberhard J, Saretzki G, Eulert C, Kerling A, Nelius AK, Hömme M, Strunk D, Berliner D, Röntgen P, Kück M, Bauersachs J, Hilfiker A, Haverich A, Bara C, Stiesch M. Improvement of biological age by physical activity. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1187-1189

Noack S, Seiffart V, Willbold E, Laggies S, Winkel A, Shahab-Osterloh S, Flörkemeier T, Hertwig F, Steinhoff C, Nüber U, Gross G, Hoffmann A. Periostin secreted by mesenchymal stem cells supports tendon formation in an ectopic mouse model. *Stem Cells Dev* 2014;23(16):1844-1857

Orszag P, Disque C, Keim S, Lorenz MG, Wiesner O, Hadem J, Stiesch M, Haverich A, Kühn C. Monitoring of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for systemic infections by broad-range rRNA gene PCR amplification and sequence analysis. *J Clin Microbiol* 2014;52(11):307-311

Passia N, Brezavsek M, Fritzer E, Kappel S, Kern T, Luthardt RG, Frfr von Maltzahn N, Mundt T, Rädcl M, von Stein-Lausnitz A, Kern M. Single dental implant retained mandibular complete dentures - influence of the loading protocol: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:186

Pott P-C, B. Scherfestigkeit von ZrO2-Komposit-Verbindungen nach künstlicher Alterung. *ZWR - Das deutsche Zahnärzteblatt* 2014;123(04):132-137

Pott PC, Rzasa A, Stiesch M, Eisenburger M. Internal and marginal fit of modern indirect class II composite restorations. *JDMT* 2014;3(3):99-105

Rzasa A, Stiesch M, Eisenburger M, Pott PC. Passung von indirekt auf Silikonmodellen hergestellten Kompositinlays. *ZWR* 2014;123(09):386-390

Schaumann S, Stiesch M, Pott PC. From animal teeth to implant supported FPD - trends in dental therapy. *ZWR* 2014;123(11):542-545

Schaumann S, Staufenbiel I, Scherer R, Schilhabel M, Winkel A, Stumpp SN, Eberhard J, Stiesch M. Pyrosequencing of supra- and subgingival biofilms from inflamed peri-implant and periodontal sites. *BMC Oral Health* 2014;14(1):157

Suero EM, Hawi N, Citak M, Decker S, Brandes J, Meller R, Krettek C, Stübiger T. Intraoperative imaging of the shoulder: A comparison of two- and three-dimensional imaging techniques. *Technol Health Care* 2015;23(2):171-177

Tschernitschek H, Geurtsen W. Zum 80ten Todestag von Otto Walkhoff. *DZZ* 2014;69(6):360-361

**Abstracts**

2014 wurden 24 Abstracts publiziert.

**Promotionen**

Nensa, Moritz (Dr. med. dent.): Experimentelle In-vitro-Untersuchung zur Belastbarkeit verschraubter, fünggliedriger Implantatbrücken.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.): Vizepräsident der DGPro (Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien), Sprecher des Forschungsverbundes BIOFABRICATION für NIFE, Vorstandsmitglied NIFE (Niedersächsisches Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung), Leiterin des Forschungsbereiches „Implantat-assoziierte Infektionen“ im Niedersächsischen Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung (NIFE), Mitglied des Vorstands des Niedersächsischen Zentrums für Biomedizintechnik, Mitglied im Direktorium des Forschungsverbundes Crossbit, Mitglied des Richtlinienausschusses VDI 5701 Biomaterialien in der Medizintechnik, Editor in chief: BioNanoMaterials, Reviewer für peer-reviewed Journals: Journal of Oral Rehabilitation, Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, Cranio, Lasers in Surgery & Medicine, Applied Microbiology and Biotechnology, Acta Biomaterialia, Odontology, Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik; Wissenschaftlicher Beirat der ZWR, Gutachter für Anträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft und bei der Swiss National Science Foundation, Hochschulmentorin für den DGZMK / BZÄK / Dentsply-Förderpreis; Mitglied des PEERS (Platform for exchange of education, research and science) Fachgremiums Wissenschaft, ITI-Fellow (International Team for Implantology), Mitglied des Senats der MHH, Mitglied der Kommission der MHH, Vorsitzende der Kommission für Frauenförderung und Gleichstellung, Mitglied des Kompetenzzentrums für geschlechtersensible Medizin an der MHH.

Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.): Reviewer für peer-reviewed Journals: Journal of Clinical Periodontology, Clinical Oral Investigations, Archives of Oral Biology, Zeitschrift für Medizinische Ausbildung.

Eisenburger, Michael (PD Dr. med. dent, PhD): Reviewer für Journal of Dental Application.

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.): Beisitzer im Vorstand des Landesverbandes Implantologie Niedersachsen der Deutschen Gesellschaft für Implantologie.

### Patente

Maier, Hans-Jürgen (Prof. Dr.-Ing.), Möhwald, Kai (Prof. Dr.-Ing.), Dellinger, Philip (Dr.-Ing.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Borchers, Lothar (Dr.-Ing.), Hübsch, Christoph: Verfahren zur Herstellung eines Bauteils und Abutment mit einem Grundkörper aus Keramikmaterial; DE1020141131770.

## Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde

### ■ Direktor: Prof. Dr. Werner Geurtsen

Tel.: 0511/532-4815/6 • E-Mail: Geurtsen.Werner@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/269.html](http://www.mh-hannover.de/269.html)

■ Keywords: Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde

### Forschungsprofil

Die Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde ist Teil des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Kinderzahnheilkunde und Prophylaxe, die konservierende Zahnheilkunde (Zahnhartsubstanzlehre einschließlich Kariologie und konservierend-restaurative Zahnheilkunde), die Endodontie, die Parodontologie und (Peri-)Implantologie sowie zellbiologische Untersuchungen zur Biokompatibilität von zahnärztlichen Füllungsmaterialien und die Stammzellforschung.

Die Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde verfügt u.a. über ein Zellkultur- und Molekularbiologielabor.

### Forschungsprojekte

#### Zahn- und Parodontalgesundheit bei Vegetariern

Die Ernährungslenkung spielt in der Prävention und Therapie von zahlreichen Erkrankungsbildern in humanmedizinischen Fächern eine wichtige und evidenzbasierte Rolle. Ernährungsempfehlungen zur Prävention von Erkrankungen der Zahnhartsubstanzen (vor allem Karies und Erosionen) sind formuliert. Dennoch spielt die Ernährungslenkung in der zahnärztlichen Praxis bis heute nur eine untergeordnete Rolle. Zusammenhänge zwischen Ernährung und entzündlichen Parodontalerkrankungen (Gingivitis und Parodontitis) wurden in vielen Studien untersucht. Die meisten Arbeitsgruppen wiesen einen inversen Zusammenhang zwischen der Menge an über die Nahrung zugeführten Antioxidantien (z.B. Vitamin C und E), Ballaststoffen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Kalzium sowie Vitamin D auf der einen und der Parodontitisprävalenz auf der anderen Seite nach. Eine besondere Ernährungsform, der Vegetarismus, ist gekennzeichnet durch einen überdurchschnittlichen Konsum an pflanzlichen Lebensmitteln wie Obst, Gemüse, Getreide, Hülsenfrüchte und Nüsse und enthält folglich viele Antioxidantien. Der Vegetarismus wird in vier Subgruppen unterteilt, die sich bei der Einbeziehung von Lebensmitteln unterscheiden, die vom lebenden Tier stammen. Demnach konsumieren Lacto-Ovo-Vegetarier Milch und Eier, Ovo-Vegetarier Eier, Lacto-Vegetarier Milch und Veganer gar keine vom Tier stammenden Lebensmittel. Die Anzahl an Vegetariern hat sich in den letzten zwanzig Jahren mehr als verzehnfacht. Im Jahr 2013 waren es 7 Millionen Vegetarier (8-9 % der deutschen Bevölkerung) und 1,2 Millionen Veganer (1,5 %). Es gibt zahlreiche Studien, die belegen, dass eine vegetarische Ernährung einen positiven Einfluss auf die Allgemeingesundheit hat. Demnach haben Vegetarier eine geringere Prävalenz von Malignomen, Atherosklerose, Herzinfarkt und Diabetes mellitus. Daraus resultiert eine insgesamt geringere Mortalitätsrate im Vergleich zu Nicht-Vegetariern. Zahnmedizinische Aspekte des Vegetarismus wurden bisher nur wenig untersucht. Die zur Verfügung stehenden Daten beruhen überwiegend auf Studien mit geringen Fallzahlen und liefern kontroverse Ergebnisse. Die vorliegende Studie sollte in einem kontrollierten Design als erste den Einfluss einer vegetarischen Ernährungsweise auf dentale und parodontale Verhältnisse unter Einbeziehung einer adäquaten Kohortengröße untersuchen.

Probanden und Methode: Vor Durchführung der vorliegenden Studie lag die Genehmigung der Ethikkommission (Antragsnummer 4094) vor. Entsprechend der Fallzahlschätzung wurden insgesamt 200 Probanden (100 Vegetarier und

100 Nicht-Vegetarier) einer umfangreichen parodontalen Befundaufnahme und Untersuchung der Zahnhartsubstanzen unterzogen. Darüber hinaus wurde allen Probanden ein Fragebogen ausgehändigt, in dem die Frequenz der häuslichen Mundhygiene und der Zahnarztbesuche, der Bildungsgrad, die Quantität und Qualität von Zwischenmahlzeiten, das Fluoridierungsverhalten und in der Vegetariergruppe die Dauer der vegetarischen/veganen Ernährung erfragt wurden. Die beiden Gruppen waren hinsichtlich bekannter parodontaler Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten) „gematched“. Die Auswertung der klinischen Daten erfolgte mit dem Mann-Whitney-Test und des Fragebogens mit dem Chi-Quadrat-Test.

Ergebnisse: Die Mittelwerte und Standardabweichungen einer Auswahl von klinisch erhobenen Parametern sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Die Vegetarier zeigten im Vergleich zu den Nicht-Vegetariern signifikant geringere parodontale Destruktionen (ST und PSI) und Entzündungszeichen (BnS). Die Auswertung des Fragebogens ergab einen signifikant höheren Bildungsgrad in der Vegetarierkohorte. 67 % der Vegetarier aber nur 24 % der Nicht-Vegetarier hatten eine Hochschulreife. Darüber hinaus war die Quantität (Analyse des Fragebogens,  $p = 0,036$ ) und Qualität (HI) der häuslichen Mundhygiene bei den Vegetariern signifikant besser, was Zeichen eines überdurchschnittlichen Mundgesundheitsbewusstseins ist. Welchen Anteil die vegetarische Ernährungsweise an den besseren parodontalen Verhältnissen der Vegetarier hatte, ist anhand der vorliegenden Daten nicht eindeutig zu beantworten. Eine multivariate allgemeine lineare Regressionsanalyse zeigte jedoch neben den Variablen Alter und HI ( $p < 0,001$ ) für die Variable „Vegetarier oder Nicht-Vegetarier“ den drittgrößten Einfluss auf die Zielvariable ST und verfehlte mit  $p = 0,06$  nur knapp das Signifikanzniveau.

Bei den Vegetariern waren jedoch trotz besserer häuslicher Mundhygiene und höherem Bildungsgrad signifikant häufiger kariöse Läsionen (DT und WOK) vorzufinden. Aufgrund der Tatsache, dass Vegetarier signifikant häufiger Früchte konsumierten als Nicht-Vegetarier ( $p < 0,001$ ), liegt die Schlussfolgerung nahe, dass primär die in den Früchten enthaltenen niedermolekularen Kohlenhydrate für die höhere Kariesprävalenz verantwortlich waren. Die Analyse des Fluoridierungsverhaltens ergab jedoch auch, dass signifikant mehr Vegetarier ( $p < 0,001$ ) auf jegliche Form der Fluoridierung verzichteten. Insbesondere die Anwendung von fluoridhaltiger Zahnpasta ( $p < 0,001$ ) und die Zufuhr von fluoridhaltigem Speisesalz ( $p = 0,039$ ) wurde von den Vegetariern häufiger abgelehnt. Neben der erhöhten Kariesprävalenz war auch die Prävalenz von Erosionen bei den Vegetariern signifikant höher ( $p = 0,026$ ). Auch hier liegt die Schlussfolgerung nahe, dass dies direkte Folge einer hochfrequenten Säurezufuhr aus der Nahrung ist. Mit dem Ziel das Fluoridierungsverhalten in einen Zusammenhang mit kariogenen und nicht-kariogenen Zahnhartsubstanzenverlusten zu bringen, wurden die Probanden der Vegetariergruppe entsprechend ihres Fluoridierungsverhaltens einer Fluoridierungsgruppe ( $n = 74$ ) und einer Nicht-Fluoridierungsgruppe ( $n = 25$ , 1 fehlender Wert aufgrund eines nicht vollständig ausgefüllten Fragebogens) zugewiesen. Der Gruppenvergleich ergab signifikant mehr kariöse Zähne ( $p = 0,004$ ) aber nicht mehr Erosionen in der Nicht-Fluoridierungsgruppe. Eine suffiziente topische Fluoridapplikation spielt demnach für eine Reduktion der Kariesprävalenz eine entscheidende Rolle, aber nicht bei der Prävalenz von Erosionen.

Die Daten der vorliegenden Studie demonstrieren mit einer adäquaten statistischen Power erstmalig bessere parodontale und schlechtere dentale Verhältnisse bei Vegetariern im Vergleich zu Nicht-Vegetariern. Das häufige Meiden insbesondere fluoridhaltiger Zahnpasta beruht auf der Überzeugung von vielen Vegetariern, dass Rindertalg im Herstellungsprozess verwendet wird. Hier muss in Zukunft der Markt um fluoridhaltige Zahnpasta erweitert werden, die sicher keine vom Tier stammenden Inhaltsstoffe enthält, um Vegetariern eine tägliche Fluoridapplikation zu ermöglichen.

Die Implementierung einer systematischen Ernährungslenkung in die zahnärztliche Praxis kann auf Basis der vorliegenden Arbeit in der Zukunft ein wichtiges Werkzeug zur Reduktion der Prävalenz von entzündlichen Parodontalerkrankungen und Erkrankungen der Zahnhartsubstanzen darstellen.

erhobene Parameter	Nicht-Vegetarier (n=100)	Vegetarier (n=100)	Signifikanz- niveau
mittlere Sondierungstiefe (ST, in mm)	2,25 ± 0,80	2,01 ± 0,49	<i>p</i> = 0,039*
mittlere gingivale Rezession (GR, in mm)	0,25 ± 0,27	0,22 ± 0,28	<i>p</i> > 0,05
Parodontaler Screening Index (PSI)	2,25 ± 1,05	1,87 ± 1,05	<i>p</i> = 0,012*
Bluten nach Sondieren (BnS, in %)	19,43 ± 17,40	12,18 ± 13,12	<i>p</i> = 0,001*
Hygieneindex (HI, in %)	35,70 ± 16,98	50,62 ± 18,16	<i>p</i> < 0,0001*
DMF-T	13,51 ± 7,60	13,22 ± 6,98	<i>p</i> > 0,05
DT	0,51 ± 1,91	1,07 ± 1,89	<i>p</i> = 0,001*
MT	2,28 ± 3,67	1,53 ± 3,30	<i>p</i> = 0,018*
FT	9,82 ± 6,24	8,65 ± 5,91	<i>p</i> > 0,05
EZ	0,40 ± 1,50	0,98 ± 2,70	<i>p</i> = 0,026*
WOK	0,27 ± 2,11	0,75 ± 1,99	<i>p</i> = 0,002*
ÜRR	0,26 ± 0,82	1,26 ± 1,58	<i>p</i> < 0,001*

**Tab. 1:** Mittelwerte und Standardabweichungen von parodontalen und dentalen Parametern

DMF-T: Index für kariöse, fehlende und gefüllte Zähne (Index for decayed, missing and filled teeth)

DT: Anzahl an kariösen Zähnen (decayed teeth)

MT: Anzahl an fehlenden Zähnen (missing teeth)

FT: Anzahl an gefüllten Zähnen (filled teeth)

EZ: Anzahl an erodierten Zähnen

WOK: Anzahl an Zähnen mit Wurzeloberflächenkaries

ÜRR: Anzahl an Zähnen mit überstehenden Restaurationsrändern

\*: signifikante Unterschiede zwischen Vegetarier- und Nicht-Vegetariergruppe

■ Projektleitung: Staufenbiel, Ingmar (Dr. med. dent.)

## Weitere Forschungsprojekte

### Einfluss von Initiatoren auf Transkriptionsfaktoren

■ Projektleitung: Leyhausen, Gabriele (Dr. rer. nat.), Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Industrie; Förderung: Wirtschaft

### Untersuchung des Verbundes von Universaladhäsiven nach unterschiedlichen Konditionierungsverfahren an Schmelz und Dentin

■ Projektleitung: Jacker-Guhr, Silke (Dr. med. dent.), Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Industrie; Förderung: Wirtschaft

### In Vitro-Zytotoxizitätstestung von Dentalmaterialien an 3T3-Mausfibroblasten

■ Projektleitung: Leyhausen, Gabriele (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Industrie; Förderung: Wirtschaft

### Molecular interactions of dental resins with human oral and intestinal cells

■ Projektleitung: Volk, Joachim (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: DFG; Förderung: DFG

### Zahnputzsystematik und -technik für die Verbesserung der Zahn- und Mundhygiene bei Recall-Patienten

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Karen, Meyer (Dr. med. dent.), Brückner, Maren (cmd. dent.), Beyler, Alina (ZA)

**Verankerung des Konzepts der zahnärztlichen Gesundheitsfrühförderung im Diabetes-Pass**

■ Projektleitung: Günay, Hüsametlin (Prof. Dr. med. dent.), Meyer, Karen (Dr. med. dent.), Pfeffer, Tobias (ZA)

**Verankerung des Konzepts der "zahnärztlichen Gesundheitsfrühförderung" im Mutterpass und Kinder-Untersuchungsheft**

■ Projektleitung: Günay, Hüsametlin (Prof. Dr. med. dent.), Meyer, Karen (Dr. med. dent.), Gaarz, Vanesa (cmd. dent.)

**Die Rolle des intraläsionalen Granulationsgewebes bei der regenerativen Parodontalchirurgie**

■ Projektleitung: Günay, Hüsametlin (Prof. Dr. med. dent.), Weinspach, Knut (Dr. med. dent.), Staufenbiel, Ingmar (Dr. med. dent.), Tiede, Marco (Dr. med. dent.)

**Originalpublikationen**

de Jong TM, Jochens A, Jockel-Schneider Y, Harks I, Dommisch H, Graetz C, Flachsbarf F, Staufenbiel I, Eberhard J, Folwaczny M, Noack B, Meyle J, Eickholz P, Gieger C, Grallert H, Lieb W, Franke A, Nebel A, Schreiber S, Doerfer C, Jepsen S, Bruckmann C, van der Velden U, Loos BG, Schaefer AS. SLC23A1 polymorphism rs6596473 in the vitamin C transporter SVCT1 is associated with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2014;41(6):531-540

Freitag-Wolf S, Dommisch H, Graetz C, Jockel-Schneider Y, Harks I, Staufenbiel I, Meyle J, Eickholz P, Noack B, Bruckmann C, Gieger C, Jepsen S, Lieb W, Schreiber S, König IR, Schaefer AS. Genome-wide exploration identifies sex-specific genetic effects of alleles upstream NPY to increase the risk of severe periodontitis in men. *J Clin Periodontol* 2014;41(12):1115-1121

Günay H. Die Rolle des intraläsionalen Granulationsgewebes bei der regenerativen Parodontalchirurgie - Fallberichte. *NZB* 2011;49(12):18-28

Günay H, Meyer K. Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung beginnt in der Schwangerschaft. *ZM* 2014;104(1):32-34

Herrmann P, Meyer K, Sandner M, Jungmann T, Rahman A, Geurtsen W, Günay H. Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung in der Frühen Hilfe - eine randomisierte Kontrollgruppenstudie. *DZZ* 2014;69(10):573-583

Langfeldt D, Neulinger SC, Heuer W, Staufenbiel I, Künzel S, Baines JF, Eberhard J, Schmitz RA. Composition of microbial oral biofilms during maturation in young healthy adults. *PLoS One* 2014;9(2):e87449

Lührs AK, De Munck J, Geurtsen W, Van Meerbeek B. Composite cements benefit from light-curing. *Dent Mater* 2014;30(3):292-301

Lührs AK, Pongprueksa P, De Munck J, Geurtsen W, Van Meerbeek B. Curing mode affects bond strength of adhesively luted composite CAD/CAM restorations to dentin. *Dent Mater* 2014;30(3):281-291

Meyer K, Geurtsen W, Günay H. Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung während der Schwangerschaft - Ergebnisse einer Langzeitstudie. *Spitzenforschung in der Ophthalmologie / Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft* 2014;

Neves AA, Jaecques S, Van Ende A, Cardoso MV, Coutinho E, Lührs AK, Zicari F, Van Meerbeek B. 3D-microleakage assessment

of adhesive interfaces: exploratory findings by muCT. *Dent Mater* 2014;30(8):799-807

Paschalidis T, Bakopoulou A, Papa P, Leyhausen G, Geurtsen W, Koidis P. Dental pulp stem cells' secretome enhances pulp repair processes and compensates TEGDMA-induced cytotoxicity. *Dent Mater* 2014;30(12):e405-18

Schaefer AS, Jochens A, Dommisch H, Graetz C, Jockel-Schneider Y, Harks I, Staufenbiel I, Meyle J, Eickholz P, Folwaczny M, Laine M, Noack B, Wijmenga C, Lieb W, Bruckmann C, Schreiber S, Jepsen S, Loos BG. A large candidate-gene association study suggests genetic variants at IRF5 and PRDM1 to be associated with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 2014;41(12):1122-1131

Schaumann S, Staufenbiel I, Scherer R, Schilhabel M, Winkel A, Stumpp SN, Eberhard J, Stiesch M. Pyrosequencing of supra- and subgingival biofilms from inflamed peri-implant and periodontal sites. *BMC Oral Health* 2014;14(1):157

Tschernitschek H, Geurtsen W. Zum 80ten Todestag von Otto Walkhoff. *DZZ* 2014;69(6):360-361

Ünlü N, Meyer K, Müller-Heine A, Adaskina N, Geurtsen W, Günay H. Mundgesundheit bei Frauen im Alter von 16 bis 34 Jahren mit Migrationshintergrund sowie ihrer Lebenspartner. *DZZ* 2014;69(1):25-34

Volk J, Leyhausen G, Wessels M, Geurtsen W. Reduced glutathione prevents camphorquinone-induced apoptosis in human oral keratinocytes. *Dent Mater* 2014;30(2):215-226

Wessels M, Leyhausen G, Volk J, Geurtsen W. Oxidative stress is responsible for genotoxicity of camphorquinone in primary human gingival fibroblasts. *Clin Oral Investig* 2014;18(6):1705-1710

**Buchbeiträge, Monografien**

Schilke R, Hillmann G. Zähne und Mund. In: Hoffmann GF, Lentze MJ [Hrsg.]: *Pädiatrie Grundlagen und Praxis*. 4., voll. überarb. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2014. S. 1057-1070 ()

**Abstracts**

2014 wurden 5 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Lührs, Anne-Katrin (PD Dr. med.): Composite biomaterials for adhesive cementation influence of type of material, MMP- inhibition, curing mode, and degree of conversion on their interaction with dentin.

### Promotionen

Herrmann, Peggy (Dr. med. dent.): Interdisziplinäre Gesundheitsfrühförderung Integration eines zahnärztlichen Frühpräventionskonzeptes in die Frühen Hilfen.

Lemke, Leonhard (Dr. med. dent.): Die Biokompatibilität sechs selbstadhäsiver Befestigungskomposite und eines konventionellen Kompositzements.

### Wissenschaftspreise

Rahman, Alexander (Dr. med. dent.): Lehrpreis in der Zahnmedizin der Studierendenschaft.

### Auszeichnungen

Lührs, Anne-Katrin (PD Dr. med. dent.): Walkhoff-Preis der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung e.V. für die beste wis-

senschaftliche Originalarbeit mit dem Titel "Does inhibition of proteolytic activity improve adhesive luting?".

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Günay, Hüsametlin (Prof. Dr. med. dent.): Zahnärztliche Gesundheitsfrühförderung für Mütter und Kinder aus sozial benachteiligten Familien: ein Begleitprojekt von "Pro Kind-Niedersachsen/Bremen/Sachsen [in Kooperation mit der Stiftung Pro Kind, Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen e.V., Institut für Sonderpädagogik der Philosophische Fakultät / Leibniz Universität Hannover und Institut für Öffentliche Finanzen / Leibniz Universität Hannover.

Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.): Editorial Board Mitgliedschaften "Clinical Oral Investigations", Gründungs-Mitschriftleiter der Zeitschrift "Clinical Oral Investigations" Journal of Biomedical Materials Research, B. Applied Biomaterials.

Schilke, Reinhard (Dr. med. dent.): Mitglied im Vorstand der Arbeitsgruppe Zahnärztliche Behindertenhilfe in Niedersachsen e.V.; Mitglied der Kinderschutzgruppe der MHH.

## Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

### ■ Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Koppert

Tel.: 0511/532-2489 • E-Mail: [koppert.wolfgang@mh-hannover.de](mailto:koppert.wolfgang@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/anaesthesiologie.html](http://www.mh-hannover.de/anaesthesiologie.html)

■ Keywords: Schmerzmedizin, perioperative Organprotektion, Hämostaseologie, pädiatrische Anästhesie

### Forschungsprofil

Die Forschungsschwerpunkte Schmerzmedizin, perioperative Organprotektion, Hämostaseologie und pädiatrische Anästhesie werden in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin durch eine klinikinterne Forschungsstruktur vorangetrieben und gefördert. Die Mehrzahl der Forschungsvorhaben aus allen vier Forschungsschwerpunkten haben einen translationalen Ansatz, d.h. grundlagen-orientierte und klinische Projekte sind thematisch stark miteinander verknüpft und sind nach Möglichkeit so ausgerichtet, dass klinisch relevante Aussagen getroffen werden können. Das übergeordnete Ziel unserer Forschung ist eine Verbesserung der Patientenversorgung in allen vier Säulen unseres Faches: Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerzmedizin.

Die schmerzmedizinische Forschung ist sowohl durch grundlagen-orientierte als auch durch präklinisch ausgerichtete Arbeitsgruppen vertreten. Auf zellulärer Ebene werden molekulare Mechanismen des peripheren Nervensystems funktionell und pharmakologisch untersucht, mit dem Ziel, die physiologischen Vorgänge im Rahmen der Schmerzentstehung besser zu verstehen, und diese mittels etablierter oder neuer Therapeutika gezielt zu beeinflussen. In präklinischen humanen Schmerzmodellen, in denen klinisch relevante Schmerzqualitäten durch standardisierte Messprotokolle induziert werden, können Effekte bereits etablierter oder neu entwickelter Analgetika an gesunden Probanden untersucht werden. In der letzten Stufe werden neue Analgetika im Rahmen klinischer Studien an definierten Patientengruppen getestet und hinsichtlich analgetischer Effektivität evaluiert.

In dem Schwerpunkt „perioperative Organprotektion“ werden in der grundlagen-orientierten Forschung kardiale Protektions- und Adaptationsmechanismen im Rahmen von Myokardischämie und Myokardhypertrophie untersucht. Durch präklinische in vivo Modellen an transgenen Nagetieren und in vitro zellulären Modellen werden hier neu gefundene Zielproteine hinsichtlich deren physiologischen und pathophysiologischen Funktionen studiert. Begleitend sind klinische Studien angelegt worden, in denen besondere Risikofaktoren für das Eintreten von perioperativen kardialen Komplikationen identifiziert werden sollen. In dem gleichen Schwerpunkt wird anhand von retrospektiven und prospektiven klinischen Studien verschiedene Methoden der Atemwegssicherung und Ventilation studiert, die für die perioperative Lungenfunktion von entscheidender Bedeutung sein können. Hier werden sowohl gesunde Patienten im Rahmen von elektiven operativen Eingriffen untersucht als auch kritisch kranke Patienten unter Langzeitbeatmung in der Intensivmedizin.

In der Hämostaseologie werden in klinischen Studien gerinnungsaktive Substanzen hinsichtlich deren Effektivität und Sicherheit in definierten Patientengruppen in der perioperativen Phase untersucht. Neben der klassischen laborchemischen Diagnostik wird hierzu auch die Neuentwicklung von Methoden der „Point-Of-Care“ Gerinnungsdiagnostik evaluiert und verwendet. Übergeordnetes Ziel der Gerinnungsforschung ist es, sichere Strategien und Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, die zur Reduktion der Transfusion von Blutprodukten verhelfen können.

Im Schwerpunkt „pädiatrische Anästhesie“ wurden in den letzten Jahren entscheidende klinische Studien zur Neuentwicklung von pädiatrisch geeigneten Infusionslösungen durchgeführt. Als eine der wenigen Zentren in Deutschland beschäftigt sich die Arbeitsgruppe weiterhin mit der Neuentwicklung perioperativ einsetzbarer Methoden und Pharmaka, die für eine erhöhte Sicherheit und Komfort in der pädiatrischen Anästhesiologie nach wie vor notwendig sind.



## Forschungsprojekte

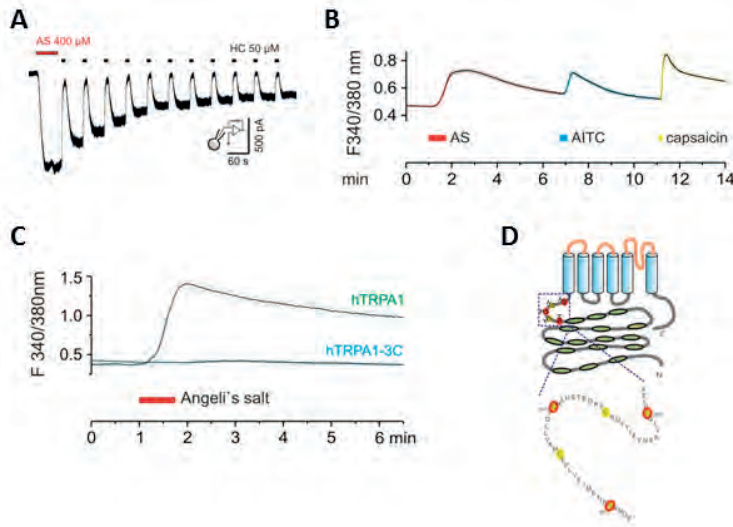
### **“H<sub>2</sub>S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway”**

In der Arbeitsgruppe experimentelle Schmerzforschung der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin werden funktionelle und pharmakologische Eigenschaften von Membranproteinen in sensorischen Neuronen funktionell und strukturell untersucht, die an der Entstehung von Schmerzen beteiligt sind. In der vorliegenden Studie wurde der Membranrezeptor TRPA1 als ein entscheidender Rezeptor für den Gasotransmitter Nitroxyl (HNO) identifiziert und mittels eines translationalen Ansatzes in Zellen, Nagetieren und in Menschen näher studiert.

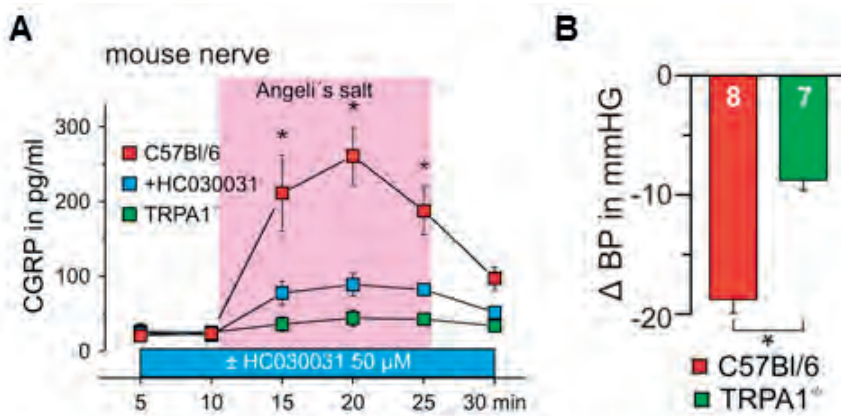
Ziel der Studie war die Aufklärung der Signalkaskade hinter dem reaktiven Transmitter Nitroxyl (HNO), das endogen im Körper vorkommt. Eine relevante Wirkung von HNO besteht aus der seltenen Kombination einer Blutdrucksenkung mit einer Steigerung der Schlagkraft des Herzens (positive Inotropie). Diese Effekte sind überaus wünschenswert bei Patienten mit schwerwiegenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Aus diesem Grund gilt HNO als ein mögliches Therapeutikum bei der Therapie von bestimmten kardiovaskulären Erkrankungen. Durch die Aktivierung unmyelinisierter sensorischer Nerven induziert HNO eine starke Freisetzung des gefäßerweiternden Neuropeptids calcitonin gene-related peptide (CGRP), welches selbst eine sehr kurze Halbwertszeit aufweist und deswegen als Medikament ungeeignet ist. CGRP vermittelt eine parakrine Aktivierung und Sensibilisierung derselben Nerven, aus denen es freigesetzt wird. CGRP wird sowohl bei der Entstehung von Migräne als auch von Entzündungsschmerzen eine wichtige Rolle zugesprochen. Des Weiteren zählt das Neuropeptid zu den stärksten bekannten endogenen Vasodilatoren und spielt zumindest in Nagetieren eine zentrale Rolle bei der Blutdruckregulation. Der molekulare Mechanismus, der für die HNO-induzierte CGRP-Freisetzung verantwortlich ist, war vor unserer Studie nicht bekannt.

In der vorliegenden Arbeit konnte herausgefunden werden, dass die Freisetzung von CGRP durch HNO so gut wie ausschließlich durch den Membranrezeptor TRPA1 vermittelt wird. TRPA1 wurde erstmals 2003 kloniert und zunächst als ein wesentlicher Kälterezeptor in sensorischen Neuronen beschrieben. Durch eine intensive Erforschung in den letzten 10 Jahren wurde TRPA1 als essentielles Transduktionsmolekül in sensorischen Neuronen identifiziert, das für mehrere Schmerzqualitäten und Schmerzsyndrome verantwortlich zu sein scheint. Zudem nimmt TRPA1 eine regulierende Funktion im Rahmen von Entzündungsprozessen, Kreislaufregulationen sowie obstruktiven Atemwegserkrankungen ein. TRPA1 ist ein unselektiver Ionenkanal mit einer hohen Permeabilität für sowohl monovalente als auch divalente Ionen. Neben Kälte sind inzwischen vor allem viele reaktive Substanzen identifiziert worden, die anhand einer chemischen Modifikation von intrazellulären, N-terminalen Cysteinen als potente Agonisten von TRPA1 wirken. HNO war bereits als eine hochreaktive und instabile Substanz bekannt, so dass eine funktionelle Interaktion mit TRPA1 aus unserer Sicht wahrscheinlich erschien.

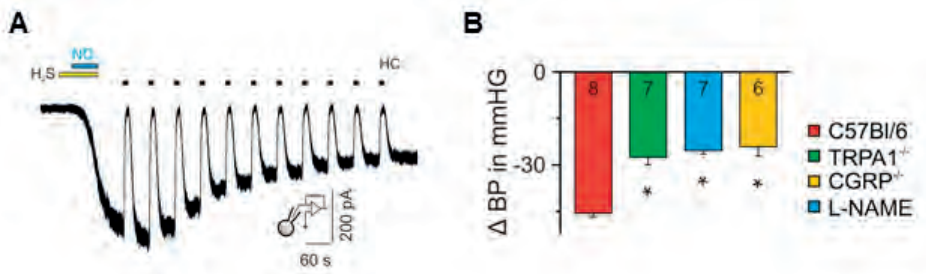
In den folgenden Abbildungen werden einige Ergebnisse aus dieser Studie vorgestellt.



**Abb. 1:** HNO aktiviert TRPA1 über eine Interaktion mit N-terminalen Cysteinresten. A. Die Applikation des HNO-Donors Angeli's Salt (AS) an TRPA1-exprimierenden CHO Zellen führt zu einer lang anhaltenden Aktivierung eines Einwärtsstromes, der durch den selektiven TRPA1 Antagonisten HC-030031 temporär geblockt werden kann. B. In Calcium-Imaging Experimenten an Spinalganglienzellen der Wildtyp-Maus führt die Applikation von AS zu einem starken Anstieg des intrazellulären Calciums in Zellen, die TRPA1 exprimieren. C und D. Calcium-Imaging Experimente an Zellen mit dem humanen Wildtyp-TRPA1 zeigten ebenfalls eine starke Reaktion auf die Applikation von AS. Im Gegensatz reagiert die Kanalmutante TRPA1-3C in der die N-terminalen Cysteine C621, C641 und C665 durch Serin ausgetauscht wurden nicht mehr auf die Applikation von AS.



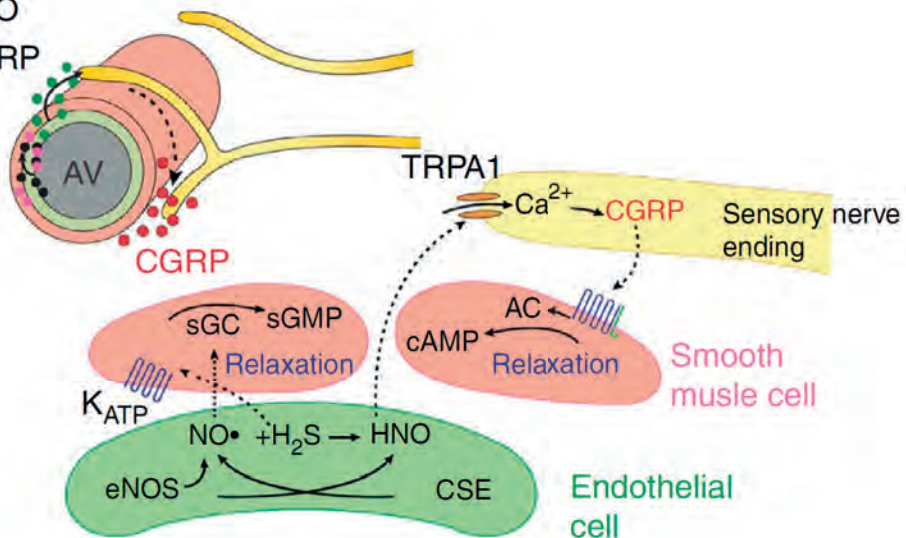
**Abb. 2:** HNO induziert eine starke Freisetzung von CGRP und einen damit verbundenen Blutdruckabfall in vivo. A. Die CGRP Freisetzung aus isolierten Nerven des N. ischiadicus von Wildtyp- und TRPA1knockout Mäusen wurde mittels ELISA bestimmt. Die Applikation von AS an Nerven der Wildtyp Maus führte zu einer starken CGRP Freisetzung, die fast komplett durch den TRPA1 Inhibitor HC-030031 verhindert wurde. Nerven aus TRPA1-Knockout Mäusen zeigten keine CGRP Freisetzung durch AS. B. Der systemische Blutdruck wurde in anästhesierten Mäusen gemessen. Die intravenöse Injektion von AS führte zu einem starken Blutdruckabfall in Wildtyp- nicht aber in TRPA1-Knockout Mäusen.



**Abb. 3:** In der Studie konnte festgestellt werden, dass die Mischung von NO und H<sub>2</sub>S durch eine chemische Reaktion HNO liefert. Dies konnte sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden und wird als wesentliche Quelle von endogenem HNO gesehen. A. Während die einzelne Applikation von NO und H<sub>2</sub>S keine direkte Effekte an Zellen mit TRPA1 induzierte, führte die simultane Applikation von NO und H<sub>2</sub>S schon in niedrigen Konzentrationen zu einer starken Aktivierung von TRPA1, die durch HC-030031 inhibiert wurde. B. Der systemische Blutdruck in anästhesierten Mäusen wurde durch die Injektion von H<sub>2</sub>S stark gesenkt. Diese Wirkung war in Mäusen ohne TRPA1 oder CGRP deutlich reduziert und wurde durch NO-Synthase Inhibitoren weitestgehend verhindert.

Blood vessel

- H<sub>2</sub>S
- NO
- HNO
- CGRP



**Abb. 4:** Signalwege der H<sub>2</sub>S-NO-TRPA1-CGRP-abhängigen neurovaskulären Regulation. Freie Nervenendigungen mit Expression von TRPA1 und CGRP kommunizieren in der Peripherie mit glatten Muskelzellen in Blutgefäßen. Es ist bekannt, dass das Gefäßendothel sowohl NO als auch H<sub>2</sub>S synthetisieren. Beide Gase diffundieren frei durch das Gewebe und induzieren zusammen eine Vasodilatation durch die Aktivierung von Guanylatzyklase sowie ATP-abhängigen Kaliumkanälen. Zusätzlich reagieren NO und H<sub>2</sub>S zu HNO, das wiederum paravaskulär lokalisierte Nervenendigungen erreichen kann. In Nervenendigungen mit TRPA1 verursacht HNO einen starken Anstieg des intrazellulären Calciums und eine hiermit verbundene Freisetzung von CGRP.

Originalpublikation: Eberhardt et al., H2S and NO cooperatively regulate vascular tone by activating a neuroendocrine HNO-TRPA1-CGRP signalling pathway. Nature Communications 2014, 15;5:4381.

■ Projektleitung: Eberhardt, Mirjam (Dr.), Leffler, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Reeh, Peter (Prof. Dr.), Institut für Physiologie und Pathophysiologie; Filipovic, Milos (Dr.), Lehrstuhl für Bioanorganische Chemie, Friedrich Alexander Universität Erlangen Nürnberg; Förderung: Emerging Fields Initiative (EFI) "Medicinal Redox Inorganic Chemistry" der Friedrich Alexander Universität Erlangen Nürnberg

### Weitere Forschungsprojekte

#### **Modifikation des Schmerzrezeptors TRPA1 durch reaktive Mediatoren als möglicher Mechanismus für prolongierte Aktivierung und Sensibilisierung**

■ Projektleitung: Eberhardt, Mirjam (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

#### **Gerinnungsmanagement bei Polytrauma-Patienten**

■ Projektleitung: Hanke, Alexander (Dr.); Kooperationspartner: Wilhelmi, Michaela (Dr.), Klinik für Unfallchirurgie; Förderung: CSL Behring

#### **Retrospektive Beobachtungsstudie zur Anwendung von BeriplexP/N bei chirurgischen Patienten mit Leberinsuffizienz**

■ Projektleitung: Johanning, Kai (Dr.); Förderung: CSL Behring

#### **Epileptische EEG-Aktivität bei Inhalationsanästhesie**

■ Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr.); Schultz, Arthur (PD Dr.); Förderung: Rudolf-Frey-Gesellschaft

#### **Gewebespeicherung und Auswirkungen auf die Nierenfunktion von kolloidalen Infusionslösungen: Funktionelle und histopathologische Veränderungen im pädiatrischen Tiermodell**

■ Projektleitung: Witt, Lars (Dr.); Sumpelmann, Robert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Glage, Silke (Dr.), Zentrales Tierlaboratorium und Institut für Versuchstierkunde, Bereich Experimentelle Pathologie, MHH; Förderung: Wiedeking Stiftung/HiLF Projekt

#### **SFB TRR 127 "Xenotransplantation" - C6**

■ Projektleitung: Winkler, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Winkler, Michael (Prof. Dr.), Ramackers, Wolf-Rüdiger (Dr.), Viszeral- und Transplantationschirurgie; Tiede, Andreas (Prof. Dr.), Hämostaseologie; Förderung: SFB

#### **Evaluation des Managements von ambulanten Medikamenten für die Anästhesie in der perioperativen Phase ("EMMAperiop")**

■ Projektleitung: Meinders, Antje (Dr.); Förderung: Wirtschaft

#### **Originalpublikationen**

Adam EH, Baro D, Schmidt P, Mutlak H, Zacharowski K, Hanke AA, Weber CF. Aggregometric assessment of clonidine's impact on the efficacy of dual platelet inhibition. Clin Lab 2014;60(9):1533-1539

Alam M, Schwabe K, Lütjens G, Capelle HH, Manu M, von Wrangel C, Müller-Vahl K, Schrader C, Scheinichen D, Blahak C, Heissler HE, Krauss JK. Comparative characterization of single cell activity in the globus pallidus internus of patients with dystonia or Tourette syndrome. J Neural Transm 2014;DOI: 10.1007/s00702-014-1277-0

Chowdhury A, Herzog C, Hasselbach L, Khouzani HL, Zhang J, Hammerschmidt M, Rudat C, Kispert A, Gaestel M, Menon MB, Tudorache I, Hilfiker-Kleiner D, Mühlfeld C, Schmitto JD, Müller M, Theilmeier G. Expression of fibulin-6 in failing hearts and its role for cardiac fibroblast migration. Cardiovasc Res 2014;103(4):509-520

Erlenwein J, Stamer U, Koschwitz R, Koppert W, Quintel M, Meissner W, Petzke F. Akutschmerztherapie in der stationären Versorgung an deutschen Krankenhäusern: Ergebnisse des Akutschmerzzensus 2012. Schmerz 2014;28(2):147-156

- Foadi N, Berger C, Pilawski I, Stoetzer C, Karst M, Haeseler G, Wegner F, Leffler A, Ahrens J. Inhibition of voltage-gated Na(+) channels by the synthetic cannabinoid ajulemic acid. *Anesth Analg* 2014;118(6):1238-1245
- Foadi N, de Oliveira RC, Buchholz V, Stoetzer C, Wegner F, Pilawski I, Haeseler G, Leuwer M, Ahrens J. A combination of topical antiseptics for the treatment of sore throat blocks voltage-gated neuronal sodium channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2014;387(10):991-1000
- Gillmann HJ, Meinders A, Großhennig A, Larmann J, Bünte C, Calmer S, Sahlmann B, Rustum S, Aper T, Lichtinghagen R, Koch A, Teebken OE, Theilmeier G. Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients. *Crit Care Med* 2014;42(6):1498-1506
- Iblher P, Zupanic M, Karsten J, Brauer K. May student examiners be reasonable substitute examiners for faculty in an undergraduate OSCE on medical emergencies? *Med Teach* 2015;37(4):374-378
- Iblher P, Zupanic M, Karsten J, Brauer K. Can today's house officers teach effectively? An assessment in undergraduate emergency training. *Eur J Emerg Med* 2014;DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000142
- Johannsen S, Klingler W, Schneiderbanger D, Heiderich S, Roewer N, Schuster F. Sevoflurane is less sensitive than halothane for in vitro detection of malignant hyperthermia susceptibility. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(9):1161-1166
- Karsten J, Krabbe K, Heinze H, Dalhoff K, Meier T, Drömann D. Bedside monitoring of ventilation distribution and alveolar inflammation in community-acquired pneumonia. *J Clin Monit Comput* 2014;28(4):403-408
- Kichko TI, Niedermirtl F, Leffler A, Reeh PW. Irritant Volatile Anesthetics Induce Neurogenic Inflammation Through TRPA1 and TRPV1 Channels in the Isolated Mouse Trachea. *Anesth Analg* 2015;120(2):467-471
- Klingler W, Heiderich S, Girard T, Gravino E, Heffron JJ, Johannsen S, Jurkat-Rott K, Ruffert H, Schuster F, Snoeck M, Sorrentino V, Tegazzin V, Lehmann-Horn F. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):8-1172-9-8
- Kreuzer I, Osthaus WA, Schultz A, Schultz B. Influence of the sevoflurane concentration on the occurrence of epileptiform EEG patterns. *PLoS One* 2014;9(2):e89191
- Lampert A, Eberhardt M, Waxman SG. Altered sodium channel gating as molecular basis for pain: contribution of activation, inactivation, and resurgent currents. *Handb Exp Pharmacol* 2014;221:91-110
- Martens A, Rojas SV, Baraki H, Rathert C, Schecker N, Hernandez SR, Schwanke K, Zweigerdt R, Martin U, Saito S, Haverich A, Kutschka I. Macroscopic fluorescence imaging: a novel technique to monitor retention and distribution of injected microspheres in an experimental model of ischemic heart failure. *PLoS One* 2014;9(8):e101775
- Martens A, Rojas SV, Baraki H, Rathert C, Schecker N, Zweigerdt R, Schwanke K, Rojas-Hernandez S, Martin U, Saito S, Schmitto JD, Haverich A, Kutschka I. Substantial early loss of induced pluripotent stem cells following transplantation in myocardial infarction. *Artif Organs* 2014;38(11):978-984
- Mutlak H, Reyher C, Meybohm P, Papadopoulos N, Hanke AA, Zacharowski K, Weber CF. Multiple Electrode Aggregometry for the Assessment of Acquired Platelet Dysfunctions during Extracorporeal Circulation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63(1):21-27
- Nagele E, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Posch N, Herrmann KH, Grouven U, Hermanns T, Hemkens LG, Siebenhofer A. Clinical effectiveness of stress-reduction techniques in patients with hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2014;32(10):1936-44; discussion 1944
- Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, Klimescha W, Przemek M, Blobner M, Wulf H, Speck M, McCrary Sisk C, Williams-Herman D, Woo T, Szegedi A. Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology* 2014;121(5):969-977
- Ramackers W, Friedrich L, Klose J, Vondran F, Bergmann S, Schüttler W, Johanning K, Werwitzke S, Trummer A, Bröcker V, Klempnauer J, Winkler M, Tiede A. Recombinant human antithrombin prevents xenogenic activation of hemostasis in a model of pig-to-human kidney transplantation. *Xenotransplantation* 2014;21(4):367-375
- Raymonds K, Seidel T, Sander B, Gerdes A, Goetz F, Helmstädter V, Panning B, Dieck T. The intubation scoop (i-scoop) - a new type of laryngoscope for difficult and normal airways. *Anaesthesia* 2014;69(9):990-1001
- Schnorr S, Eberhardt M, Kistner K, Rajab H, Kässer J, Hess A, Reeh P, Ludwig A, Herrmann S. HCN2 channels account for mechanical (but not heat) hyperalgesia during long-standing inflammation. *Pain* 2014;155(6):1079-1090
- Schultz B, Schultz A. Neuromonitoring bei Kindern - Wie tief schläft mein Patient? *AINS* 2014;49(2):84-90
- Seitz KF, Hoepfer K, Nickel K, Kriependorf M, Nyhus P, Tecklenburg A. Planung und Steuerung von Operationskapazitäten. *ZWF* 2014;109(1-2):11-15
- Solomon C, Rahe-Meyer N. Fibrinogen concentrate as first-line therapy in aortic surgery reduces transfusion requirements in patients with platelet counts over or under 100x10/L. *Blood Transfus* 2014;DOI: 10.2450/2014.0147-14
- Solomon C, Rahe-Meyer N. Reply from the authors. *Br J Anaesth* 2014;112(6):1121-1123
- Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Salman J, Ius F, Gras C, Weber P, Welte T, Gottlieb J, Haverich A, Warnecke G. C1-esterase-inhibitor for primary graft dysfunction in lung transplantation. *Transplantation* 2014;97(11):1185-1191

Stanslowsky N, Haase A, Martin U, Naujock M, Leffler A, Dengler R, Wegner F. Functional differentiation of midbrain neurons from human cord blood-derived induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res Ther* 2014;5(2):35

Stoetzer C, Kistner K, Stüber T, Wirths M, Schulze V, Doll T, Foadi N, Wegner F, Ahrens J, Leffler A. Methadone is a local anaesthetic-like inhibitor of neuronal Na<sup>+</sup> channels and blocks excitability of mouse peripheral nerves. *Br J Anaesth* 2015;114(1):110-120

Stoetzer M, Stoetzer C, Rana M, Zeller A, Hanke A, Gellrich NC, von See C. A systematic examination of the bone destruction pattern of the two-shot technique. *J Emerg Trauma Shock* 2014;7(2):97-101

Stueber T, Karsten J, Stoetzer C, Leffler A. Differential cytotoxic properties of drugs used for intra-articular injection on human chondrocytes: an experimental in-vitro study. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31(11):640-645

Theisen MM, Schlottmann S, August C, Herzog C, Theilmeier G, Maas M, Blumenstiel JM, Weber TP, Van Aken HK, Kaerlein KT. Detection and distribution of opioid peptide receptors in porcine myocardial tissue. *Pharmacol Res* 2014;84:45-49

Wegner F, Wilke F, Raab P, Tayeb SB, Boeck AL, Haense C, Trebst C, Voss E, Schrader C, Logemann F, Ahrens J, Leffler A, Rodriguez-Raecke R, Dengler R, Geworski L, Bengel FM, Berding G, Stangel M, Nabavi E. Anti-leucine rich glioma inactivated 1 protein and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis show distinct patterns of brain glucose metabolism in 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *BMC Neurol* 2014;14:136-2377-14-136

Witt L, Glage S, Schulz K, Lichtinghagen R, Simann A, Pape L, Sümpelmann R. Impact of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Paediatr Anaesth* 2014;24(9):974-979

## Übersichtsarbeiten

Ahrens J, Leffler A. Update zu Pharmakologie und Wirkung von Lokalanästhetika. *Anaesthesist* 2014;63(5):376-386

Hanke AA, Rahe-Meyer N. Traumainduzierte Koagulopathie. *Unfallchirurg* 2014;117(2):95-98

Johanning K. Point-of-care-Diagnostik vs. Standardlabor beim Polytrauma. Vor- und Nachteile. *Unfallchirurg* 2014;117(2):118-122

Stephan M, Karst M, Bernateck M. Medikamentöse Behandlungsstrategien bei chronischen Schmerzen. *PSYCH update* 2014;4(2):37-48

## Buchbeiträge, Monografien

Heinze H, Karsten J. Elektrische Impedanztomographie (EIT): Klinische Bedeutung eines regionalen Lungenmonitorings. In: Eckart J, Forst H, Briegel J [Hrsg.]: *Intensivmedizin: Kompendium und Repetitorium zur interdisziplinären Weiter- und Fortbildung*. 61. Erg.-Lfg. Landsberg/Lech: Ecomed, 2014.

Klingler W, Heiderich S, Lehmann-Horn F, Ruffert H, Hock D, Hoppe K. Maligne Hyperthermie und andere neuromuskuläre Erkrankun-

gen - ist immer eine triggerfreie Anästhesie indiziert? In: Kuckelt W, Tonner PH [Hrsg.]: *Jahrbuch Intensivmedizin 2014*. Lengerich: Pabst Science Publishers, 2013. S. 123-135

Konstantinos R, Sander B, Dieck T. Sicherung der Atemwege - Laryngoskopie und Intubation. In: Van Aken HK, Reinhart K, Welte T, Weigand M [Hrsg.]: *Intensivmedizin*. 3., voll. überarb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2014. S. 88-105

Osthaus WA, Zuzan O. Pharmakotherapie: Wirkstoffprofile. In: Leuwer M [Hrsg.]: *Checkliste Intensivmedizin [inklusive App]*. 4., aktualisierte Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2014. S. 688-775 (Checklisten der aktuellen Medizin)

## Abstracts

2014 wurden 21 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Apel, Jelsche (Dr. med.): Anfallszeit und Blockadeerfolg bei der ultraschall-gesteuerten Ischiadikusblockade: Punktion distal der Bifurkation des Nervus ischiadicus im Vergleich zur proximalen Punktion.

Chowdhury, Arpita (PhD M.Sc.): Fibulin-6 and PTPR-[sigma] the cell matrix anchors in adverse myocardial remodeling.

Dirks, Tamme (Dr. med.): Beatmung in Deutschland Anwendung und Risikofaktoren für Mortalität.

Flöricke, Felix (Dr. med.): Vergleiche arterieller und venöser Blutproben in der Impedanzaggregometrie (Multiplate) unter Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation bei kardiochirurgischen Patienten.

Gillmann, Hans-Jörg (Dr. med.): Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients.

Heinze, Larissa (Dr. med.): Einsatz einer bikarbonatgepufferten Vollelektrolytlösung zum Waschen von Erythrozytenkonzentraten im Cell Saver für den Einsatz bei Massivtransfusionen.

Höft, Stephan (Dr. med.): Ex Vivo Abschätzung des therapeutischen Effektes von Fibrinogen mittels Rotationsthrombelastometrie bei orthotoper Lebertransplantation.

Janssen, Janina (Dr. med.): Einfluss parenteraler Lipidemulsionen auf den Respiratory Burst polymorphkerniger und mononukleärer Phagozyten.

Khouzani, Houra Loghmani (PhD M.Sc. Medical Biotechnology): The role of RGS5 in endothelial permeability and atherosclerosis.

Koschig, Jens (Dr. med.): Hypnosetiefevergleich während Propofolnarkosen in Kombination mit Regionalanästhesie oder Opioidapplikation.

Müller, Martin (Dr. med.): The receptor for activated complement factor 5 (C5aR) conveys myocardial ischemic damage by mediating neutrophil transmigration = Der Rezeptor für den aktivierten Komplementfaktor 5 (C5aR) vermittelt ischämische Myokardschäden durch die Beeinflussung der Transmigration von neutrophilen Granulozyten.

Nadrowitz, Felix Roger (Dr. med.): The distinct effects of lipid emulsions used for „lipid resuscitation“ on gating and bupivacaine-induced inhibition of the cardiac sodium channel Nav1.5.

Otten, Wiebke (Dr. med.): Beeinflussung der Blutgerinnung durch 6% Hydroxyethylstärke 130/0,42 und 4% Gelatine im pädiatrischen Tiermodell.

Otto, Christian (Dr. med.): Incidence of epileptiform EEG activity in children during mask induction of anaesthesia with brief administration of 8% sevoflurane.

Schulze, Vanessa (Dr. med.): The opioid methadone induces a local anaesthetic-like inhibition of the cardiac Na<sup>+</sup> channel, Na<sup>v</sup> 1.5.

Volkman, Lilly (Dr. med.): Endokrinologische Untersuchung bei Patienten mit Multisomatoformer Störung eine kontrollierte Querschnittserhebung.

### Wissenschaftspreise

Eberhardt, Mirjam (Dr.): Forschung des neuropathischen Schmerzes.

### 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.

Echtermeyer, Frank (Dr.rer.nat.): Editorial Board Mitglied von World Journal of Biological Chemistry.

Filitz, Jörg (Dr.): Peer Review-Gutachter für Fachzeitschriften.

Hanke, Alexander (Dr.): Reviewer: Pediatric Anesthesia, Anesthesia, 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 die Deutsche Zeitschrift für Akupunktur.

Koppert, Wolfgang (Prof. Dr.): Landesvorsitzender der DGAI Niedersachsen; Vorsitzender des Wissenschaftlichen AK Schmerzmedizin der DGAI, Beiratsmitglied der Deutschen Schmerzgesellschaft, Schatzmeister der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Schmerztherapie (DIVS); Herausgeber: AINS (Thieme), Journal Club Schmerzmedizin (Thieme).

Leffler, Andreas (Prof. Dr.): Organisation NAT; Gutachter: Pain, Anesthesiology, J. Neuroscience, Anesthesia&Analgesia, Br. J. Anesthesia, Br. J. Pharmacology.

Schultz, Arthur (PD Dr. Dr.): Gutachtertätigkeit (peer review): Journal of Clinical Monitoring and Computing.

Schultz, Barbara (PD Dr.): Gutachtertätigkeit (peer review): Medical Devices Evidence and Research, Computational and Mathematical Methods in Medicine.

Sümpelmann, Robert (Prof. Dr.): Reviewer: British Journal of Anaesthesia, European Journal of Paediatric Surgery, Journal of Anaesthesia, Paediatric Anaesthesia, Der Anästhesist.

### Patente

Echtermeyer, Frank (Dr. rer. nat.); Pap, Thomas (Prof. Dr.); Betrand, Jessica (Dr.); Dreier, Rita (Dr.); Neugebauer, Katja (Dr.): Anti-Syndecan-4-antibodies.

## Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin

### ■ **Direktor: Prof. Dr. Hans Anton Adams**

Tel.: 0511/532-3495 • E-Mail: adams.ha@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/inkm.html

■ Keywords: x

### **Forschungsprofil**

Versorgungsforschung im Bereich der präklinischen und klinischen Notfallmedizin, einschließlich Großschadensereignissen und Katastrophen.

Patientennahe intensivmedizinische Forschung, insbesondere bei Schwerbrandverletzten.

### **Weitere Forschungsprojekte**

#### **Medizinische Ereignisse in Offshore-Windparks - Stand und Perspektiven**

■ Projektleitung: Dambach, Kathrin; Kooperationspartner: Dambach, Kathrin; Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.), INKM

#### **Standardisierte und strukturierte Notrufabfrage und Telefon-Reanimation - Anwendung, Limitation und Durchführbarkeit**

■ Projektleitung: Flemming, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Dehn, K. W.; Flemming, Andreas (Dr. med.); Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.)

#### **Schockassoziierte Störungen der Hämostase - Eine Empfehlung der Sektion Schock der DIVI**

■ Projektleitung: Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.), für die Sektion Schock der DIVI

#### **ComPaS® - Computergestütztes Patientenverteilungs-System für den Großschadens- und Katastrophenfall**

■ Projektleitung: Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyne, Sabine (Dr.); Flemming, Andreas (Dr. med.), in Zusammenarbeit mit dem Niedersächsischen Ministerium für Inneres und Sport

#### **Behandlungsergebnisse bei Schwerbrandverletzten**

■ Projektleitung: Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Radtke, Christine (Prof. Dr. med.); Seifert, Stefan; Tuchscherer, Claudia; Vogt, Peter M. (Prof. Dr. med.)

#### **Vergleich der medizinischen Überwachung und Erkrankungsschwere von Patienten bei luft- und bodengebundenen Intensivtransporten in der Stadt und Region Hannover**

■ Projektleitung: Flemming, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Geisler, Carolin; Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.)

#### **Evaluierung der Qualität kardiopulmonaler Reanimation im Rahmen der Reanimationsausbildung angehender Notärzte unter Einsatz eines automatisierten Feedback-Systems zur Thoraxkompression**

■ Projektleitung: Flemming, Andreas (Dr. med.); Kooperationspartner: Ellinger, Stefan; Flemming, Andreas (Dr. med.); Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.)



### Originalpublikationen

Limbourg A, Steiert A, Jokuszies A, Young K, Adams HA, Vogt PM. Toxic epidermal necrolysis and natural remedies. *Br J Dermatol* 2014;171(6):1583-1585

### Übersichtsarbeiten

Adams HA, Lange C. Wohin mit vielen Verletzten? Patientenversorgung im Großschadensfall - Erstversorgungsklinik-Konzept für mehr als 200 Patienten in Hannover. *Deutsche Feuerwehr-Zeitung Brandschutz* 2014;68:349-357

Adams HA, Pulz M, Flemming A. Hygiene und infektionstransporte im Rettungsdienst. *Anesthesiol Intensivmed* 2014;55(7-8):388-396

Klippe H-J, Adams HA, Baumann G, Cascorbi I, Emmel M, Fischer D, Flohé S, Fries D, Gänsslen A, Geiger S, Heller AR, Hildebrand F, Klar E, Lampl L, Prange H, Rolle U, Sarrafzadeh A, Scharf RE, Standl T, Teske W, Werner G, Zander R. Hämostase im Schock Teil 1: Historische Aspekte. *Anesthesiol Intensivmed* 2014;55(4):181-189

Scharf RE, Adams HA, Baumann G, Cascorbi I, Emmel M, Fischer D, Flohé S, Fries D, Gänsslen A, Geiger S, Heller AR, Hildebrand F, Klar E, Klippe HJ, Lampl L, Prange H, Rolle U, Sarrafzadeh A, Standl T, Teske W, Werner G, Zander R. Hämostase im Schock Teil 2: Physiologie der Hämostase. *Anesthesiol Intensivmed* 2014;55(6):272-281

### Buchbeiträge, Monografien

Adams HA. Anesthesia and Pain Relief in Trauma Patients. In: Oestern HJ, Trentz O, Uranues S [Hrsg.]: *General Trauma Care and Related Aspects: Trauma Surgery II*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014. S. 77-93 (European Manual of Medicine)

Adams HA. Die Einteilung der Schockformen. In: Kluge S, Markewitz A, Muhl E, Putensen C, Quintel M, Sybrecht GW [Hrsg.]: *DIVI-Jahrbuch 2013/2014. Fortbildung und Wissenschaft in der Interdisziplinären Intensivmedizin und Notfallmedizin*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2014. S. 259-264

Adams HA. Ethische Aspekte der Notfall- und Katastrophenmedizin. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 691-700

Adams HA. Gender-Aspekte in der Notfall- und Katastrophenmedizin. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 679-685

Adams HA. Medizinische Versorgung bei sonstigen Hitzeschäden. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 357-361

Adams HA, Flemming A. Analgesie, Sedierung und Anästhesie in der Notfallmedizin. In: *Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung [Hrsg.]: Refresher Course - Aktuelles Wissen für Anästhesisten*. Nr. 40, 8. - 10. Mai 2014, Leipzig. Ebelsbach: Aktiv Druck & Verlag, 2014. S. 109-122

Adams HA, Flemming A, Friedrich L, Ruschulte H. *Atlas de medicina de urgenta*. Targu-Mures: Farmamedia, 2014.

Adams HA, Flemming A, Lange C, Hildebrand F, Koppert W, Krettek C. Das EVK-Konzept. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 515-537

Adams HA, Hartmann B, Lehnhardt M, Mailänder P, Menke H, Reichert B, Rennekampff HO, Sinnig M, Vogt PM. Erste Hilfe bei Brandverletzten. Eine Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin. In: ., 2014. S. 02\_02

Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C. Einführung. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 1-4

Adams HA, Limbourg A, Vogt PM. Brandverletzung. In: Leuwer M, Marx G, Trappe HJ, Zuzan O [Hrsg.]: *Checkliste Intensivmedizin [inklusive App]*. 4, aktualisierte Aufl Stuttgart u.a.: Thieme, 2014. S. 582-592 (Checklisten der aktuellen Medizin)

Adams HA, Probst C, Flemming A, Hildebrand F, Koppert W, Krettek C. Notfallplanung der Krankenhäuser. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 595-622

Flemming A, Meyne S, Hildebrand F, Adams HA. Das Patientenverteilungssystem ComPas. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 545-552

Franke D, Adams HA. Historische Aspekte von Feuerwehr, Rettungsdienst und Katastrophenschutz. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 4-19

Gänsslen A, Adams HA. Sichtung und Dokumentation. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 317-326

Mirastschijski U, Niederbichler AD, Rennekampff O, Vogt PM, Adams HA. Medizinische Versorgung bei Verbrennungen und Verätzungen. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 344-357

Müller B, Adams HA. Schnelleinsatzgruppen - SEG. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 122-128

Probst C, Hildebrand F, Flemming A, Adams HA. Medizinische Versorgung bei Verschüttung. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 384-390

Ziegenbein M, Adams HA. Panik aus psychiatrischer Sicht. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 309-315

### **Herausgeberschaften**

Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall medizinische, organisatorische und technische Herausforderungen jenseits der Individualmedizin; mit 115 Tabellen. Köln: Deutscher Ärzte-Verl., 2014. XXV, 796 S. Ill., graph. Darst.

### **Abstracts**

2014 wurden 31 Abstracts publiziert.

### **Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Adams, Hans Anton (Prof. Dr. med.): Sprecher der Sektion "Schock" der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) und Schriftführer der Deutschen Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (DAAF). CME-verantwortlicher Schriftleiter der Zeitschrift "Anästhesiologie & Intensivmedizin", Mitherausgeber der Zeitschrift "Divi", Mitglied des Advisory Board des "European Journal of Trauma and Emergency Surgery" sowie des Beirats der Zeitschriften "Der Anaesthetist" und "Medizinische Klinik" - Intensivmedizin und Notfallmedizin". Sachverständiger beim Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP) und Mitglied im Arbeitskreis "Atenschutz" des Ausschusses Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung.

## Klinik für Rehabilitationsmedizin

### ■ Direktor: Prof. Dr. Christoph Gutenbrunner

Tel.: 0511/532-4100 • E-Mail: [gutenbrunner.christoph@mh-hannover.de](mailto:gutenbrunner.christoph@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/rehabilitation.html](http://www.mh-hannover.de/rehabilitation.html)

■ Keywords: Physikalische und Rehabilitative Medizin, Rehabilitationsmedizin, Rehabilitationswissenschaften, Human Functioning Science, Physiotherapie, Ergotherapie, Hydrotherapie

### Forschungsprofil

Die Forschungsaktivitäten der Abteilung konnten in den letzten Jahren deutlich angehoben werden. Gleichzeitig wurde das Forschungsprofil geschärft und neu ausgerichtet. Als Grundlage der Neuausrichtung wurde das von Stucki & Grimby (1) entwickelte Modell der Forschung in der Physikalischen und Rehabilitationsmedizin (PRM) verwendet, das sechs Forschungsbereiche identifiziert und definiert hat (2, 3) und auf einer konsequenten Ausrichtung der Forschung auf die Funktionsfähigkeit im Sinne des ICF-Modells beruht. Es enthält die Bereiche „Clinical PRM Sciences“, „Biosciences in PRM“, „Biomedical Rehabilitation Sciences and Engineering“, „Integrative Rehabilitation Sciences“ und „Human Functioning Sciences“. Bei diesem Spektrum des Gebietes ist es notwendig Schwerpunkte in der Forschung zu setzen. Daher wurden basierend auf den Forschungsaktivitäten der letzten Jahre die folgenden Forschungsbereiche etabliert:

1. Human Functioning Research: Bereich Rehabilitationswissenschaften („Rehabilitation Research Unit“) mit den Schwerpunkten Grundlagen der Funktionsfähigkeit, Rehabilitationsbedarf und Screening, Schnittstellen im Rehabilitationssystem und Berufsorientierung in der Rehabilitation.
2. Clinical Rehabilitation Research: Bereich klinische Forschung (Clinical Research Unit“) mit Studien zur Wirksamkeit physikalischer und rehabilitativer Therapien sowie Projekten zu therapeutischen und Arbeitsplatztechnologien
3. Biomolecular and Biomedical Sciences in Rehabilitation: Bereich Grundlagenforschung („Biomolecular Sciences Unit“) mit den Schwerpunkten Mediatoren der Schmerzchronifizierung und Wirkmechanismen physikalischer und rehabilitativer Therapien

Darüber hinaus werden in der von der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover geförderten Koordinierungsstelle angewandte Rehabilitationsforschung zahlreiche Projekte zur Entwicklung innovativer Rehabilitationsstrategien sowie zur Evaluation und Qualitätssicherung von Rehabilitationskonzepten durchgeführt.

Die Drittmittel im Bereich der Rehabilitationsforschung konnten 2014 auf dem Vorjahresniveau gehalten 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 2014 Projekte in folgenden Themenbereichen bearbeitet:

- Berufsorientierung der medizinischen Rehabilitation einschließlich Erfassung besonderer Problemlagen, Entwicklung prognostischer Kriterien und Entwicklung neuer arbeitsplatzorientierter Modelle
- Schnittstellen zwischen Akutversorgung und Rehabilitation
- Funktionsfähigkeit, Rehabilitationsbedarf und Rehabilitationszugang in verschiedenen Patienten- und Bevölkerungsgruppen
- Evaluation der Wirksamkeit ambulanter rehabilitativer Interventionen bei chronischen Schmerzen

- Bedeutung von Schmerzmediatoren für die Symptomausprägung bei Patienten mit chronischen Schmerzen und als Wirkungsmechanismus rehabilitativer Interventionen.
- (1) Stucki G, Grimby G. Organizing human functioning and rehabilitation research into distinct scientific fields. Part I: Developing a comprehensive structure from the cell to society. *J Rehabil Med* 2007; 39: 293-298.
- (2) Gutenbrunner C, Lemoine F, Yelnik A, Joseph PA, de Korvin G, Neumann V, Delarque A. The field of competence of the specialist in physical and rehabilitation medicine (PRM) - Champ de compétence du spécialiste en médecine physique et de réadaptation. *Ann Phys Rehabil Med* 2011; 54: 298-318
- (3) Gutenbrunner C, Meyer T, Melvin J, Stucki G. Towards a conceptual description of Physical and Rehabilitation Medicine. *J Rehabil Med* 2011; 43: 760-764
- (4) Gutenbrunner C, Ward AB, Li LSW, Guzman M, Fialka-Moser V, Vanderstraeten G, Imamura M, Stucki G. Spectrum of topics for world congresses and other activities of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM): A first proposal. *J Rehabil Med* 2013; 45: 1-5

## Forschungsprojekte

### **Bewegter Leben: Studiendesign und erste Ergebnisse (WHO UTN: U1111-1136-7908)**

#### **1. Hintergrund**

Degenerative Veränderungen an den großen Körpergelenken sind die häufigste Behinderungsursache bei älteren Menschen und gehen für die Betroffenen mit erheblichen Beeinträchtigungen von Lebensqualität und selbstbestimmter Teilhabe einher [1]. Wenn durch konservative und medikamentöse Behandlung keine ausreichende symptomatische Behandlung mehr möglich ist, gilt bei starken Belastungsschmerzen und Funktionseinschränkungen der künstliche Gelenkersatz als bewährte Standardbehandlung, die den Rückgewinn von Funktionsfähigkeit und Teilhabe ermöglicht [2].

Ein hoher Anteil der Patienten, die eine Knie- oder Hüftendoprothese erhalten, nimmt in Deutschland nach der operativen Akutphase eine Rehabilitation in Anspruch [3].

Ein wesentliches Ziel der Rehabilitation nach einem Gelenkersatz ist die Förderung, Wiedererlangung und Aufrechterhaltung körperlicher Aktivität. Körperliche Aktivität wirkt dabei nicht nur auf die allgemeine Gesundheit und Funktionsfähigkeit, sondern beeinflusst auch die Knochenfestigkeit. Eine verbesserte Knochenfestigkeit wiederum geht mit verbesserter Prothesenfixierung einher und verringert damit das Risiko frühzeitiger Komplikationen [4]. Physio- sowie sport- und bewegungstherapeutische Interventionen sind daher ein wesentlicher Bestandteil der Rehabilitation nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen. Sie bewirken kurzfristige Effekte hinsichtlich verbesserter Funktionsfähigkeit und sollen vor allem die individuelle Fortführung des Trainings und die Auswahl geeigneter Aktivitäten unterstützen, die im Anschluss an die Rehabilitation eigenständig realisiert werden können.

#### **2. Ziel**

Ziel des Forschungsvorhabens „Bewegter Leben“ ist die Entwicklung und Evaluation einer Rehabilitationsstrategie zur Förderung der körperlichen Aktivität bei älteren Personen nach Hüft- oder Kniegelenkersatz. Die Entwicklung der Rehabilitationsstrategie „Bewegter Leben“ orientiert sich am sozialkognitiven Prozessmodell des Gesundheitsverhaltens und wird partizipativ mit Mitarbeitern der Klinik Niedersachsen (Bad Nenndorf) erarbeitet.

#### **3. Methodik**

##### **3.1 Design**

Es handelt sich um eine kontrollierte Studie mit drei Messzeitpunkten (postalische Befragung zu Beginn der Rehabilitation sowie einen und neun Monate nach der Rehabilitation). Verglichen werden Ergebnisse vor und nach Einführung der gemeinsam erarbeiteten Rehabilitationsstrategie.

### 3.2 Einschlusskriterien

Eingeschlossen werden Personen im Alter von 60 bis 85 Jahren mit Rehabilitationsbedarf aufgrund einer Erstimplantation eines Hüft- oder Kniegelenkersatzes (Z96.6) infolge einer Koxarthrose (M16) oder Gonxarthrose (M17).

### 3.3 Erhebungsinstrumente

#### 3.3.1 Primäres Zielkriterium

Körperliche Aktivität

Der Umfang körperlicher Aktivität wird mit einer modifizierten Form des Godin Leisure Time Exercise Questionnaire erhoben [5].

#### 3.3.2 Sekundäre Zielkriterien

Die im Folgenden aufgeführten sekundären Zielkriterien werden wie folgt erhoben:

Physische Funktionseinschränkungen: Kurzform des Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) erfragt [6].

Allgemeiner Gesundheitszustand: fünf Items aus dem Short Form Health Survey (SF-36) [7].

Depressivität: 2-Item Depressivitätsskala des Patient Health Questionnaire [8].

Komorbiditäten: Deutschen Version des Self-Administered Comorbidity Questionnaire [9].

Ergebniserwartungen: Fünf 4-stufigen Items, z. B. „Wenn ich regelmäßig körperlich aktiv bin, tue ich etwas Gutes für meine Gesundheit“.

Selbstwirksamkeit: Fünf 4-stufigen Items erfasst, z. B. „Ich bin mir sicher, dass ich körperlich aktiv sein werde, auch wenn ich gerade andere Sorgen habe“.

Intention zu körperlicher Aktivität: Drei 4-stufige Items z. B. „Ich habe mir vorgenommen, mich mehr zu bewegen“.

Handlungsplanung: Drei 4-stufige Items, die die konkrete Planung von Ort, Art sowie Zeit und Häufigkeit des Zielverhaltens erfassen, z. B. „Ich habe bereits konkret geplant, wo ich körperlich aktiv sein werde“ [10].

Handlungskontrolle: Drei 4-stufigen Items, die die Selbstbeobachtung, Zielbewusstheit und selbstregulative Anstrengung erfassen, z. B. „Ich habe stets darauf geachtet, genauso körperlich aktiv zu sein, wie ich es mir vorgenommen habe“.

Soziale Unterstützung: 4-Item-Skala zur Erfassung der Unterstützung durch Familienangehörige und Freunde, eine zweite 4-Item-Skala zur Erfassung der Unterstützung durch andere Personen (z. B. Trainer im Fitnessstudio oder Sportgruppenleiter).

Kovariaten: Alter, Geschlecht, Rehabilitationsindikation, Erwerbs- und Bildungsstatus.

### 3.4 Statistische Analysen

Stichprobenmerkmale wurden deskriptiv analysiert. Für den Vergleich der drei Messzeitpunkte wurden univariate Varianzanalysen mit Messwiederholung sowie ergänzend paarweise t-Tests berechnet.

Die direkten und indirekten Effekte von Ergebniserwartungen, sozialer Unterstützung, Handlungskontrolle und Schmerz auf die Intensität körperlicher Aktivität wurden pfadanalytisch untersucht.

## 4. Ergebnisse (Auswahl)

### 4.1 Stichprobe

Zwischen August 2013 und Juli 2014 willigten 156 Rehabilitanden in eine Studienteilnahme ein (60,7%; Durchschnittsalter: 71,2 Jahre; Anteil Frauen: 56,0 %; Indikation Hüfte: 51,3 %). Für die ersten beiden Messzeitpunkte liegen die Daten vollständig vor. Der dritte Messzeitpunkt, welcher neun Monate nach dem Aufenthalt in der Rehabilitationsklinik stattfindet, wird im April 2015 abgeschlossen sein.

Neben der aktuell durchgeführten Gelenkersatzoperation berichteten die Teilnehmer zahlreiche weitere Gesundheitsprobleme. Knapp drei Viertel (71,6 %) der Teilnehmer benannten mindestens zwei weitere aktuelle Gesundheitsprobleme.

## 4.2 Pfadmodell

Das Pfadmodell zeigt einen direkten positiven Effekt von Handlungskontrolle ( $\beta = 0,34$ ; 95 % KI: 0,20 bis 0,47) und einen geringen direkten negativen Effekt von erlebtem Schmerz ( $\beta = -0,11$ ; 95 % KI: -0,27 bis 0,02) auf die Intensität körperlicher Aktivität. Die Bedeutung der Handlungskontrolle war dabei etwas höher als die der Schmerzen. Ergebniserwartungen ( $\beta = 0,58$ ; 95 % KI: 0,45 bis 0,70) und die durch Familie und Freunde erfahrene Unterstützung bei der Ausübung körperlicher Aktivität ( $\beta = 0,29$ ; 95 % KI: 0,14 bis 0,43) wirkten direkt auf die Handlungskontrolle und nur darüber vermittelt auf die berichtete Intensität körperlicher Aktivität. Die damit assoziierten indirekten Effekte auf die Intensität körperlicher Aktivität waren im Vergleich zu den direkten Effekten auf die Handlungskontrolle eher gering (Ergebniserwartungen:  $\beta = 0,21$ ; 95 % KI: 0,05 bis 0,37; Unterstützung durch Familie und Freunde:  $\beta = 0,23$ ; 95 % KI: 0,04 bis 0,39).

## 4.3 Vergleich der Messzeitpunkte

Für den Vergleich der Messzeitpunkte t0 (Befragung während des Rehabilitationsaufenthalts) und t1 (Befragung einen Monat nach der Rehabilitation) liegen die Datensätze vollständig vor, was einem Einschluss von 149 Datensätzen entspricht (Dropout von t0 zu t1: n = 7), die Erhebung zu t2 (neun Monate nach der Rehabilitation) bezieht sich derzeit auf 70 Datensätze.

Die Patienten zeigen über die drei Messzeitpunkte signifikante Verbesserungen in der Depressivität ( $p < 0,001$ ) sowie bei den physischen Funktionseinschränkungen (Skalen Schmerz und Funktion) ( $p < 0,001$ ). Die Intention zur Aufnahme sportlicher Aktivität erhöht sich ebenfalls signifikant ( $p < 0,01$ ).

Keine signifikanten Veränderungen zeigen sich bezüglich des Umfangs körperlicher Aktivität pro Woche. Auch bezüglich der Selbstwirksamkeit sowie in den Skalen zur Handlungsplanung, Ergebniserwartung und Handlungskontrolle zeigen sich bisher keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Messzeitpunkten.

Da im Rahmen der univariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung nur die Fälle eingeschlossen werden, für die bereits Daten zu allen drei Messzeitpunkten vorliegen, wurden im Signifikanzfall zum Vergleich der einzelnen Zeitpunkte ergänzend T-Tests durchgeführt (Vergleich t0 - t1, t1 - t2, t0 - t2).

So erweisen sich in Bezug auf die Depressivität die Mittelwertunterschiede zwischen t0 und t1 ( $p < 0,001$ ; n = 137) sowie zwischen t0 und t2 ( $p < 0,001$ ; n = 70) als statistisch signifikant. Zwischen t1 und t2 lagen ohnehin keine Unterschiede vor.

Ebenso unterscheiden sich die Mittelwerte der Skalen Schmerz und Funktion von t0 zu t1 signifikant voneinander ( $p < 0,001$ ; n = 137 bzw. 138). Die Schmerz-Skala weist zudem auch von t1 zu t2 eine signifikante Verbesserung auf ( $p < 0,001$ ; n = 70).

Die Mittelwertunterschiede zwischen t0 und t2 sind wiederum für beide Skalen (Schmerz und Funktion) auf dem Niveau  $p < 0,001$  signifikant (jeweils n = 70).

Die Mittelwerte zur Intention zur Aufnahme sportlicher Aktivität unterscheiden sich zwischen t0 und t1 sowie zwischen t0 und t3 nicht signifikant voneinander, jedoch zwischen t1 und t2 ( $p < 0,01$ ).

Die signifikanten Mittelwertunterschiede bezüglich der professionellen Unterstützung (z.B. durch Übungsleiter, Trainer, Therapeuten) können ausschließlich zwischen t0 und t1 ( $p < 0,001$ ) aufgezeigt werden.

## 5. Diskussion

Das Pfadmodell zeigt, dass das Ausmaß körperlicher Aktivität nicht singulär durch den erlebten Schmerz gesteuert wird, sondern vermehrt durch eine erfolgreiche Handlungskontrolle. Eine erfolgreiche Handlungskontrolle wird wiederum deutlich von einer positiven Ergebniserwartung beeinflusst. Hingegen zeigt die Unterstützung durch Familie und Freunde bei der Ausübung körperlicher Aktivität nur eine geringe Assoziation mit der Handlungskontrolle und hat auch kaum einen direkten Effekt auf die Intensität körperlicher Aktivität. Folglich muss die Handlungskontrolle im Rahmen der Interventionsgruppe stärker fokussiert werden.

Die Vergleiche der Messzeitpunkte zeigen signifikante Verbesserungen in den Skalen Depressivität, Schmerz und Funktion, wobei die Unterschiede zwischen erstem und zweitem Messzeitpunkt stets deutlicher ausfallen als zwischen zweitem und drittem Messzeitpunkt. Dabei muss jedoch festgehalten werden, dass der dritte und somit letzte Messzeitpunkt für die Kontrollgruppe noch nicht abgeschlossen ist. Diese Ergebnisse legen zunächst Nahe, dass die Operation und die bis dato absolvierte Rehabilitation den erwünschten Erfolg gebracht haben.

Keine Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten zeigen sich u. a. hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht nur von Arthrose bedingten Einschränkungen bestimmt wird sondern von weiteren Faktoren abhängig ist (z.B. familiäres Umfeld, berufliche Belastung, weitere Erkrankungen).

Ebenso zeigen sich in der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Umfangs körperlicher Aktivität zwischen den Messzeitpunkten. Genau an diesem Punkt setzt nun die Intervention an, welche darauf zielt, die Patienten auf Grundlage individueller Interessen in wohnortnahe Sportangebote zu vermitteln.

### Literatur

1. Minns Lowe CJ, Barker KL, Dewey ME, Sackley CM (2009). Effectiveness of physiotherapy exercise following hip arthroplasty for osteoarthritis: a systematic review of clinical trials. *BMC Musculoskelet Disord* 10: 98
2. Ethgen O, Bruyere O, Richy F, Dardennes C, Reginster JY (2004). Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 86-A (5): 963-974
3. Müller E, Mittag O, Gülich M, Uhlmann A, Jäckel WH (2009). Systematische Literaturanalyse zu Therapien in der Rehabilitation nach Hüft- und Kniegelenks-Total-Endoprothesen: Methoden, Ergebnisse und Herausforderungen. *Rehabilitation* 48 (2): 62-72
4. Kuster MS (2002). Exercise recommendations after total joint replacement: a review of the current literature and proposal of scientifically based guidelines. *Sports Med* 32 (7): 433-445
5. Godin G, Shephard RJ. A simple method to assess exercise behavior in the community. *Can J Appl Sport Sci* 1985; 10:141-146
6. Baron G, Tubach F, Ravaud P et al. Validation of a short form of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index function subscale in hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57:633-638
7. Bullinger M, Kirchberger I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe; 1998
8. Gräfe K, Zipfel S, Herzog W et al. Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie. *Diagnostica* 2004; 50:171-181
9. Sangha O, Stucki G, Liang MH et al. The Self-Administered Comorbidity Questionnaire: a new method to assess comorbidity for clinical and health services research. *Arthritis Rheum* 2003; 49:156-163
10. Lippke S, Ziegelmann JP, Schwarzer R. Behavioral intentions and action plans promote physical exercise: A longitudinal study with orthopedic rehabilitation patients. *Journal of Sport & Exercise Psychology* 2004; 26:470-83

■ Projektleitung: Gottschling-Lang, Annika; Kooperationspartner: Klinik Niedersachsen, Bad Nenndorf; Förderung: Erwin-Röver-Stiftung

## Weitere Forschungsprojekte

### Auswirkungen verschiedener Eingabegerät am Computerarbeitsplatz auf Muskulatur von Unterarm und Nackengürtel

■ Projektleitung: Sturm, Christian (Dr. med.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.)

### Do osteoarthritis, chronic low back pain, chronic widespread pain, share pain biomechanisms? (Study of Biomediator)

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Forschungs-LOM

### **Effects of Exercise and Cognitive Behavioural Therapy on Pain Perception and Related Biomediators in Fibromyalgia Patients - A Pilot Study**

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Burkard, Jäger (PD. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie (MHH), Framke, Theodor, Institut für Biometrie (MHH), Engeli, Stefan (PD. Dr. med.), Institut für Klinische Pharmakologie (MHH), Nave, Heike (Prof. Dr. med), Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie und Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Lichthagen, Ralf (Prof. Dr.), Institut für Klinische Chemie (MHH); Förderung: Forschungs-LOM

### **Entwicklung und Evaluation eines Patientenfragebogens zur Messung 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, Össur GmbH

### **EX-PLORE - Exploration von Problemlagen in der orthopädischen Rehabilitation**

■ Projektleitung: Schwarz, Betje (Dipl.-Soz.); Kooperationspartner: Paracelsus-Klinik an der Gande (Bad Gandersheim), Rehasentrum Bad Pyrmont, Klinik Weser (Bad Pyrmont); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

### **Evaluation von Maßnahmen zur Verbesserung des Erwerbsbezugs in der medizinischen Rehabilitation der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover**

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

### **Evaluation des Fallmanagements nach MBOR unter besonderer Berücksichtigung von Kontext- und Personbezogenen Faktoren**

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

### **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)

### **Intensivierte medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitationsnachsorge (IMBORENA)**

■ Projektleitung: Bethge, Matthias (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Gesundheitszentrum Hannover, ARC Braunschweig GmbH, ARC Wolfsburg, Sport- und Rehasentrum Magdeburg GmbH, ARZ Zwickau GmbH, ARC Dresden GmbH, Rehasentrum Wöhrderwiese, Rehasentrum Straubing, Medaktiv Reha GmbH/Therapiezentrum Süd in Augsburg, Medica-Klinik für ambulante Rehabilitation und Sportmedizin Leipzig, ProVita Augsburg; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

### **MiMi-Reha: Implementierung und Evaluation eines Info-Angebotes für MigrantInnen zur medizinischen Reha auf Basis der ‚MiMi-Kampagnentechnologie‘**

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Salman, Ramazan (Dipl.-Soz.-Wiss.), Ethno-Medizinisches Zentrum e. V., Hannover; Kooperationspartner: Deutsche Rentenversicherung Nord, Deutsche Rentenversicherung Oldenburg-Bremen, Deutsche Rentenversicherung Rheinland-Pfalz; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund,



Co-Förderung: Deutsche Rentenversicherung Nord, Deutsche Rentenversicherung Oldenburg-Bremen

### **Multimodale Therapie und aerobes Training bei Mammakarzinom Patientinnen mit einem chronischen Cancer-Related-Fatigue Syndrom (CRF)**

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Kröz, Matthias (Dr. med.), Forschungsinstitut Havelhöhe (FIH) gGmbH, Girke, Matthias (Dr. med.), Medizinisches Versorgungszentrum Havelhöhe; Förderung: Forschungsinstitut Havelhöhe (FIH) gGmbH, Herdecke und Gerhard Kienle Lehrstuhl der Universität Witten/Herdecke, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe (GKH)

### **Role of Pain Mediators in Fibromyalgia Syndrome**

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Engeli, Stefan (PD. Dr. med.), Institut für Klinische Pharmakologie (MHH), Nave, Heike (Prof. Dr. med), Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie und Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr.), Institut für Klinische Chemie (MHH), Scheibe, Renate (Dr.), Institut für Physiologische Chemie (MHH); Förderung: Forschungs-LOM

### **Strategisches Konzept für ein berufliches (Re-)Integrationsmanagement der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover**

■ Projektleitung: Schwarze, Monika (Dr. P.H); Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

### **Third German Sociomedial Panel of Employees**

■ Projektleitung: Bethge, Matthias (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Radoschewski, Friedrich Michael (Prof. Dr. med), Rehabilitationsforschung, Charité - Universitätsmedizin Berlin; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

### **Wege in die Anschlussrehabilitation - Analyse des Antrags- und Bewilligungsprozesses im Akutkrankenhaus**

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Sturm, Christian (Dr. med.), Egen, Christoph (Dipl.-Sozw.-Wiss. u. Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Diakoniekrankenhaus Annastift Hannover, KRH Agness Karll Krankenhaus Laatzen; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

### **Women@work**

■ Projektleitung: Bethge, Matthias (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Spyra, Karla (Dr.), Rehabilitationsforschung, Charité - Universitätsmedizin Berlin; Förderung: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt

### **Originalpublikationen**

Bethge M, Löffler S, Schwarz B, Vogel H, Schwarze M, Neudert S. Gelingt die Umsetzung des Anforderungsprofils zur Durchführung der medizinisch-beruflich orientierten Rehabilitation? *Rehabilitation* 2014;53(3):184-190

Bethge M, von Groote P, Giustini A, Gutenbrunner C. The World Report on Disability: a challenge for rehabilitation medicine. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93(1 Suppl 1):S4-11

Bieniek S, Bethge M. The reliability of WorkWell Systems Functional Capacity Evaluation: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:106

Egen C, Ballüer K, Wilhelm I, Lindner H-J, Gaedtke D, Klein H, Seger W, Rohland D, Schenke N, Gutenbrunner C. Entwicklung eines bundeseinheitlichen und kostenträgerübergreifenden Antragsformulars für die Einleitung der Anschlussrehabilitation:

Projektbericht und Plädoyer zum Abbau administrativer Hürden. *Gesundheitswesen* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1372617

Egen C, Gutenbrunner C, Kohler F. Entwicklung eines international gültigen und ICF-basierten Assessmentinstruments zur Mobilitätsfassung beim amputierten Menschen. *Phys Rehab Kur Med* 2014;24(3):155-157

Fischer MJ, Stephan M, Kielstein H, Rahne H, Nugraha B, Gutenbrunner C, Ro JY, Svensson P. Functions of the Temporomandibular System in Extracranial Chronic Pain Conditions: Modulatory Effects on Nocifensive Behavior in an Animal Model. *J Manipulative Physiol Ther* 2014;37(7):485-493

Gottschling-Lang A, Franze M, Hoffmann W. Gezielte individuelle Förderung von 3- bis 6-Jährigen. *Prävention und Gesundheitsförderung* 2014;9(4):241-246

Gottschling-Lang A, Franze M, Hoffmann W. Prävalenzen und Risikofaktoren motorischer Entwicklungsgefährdungen bei 3- bis 6-jährigen Kindergartenkindern in Mecklenburg-Vorpommern (M-V). *Gesundheitswesen* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1387708

Grotkamp S, Cibis W, Bahemann A, Baldus A, Behrens J, Nyffeler ID, Echterhoff W, Fialka-Moser V, Fries W, Fuchs H, Gmünder HP, Gutenbrunner C, Keller K, Nüchtern E, Pothig D, Queri S, Rentsch HP, Rink M, Schian HM, Schian M, Schmitt K, Schwarze M, Ulrich P, von Mittelstaedt G, Seger W. Bedeutung der personbezogenen Faktoren der ICF für die Nutzung in der praktischen Sozialmedizin und Rehabilitation. *Gesundheitswesen* 2014;76(3):172-180

Gutenbrunner C, Bethge M, Stucki G, Li J, Lains J, Olver J, Frontera W, von Groote P, Giustini A, Imamura M. Dissemination, analysis, and implementation of the World Report on Disability: the roadmap of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93(1 Suppl 1):S68-72

Gutenbrunner C, Fialka-Moser V, Li LS, Paternostro-Sluga T, Stucki G, Nugraha B, Guzman JM, Imamura M, Battistella LR, Li J. World Congresses of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine 2013-2015: The way forward - from Beijing to Berlin. *J Rehabil Med* 2014;46(8):721-729

Gutenbrunner C, Liebl ME, Reißbauer A, Schwarzkopf SR, Korallus C, Ziegenthaler H, Smolenski UC, Egen C, Glaesener J-J. Rehabilitationsmedizin neu denken - Das Profil des Facharztes für Physikalische und Rehabilitative Medizin (PRM). *Phys Med Rehab Kuror* 2014;24(2):62-74

Gutenbrunner C, Smolenski U. Die Physikalische und Rehabilitative Medizin im Wandel - Entwicklungen der Fachgebietsdefinition auf deutscher und internationaler Ebene. *Phys Med Rehab Kuror* 2014;24(2):59-61

Gutenbrunner C, Stucki G, Nugraha B, Bethge M. An exchange of ideas on the World Report on Disability. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93(1 Suppl 1):S1-3

Imamura M, Gutenbrunner C, Stucki G, Li J, Lains J, Frontera W, Olver J, Ozcakar L, DeLisa J, Battistella LR, Melvin J. The International Society of Physical and Rehabilitation Medicine: the way forward - II. *J Rehabil Med* 2014;46(2):97-107

Küther G. Der Direktzugang zu Heilmittelerbringern in Deutschland: Eine kritische Übersicht. *Phys Med Rehab Kuror* 2014;24(4):173-182

Meyer T, Gutenbrunner C, Kiekens C, Skempes D, Melvin JL, Schedler K, Imamura M, Stucki G. ISPRM discussion paper: Proposing a conceptual description of health-related rehabilitation services. *J Rehabil Med* 2014;46(1):1-6

Nugraha B, Günther JT, Rawert H, Siegert R, Gutenbrunner C. Effects of whole body cryo-chamber therapy on pain in patients with chronic low back pain - a prospective double blind randomised controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014;DOI: R33Y9999N00A140365

Schuler M, Musekamp G, Bengel J, Schwarze M, Spanier K, Gu-

tenbrunner C, Ehlebracht-König I, Nolte S, Osborne RH, Faller H. Measurement of stable changes of self-management skills after rehabilitation: a latent state-trait analysis of the Health Education Impact Questionnaire (heiQ). *Qual Life Res* 2014;23(9):2531-2543

Schwarz B, Neudert S, Gutenbrunner C, Bethge M. Multiprofessional teamwork in work-related medical rehabilitation for patients with chronic musculoskeletal disorders. *J Rehabil Med* 2014;47(1):58-65

Spanier K, Radoschewski FM, Gutenbrunner C, Bethge M. Direct and indirect effects of organizational justice on work ability. *Occup Med (Lond)* 2014;64(8):638-643

Streibel M, Bethge M. Prospective Cohort Analysis of the Predictive Validity of a Screening Instrument for Severe Restrictions of Work Ability in Patients with Musculoskeletal Disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;DOI: 10.1097/PHM.0000000000000220

## Abstracts

2014 wurden 18 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Beynenson, Dimitry (Dr. med. dent.): Beobachtungsstudie zur Prophylaxe und Therapie von radiogen induzierter oraler Mukositis mit dem Komplexmittel Traumeel S bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumor-Patienten.

Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.): Role of brain-derived neurotrophic factor and CD3 [positive] CD56 [positive] Natural Killer T cells in pathomechanism of fibromyalgia syndrome.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.): Fachgutachtertätigkeit: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. Gesundheitsforschung, European Board for Physical and Rehabilitation Medicine; Vorstandspositionen und Arbeitsgruppenleitungen: Main focal point to the Disability and Rehabilitation Team (DAR) of the World Health Organisation (WHO), Chair of the Advisory Board of the Baltic and North Sea Forum, Member of the Executive Committee and Chairman of the WHO-Liaison-Committee of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine and President of the 9th World Congress of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine (2015), ISPRM-WHO-Liaison-Officer, Chairman of Public Health Committee (ESPRM), Member of the Rehabilitation Guideline Development Group of the World Health Organisation, Mitglied der European Academy of Rehabilitation Medicine (Académie Européenne de la Médecine de Réadaptation) and Chairman of the Foresight Committee, Beisitzer im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Mitglied der Studienkommission der MHH, 2. Beisitzer und Sprecher der Projektgruppe Rehabilitation im Regionalen Kooperativen Rheumazentrum Hannover, Mitglied der Arbeitsgruppe Prävention und Rehabilitation der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften, Mitglied der PhD-Kommission des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften (ZNS), Mitglied des ständigen Ausschusses beim Land Niedersachsen zur Anerkennung von Heilbädern und Kurorten; Advisor for Physical

and Rehabilitation Medicine of the University of Malaya Kuala Lumpur; Mitherausgeber oder Mitglied des wissenschaftlichen Beirats: Journal of Rehabilitation Medicine, Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin, Aktuelle Rheumatologie, Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Fisica e de Reabilitacao (Portugal), Balneologia Polska (Polen), Physical Medicine, Die Rehabilitation, Health (Bulgarien); Peer-reviews: Phys Med Rehab Kuror, J Rehabil Med, Am J Phys Med Rehabil, J. Biometeorol u.a.

Küther, Gerald (PD Dr. med.): Wissenschaftlicher Beirat: Zeitschrift Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin. Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation e.V., Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Schwarze, Monika (Dr. P.H.): Mitgliedschaften: Vorstandsmitglied im Zentrum Patientenschulung e.V., Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.; Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.; Mitglied in der Projektgruppe Rehabilitation im Regionalen Kooperativen Rheumazentrum Hannover; Mitglied in der Arbeitsgruppe „ICF“ des Fachbereichs II der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP); Mitglied im Regionalen Demographie Netzwerk (ReDeNetz) der Deutschen Rentenversicherung Braunschweig-Hannover.

Bethge, Matthias (Prof. Dr. phil.): Mitgliedschaft: Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.; Peer-reviews: Arch Phys Med Rehabil, Rehabilitation, Disabil Rehabil.

Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.): Membership: International Association for the Study of Pain (IASP); International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM), International Society of Neurochemistry (ISN), Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V, Baltic and North Sea Forum on Physical and Rehabilitation Medicine (BNF-PRM). Additional Scientific Activities: Secretary of the WHO-Liaison-Committee of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine; Secretary, Scientific Program Committee, Steering Committee of the 9th World Congress of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine (2015); Peer reviewer: Annals of Clinical Biochemistry (SAGE Journal), Medical Sciences (OMICS Group), Editorial Board Member and reviewer Journal of Autoimmune Disease and Rheumatology (Synergy); Co-Lecturer for PhD Student at PhD program "Systems Neuroscience" of the Center for Systems Neuroscience Hannover Zentrum für Systemische Neurowissenschaften (ZSN) Hannover.

## Institut für Sportmedizin

### ■ Direktor: Prof. Dr. Uwe Tegtbur

Tel.: 0511/532-5499 • E-Mail: [sportmedizin@mh-hannover.de](mailto:sportmedizin@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/sportmedizin.html](http://www.mh-hannover.de/sportmedizin.html)

■ Keywords: Training, Sauerstoffaufnahme, Work-Ability-Index, Telomerlänge

## Forschungsprofil

Das Institut für Sportmedizin führt sportmedizinische Diagnostik und Trainingsprogramme in der Prävention und Rehabilitation sowie im Breiten- und Mitarbeitersport durch. Im Vordergrund stehen Forschungsarbeiten zu Effekten von körperlichem Training auf Arbeitsfähigkeit und Mitarbeitergesundheit sowie auf Krankheitsverlauf und Belastbarkeit bei chronisch Kranken. Schwerpunkte sind hier: Trainingseffekte bei Patienten nach Organtransplantation, bei Patienten mit Krebserkrankungen, bei psychiatrischen Patienten und bei Kindern mit chronischen Erkrankungen. Die Studienfragestellungen umfassen muskuläre, regenerative, kardiozirkulatorische und pulmonale Anpassungen.

Im Olympiastützpunkt Niedersachsen betreut das Institut für Sportmedizin die niedersächsischen Spitzenathleten aller Sportarten. Im Spitzensport werden aktuell sportartspezifische Studien bei behinderten Athleten durchgeführt. Studienziele sind, Langzeitschäden durch Spitzensport bei Rollstuhlathleten frühzeitig zu erkennen und Präventionsstrategien zu entwickeln.

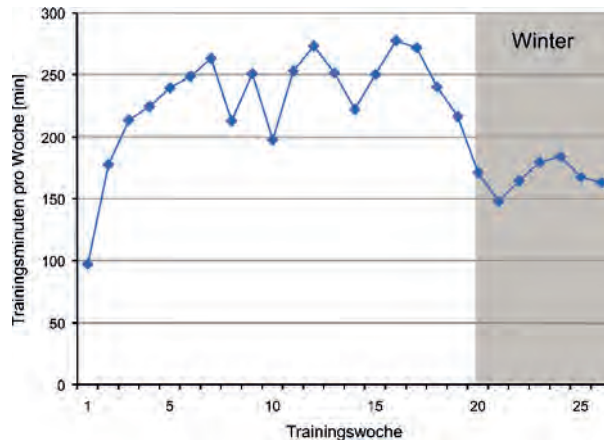
Der sportphysiologische Schwerpunkt umfasst grundlagenorientierte Forschung im Bereich muskuläre Ermüdung, muskuläre Erregbarkeit, Gewebepufferung, Atmungsregulation sowie Hypoxie.

## Forschungsprojekte

### **Improvement of endogenous regeneration in female healthy volunteers through physical exercise "REBIRTH aktiv women"**

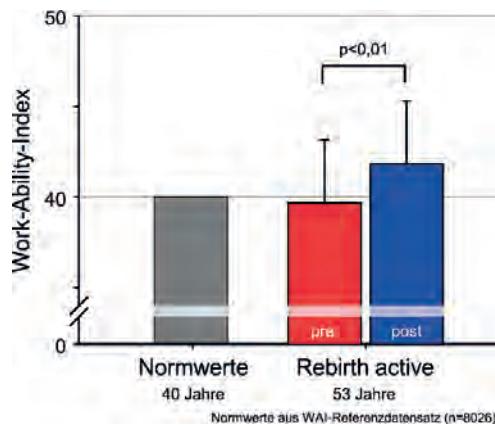
Die Altersstruktur in Betrieben ändert sich aufgrund der demographischer Entwicklung und politischer Maßnahmen wie Auslaufen von Altersteilzeit oder Erhöhung des Renteneintrittsalters erheblich. Nach Angaben des Fraunhofer Instituts für Arbeitswirtschaft und Organisation erhöht sich im Zuge dessen das mittlere Beschäftigtenalter um 8 bis 10 Jahre auf 45-50 Jahre. Die Hauptursachen für Arbeitsunfähigkeitszeiten (AU) sind Infekte sowie Erkrankungen des Bewegungsapparates, des Herz-Kreislaufsystems und der Psyche. Da die Zahl dieser Erkrankungen vor allem nach dem 45. Lebensjahr massiv ansteigt, führt bei gleichen Bedingungen für Gesundheit und Arbeitsbelastung so die Erhöhung des durchschnittlichen Alters einer Belegschaft um 10 Jahre zu einer Erhöhung der AU-Zeiten. Daher muss es im Interesse von Arbeitnehmer und Arbeitgeber sein, die Gesundheitsförderung deutlich zu verbessern. Regelmäßiges körperliches Training reduziert die Inzidenz o.g. Erkrankungen um 30-60%. Ziel der Forschungsarbeiten zur Verbesserung der Mitarbeitergesundheit des Instituts für Sportmedizin mit den Kliniken für HTTG-Chirurgie, Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie, Hepatologie und Metabolische Erkrankungen und Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde ist es, die Effekte von Trainingsinterventionen auf Arbeitsfähigkeit, körperliche Leistungsfähigkeit, kardiovaskuläre Gesundheit und Telomerlängen als Indikator der zellulären Alterung zu untersuchen (Rebirth-active), um diesen Trend entgegen zu wirken. Auf Basis individueller Leistungsdiagnostik wurden bei 67 MHH-Mitarbeitern im Alter zwischen 45 und 65 persönliche Ausdauertrainingsprogramme mit dem Ziel definiert, dass jeder Teilnehmer 210 Minuten Ausdauertraining pro Woche über einen Zeitraum von sechs Monaten unterhalb der anaeroben Schwelle absolvieren sollte. Im Sommer wurden die Trainingsminuten deutlich überschritten und waren signifikant höher als im Winter mit im Mittel 160 Minuten pro Woche. Dabei wurde der Arbeitsweg durch

aktive Beförderung intensiv zum Ausdauertraining genutzt und entsprach ca. 30% der gesamten Trainingszeiten. Die



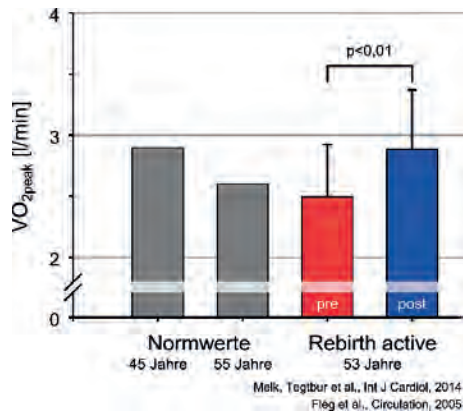
**Abb. 1:** Absolvierte Trainingsminuten pro Woche

Programmtreue betrug 95%. Durch die Kooperation der Wissenschaftler der o.g. Abteilungen konnte eine Vielzahl von relevanten Parametern ermittelt werden, die teilweise auch zur Steuerung der individuellen Trainingsprogramme dienen. Der Index der Arbeitsfähigkeit (Work-Ability-Index; WAI) zum Beispiel erfasst Daten zur Gesundheit, zu AU-Tagen, zur Einstellung zur Arbeit und zur persönlichen Einschätzung der Arbeitsbelastung. Durch die nur sechs Monate lange Trainingsintervention verbesserte sich der WAI von 40 auf 42 ( $p < 0,01$ ) Punkte, was den Referenzwerten von sieben Jahren jüngeren Mitarbeitern entspricht.



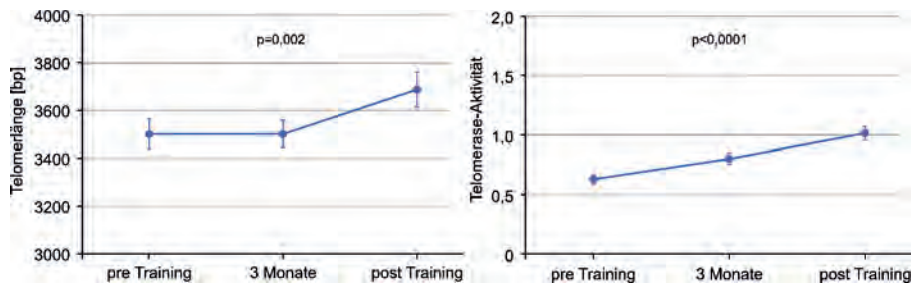
**Abb. 2:** Work-Ability-Index (WAI) nach 6 Monaten Training

Auch die Ausdauerleistungsfähigkeit, ausgedrückt als gewichtsbezogene maximale Sauerstoffaufnahme, verbesserte sich um mehr als 20% (von 28 auf 34 ml/min/kgKG;  $p < 0,01$ ), wobei Sollwerte erreicht wurden, die 15 Jahre jüngere Männer haben.



**Abb. 3:** Ausdauerleistungsfähigkeit nach 6 Monaten Training

Nach den sechs Monaten Training waren außerdem signifikant verbessert: Körpergewicht, BMI, maximale Leistung, Ausdauerleistungsgrenze, diastolischer Blutdruck in Ruhe, systolischer und diastolischer Blutdruck bei submaximaler Belastung, Blutlaktat bei submaximaler Belastung, Lebensqualität oder Intima-Media-Dicke. Erstmals konnte dabei in einer longitudinalen Studie gezeigt werden, dass die Telomerlänge sowie die Aktivität der Telomerasen nach einer Trainingsintervention als Marker für das biologische Alter verbessert waren.



**Abb. 4:** Telomerlänge und Telomerase-Aktivität nach 6 Monaten Training

Mit diesen Projekterfahrungen wurde die "REBIRTH aktiv women" Studie initiiert. In einer randomisierten Studie mit 300 MHH-Mitarbeiterinnen werden aktuell die Effekte von körperlichem Training unter spezieller Beachtung des Hormonstatus auf Arbeitsfähigkeit, körperliche Leistungsfähigkeit, kardiovaskuläre Gesundheit und Telomerlänge untersucht.

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Klinik für HTTG-Chirurgie, Klinik für Kardiologie, Klinik für Pädiatrische Nephrologie, Hepatologie und Metabolische Erkrankungen, Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Institut für Biometrie; Förderung: MHH, Rebirth

## Weitere Forschungsprojekte

### Improvement of endogenous regeneration in female healthy volunteers through physical exercise "REBIRTH aktiv women"

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.); Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Melk, Anette (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Klinik für HTTG-Chirurgie, Klinik für Kardiologie, Klinik für Pädiatrische Nephrologie, Institut für Biometrie, Klinik für

Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinische Pharmakologie; Förderung: MHH, Rebirth

### **Schaufenster Elektromobilität: Verbundprojekt e-Rad in Freizeit und Tourismus; „Pedelects als ideales Trainingsgerät zur Steigerung der Gesundheit“**

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Landeshauptstadt Hannover, Hochschule Hannover, Verkehrsclub Deutschland Landesverband Niedersachsen e.V. (VCD), Naturschutzverband Niedersachsen e.V. (NVN), INSIDE M2M GmbH, KEYMILE GmbH, Landkreis Goslar; Förderung: Bundesministerium für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung

### **Evaluation der Effekte einer Präventionsmaßnahme zur Rückengesundheit**

■ Projektleitung: Haufe, Sven (Dr.); Kooperationspartner: AOK Niedersachsen; Förderung: AOK Niedersachsen

### **Einfluss gesteigerter Alltagsaktivität bei individuell bestimmtem Pulsdruck bei Patienten mit einem linksventrikulärem Unterstützungssystem: Eine Machbarkeitsstudie.**

■ Projektleitung: Haufe, Sven (Dr.); Kooperationspartner: Klinik für HTTG-Chirurgie, Institut für Klinische Pharmakologie; Förderung: IFB-Tx

### **Körperliche Aktivität und Sport bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose**

■ Projektleitung: Stein, Lothar (M.A.); Kooperationspartner: Junge, Sibylle (Dr. med.), Mukoviszidose-Ambulanz/ Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Förderung: Mehr Aktion für Kinder und Jugend e.V., Mukoviszidose-Selbsthilfen, Abbott, Privatpersonen

### **Das Verhalten der Nitrat- und Nitritkonzentrationen im Blut bei akuter Hypercapnie**

■ Projektleitung: Maassen, Mirja (Dr.); Kooperationspartner: Maassen, Norbert (Prof.), Institut für Sportwissenschaft, Leibniz Universität Hannover; Tsikas, Dimitris (Prof.) Institut für klin. Pharmakologie; Förderung: Wege in die Forschung Leibniz, Universität Hannover

### **Die Wirkung einer Nitratsupplementation während einer Trainingsphase auf die Entwicklung der Leistungsfähigkeit**

■ Projektleitung: Maassen, Mirja (Dr.); Kooperationspartner: Maassen, Norbert (Prof.), Institut für Sportwissenschaft, Leibniz Universität Hannover; Tsikas, Dimitris (Prof.) Institut für klin. Pharmakologie; Förderung: Wege in die Forschung, Leibniz Universität Hannover

### **Aktivierung des Fettstoffwechsels bei hochintensiver, intermittierender Arbeit mit einer kleinen Muskelgruppe**

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof.); Kooperationspartner: Maassen, Mirja (Dr.), Institut für Sportwissenschaft, Leibniz Universität Hannover

### **Die Wirkung von Training mit intensiven Ultrakurzintervallen auf die Dauerleistungs- und Sprintfähigkeit und die Fähigkeit zu wiederholten Sprints**

■ Projektleitung: Maassen, Norbert (Prof.); Kooperationspartner: Institut für Sportwissenschaft, Leibniz Universität Hannover; Gros, Gerolf (Prof.) Institut für Physiologie; May, Markus (Dr.), Institut für klin. Pharmakologie

### **Studie zur Untersuchung eines standardisierten Ausdauertrainings auf die Lebensqualität und die Immunregulation alkoholabhängiger Patienten**

■ Projektleitung: Heberlein, Annemarie (Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Hillemacher, Thomas (PD Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Institut für Sportmedizin; Kerling, Arno (Dr. med.) Institut für Sportmedizin; Kooperationspartner: Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

**Originalpublikationen**

Haux R, Hein A, Kolb G, Kunemund H, Eichelberg M, Appell JE, Appelrath HJ, Bartsch C, Bauer JM, Becker M, Bente P, Bitzer J, Boll S, Busching F, Dasenbrock L, Deparade R, Depner D, Elbers K, Fachinger U, Felber J, Feldwieser F, Forberg A, Gietzelt M, Goetze S, Govercin M, Helmer A, Herzke T, Hesselmann T, Heuten W, Huber R, Hulskens-Giesler M, Jacobs G, Kalbe E, Kerling A, Klingeberg T, Koltzsch Y, Lammel-Polchau C, Ludwig W, Marscholke M, Martens B, Meis M, Meyer EM, Meyer J, Meyer Zu Schwabedissen H, Moritz N, Müller H, Nebel W, Neyer FJ, Okken PK, Rahe J, Remmers H, Rolker-Denker L, Schilling M, Schopke B, Schroder J, Schulze GC, Schulze M, Siltmann S, Song B, Spehr J, Steen EE, Steinhagen-Thiessen E, Tanschus NM, Tegtbur U, Thiel A, Thoben W, van Hengel P, Wabnik S, Wegel S, Wilken O, Winkelbach S, Wist T, Wolf KH, Wolf L, Zokoll-van der Laan M, Lower Saxony Research Network GAL. Information and communication technologies for promoting and sustaining quality of life, health and self-sufficiency in ageing societies-outcomes of the Lower Saxony Research Network Design of Environments for Ageing (GAL). *Inform Health Soc Care* 2014;39(3-4):166-187

Kerling A, Keweloh K, Tegtbur U, Kück M, Grams L, Horstmann H, Windhagen A. Physical capacity and quality of life in patients with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2014;35(1):97-104

Kerling A, Tegtbur U, Kück M, Grams L, Bertram H, Beerbaum P, Schoof S. Belastungsinduzierter linksschenkelblock bei einem jungen inline-hockeyspieler. *Dtsch Z Sportmed* 2014;65(4):111-115

Melk A, Tegtbur U, Hilfiger-Kleiner D, Eberhard J, Saretzki G, Eulert C, Kerling A, Nelius AK, Hömme M, Strunk D, Berliner D, Röntgen P, Kück M, Bauersachs J, Hilfiger A, Haverich A, Bara C, Stiesch M. Improvement of biological age by physical activity. *Int J Cardiol* 2014;176(3):1187-1189

Mulder E, Clement G, Linnarsson D, Paloski WH, Wuyts FP, Zange J, Frings-Meuthen P, Johannes B, Shushakov V, Grunewald M, Maassen N, Buehlmeier J, Rittweger J. Musculoskeletal effects of 5 days of bed rest with and without locomotion replacement training. *Eur J Appl Physiol* 2014;DOI: 10.1007/s00421-014-3045-0

Song B, Becker M, Gietzelt M, Haux R, Kohlmann M, Schulze M, Tegtbur U, Wolf KH, Marscholke M. Feasibility Study of a Sensor

Based Autonomous Load Control Exercise Training System for COPD Patients. *J Med Syst* 2015;39(1):150-014-0150-x. Epub 2014 Nov 16

**Buchbeiträge, Monografien**

Brenner B, Maassen N. Physiologische Grundlagen und sport-physiologische Aspekte. In: Müller-Wohlfahrt HW, Uebliacker P, Hänsel L [Hrsg.]: Muskelverletzungen im Sport. Stuttgart u.a.: Thieme, 2014. S. 77-107

**Abstracts**

2014 wurden 15 Abstracts publiziert.

**Promotionen**

Grams, Lena Rebecca (Dr. rer. biol. hum.): Validierung eines Multisensorsystems bei Alltagsaktivitäten mit indirekter Kalorimetrie unter kontrollierten Bedingungen.

Horstmann, Hauke (Dr. med.): Schulterspezifische Leistungsfähigkeit bei rollstuhlpflichtigen Hochleistungssportlern.

Hoynig, Carina Anneliese (Dr. med. dent.): Klinische Relevanz ausgewählter Parameter der bioelektrischen Impedanzanalyse (Phasenwinkel-Z-Score, ECM/BCM-Quotient) bei Kindern und Jugendlichen mit zystischer Fibrose.

Keweloh, Karin (Dr. med.): Effekte des Ausdauer- vs. Krafttrainings auf die psychische und physische Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose.

Ueberschär, Carolin (Dr. med.): Körperliche Aktivität, Ernährung und Leistungsfähigkeit bei Patienten nach Left Ventricular Assist Device- Implantation bzw. nach Herztransplantation.

Vorster, Ann Janina (Dr. med.): Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit, Arbeitsfähigkeit, körperlicher Aktivität und Lebensqualität bei 45-65-jährigen Männern.

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Maassen, Norbert (Prof.): Gutachter für: *European Journal of Applied Physiology*, *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, *Acta Physiologica*, *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Exercise* und *International Journal of Sports Medicine*.



## Institut für Humangenetik

### ■ Direktor: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger

Tel.: 0511/532-4522 • E-Mail: [schlegelberger.brigitte@mh-hannover.de](mailto:schlegelberger.brigitte@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/humangenetik.html](http://www.mh-hannover.de/humangenetik.html)

■ Keywords: Tumorgenetik, Genomanalyse, erbliche Krebserkrankungen, genomische Instabilität, MDS

### Forschungsprofil

Zum 1.7.2014 wurden das Institut für Zell- und Molekularpathologie und das Institut für Humangenetik fusioniert. Wissenschaftlicher Schwerpunkt des neuen Instituts für Humangenetik ist die Erforschung genetisch bedingter Krebs-erkrankungen, sowie die Untersuchung der Rolle veränderter Gene und Chromosomen bei der Entstehung erblich bedingter (Krebs-)Erkrankungen. Ein Forschungsziel ist die Identifikation neuer prädisponierende Mutationen in Familien mit ungeklärter genetischer Ursache. Wir sind integriert in die Deutsche Krebshilfe-Konsortien „Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom“ und „Erblicher Darmkrebs“. Darüber hinaus werden tumorgenetische Beratungen, Diagnostik und Betreuung für eine stetig wachsende Zahl von ratsuchenden Familien mit Verdacht auf eine genetische (Krebs-)Erkrankung durchgeführt. Im Bereich der funktionellen Genomik werden die Konsequenzen von genetischen Veränderungen nicht nur in der Tumorentwicklung, sondern auch bei z.B. Insuffizienz des Knochenmarks untersucht. Neben den klassisch genetischen Ansätzen werden auch epigenetische Fragestellungen verfolgt. Hierbei analysieren wir Modifikationen der Histone, der „Hüllproteine“ der DNA, und deren Bedeutung bei der Krebsentstehung und Progression am Beispiel des hepatozellulären Karzinoms. Das Institut fungiert als zytogenetisches Referenzzentrum für nationale und internationale multizentrische Therapiestudien zu hämatologischen Neoplasien. Dazu gehören ALL, AML, CML und MDS des Kindes- und Erwachsenenalters. Um neue Marker für die individualisierte Therapie zu identifizieren, nutzen wir Untersuchungsmethoden wie Array-CGH, Panel Sequenzierung und Next Generation Sequenzierung (Exom, Transkriptom), sowie post-genomische Methoden (Metabolom). Für die zytogenetischen und molekularzytogenetischen Untersuchungen ist im Institut ein umfangreiches Spektrum an Methoden etabliert (u.a. Karyotypisierung, Array-CGH, FISH/mFISH). Weiterhin ist es Ziel des Instituts neue krankheitsrelevante Gene zu identifizieren, die bei Hirntumoren verändert sind oder der Hirntumorentstehung zugrunde liegen. Wir sind auf der Suche nach neuen Genen, deren Veränderungen andere seltene Erkrankungen des Gehirns oder der Nieren, z.B. die amyotrophe Lateralsklerose oder Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT), verursachen. Im interdisziplinären Verbund mit Pathologen und Entwicklungsbiologen werden identifizierte Kandidatengene und genetische Varianten im Zell- und Tiermodell charakterisiert, um deren Krankheitsrelevanz zu untersuchen. Damit soll die Grundlage für ein umfassenderes Verständnis der zugrundeliegenden Krankheitsbilder bei den jeweiligen Patienten gelegt werden. Durch enge interdisziplinäre Rückkopplung wird daran gearbeitet, die genetischen Daten für eine gezieltere und möglichst präventive Patientenversorgung zu nutzen. Darüber hinaus kooperieren wir als zentrale Einheit mit vielen Arbeitsgruppen im Exzellenzcluster REBIRTH II zur Kontrolle der genomischen Integrität reprogrammierter und genomisch veränderter Stammzellen.

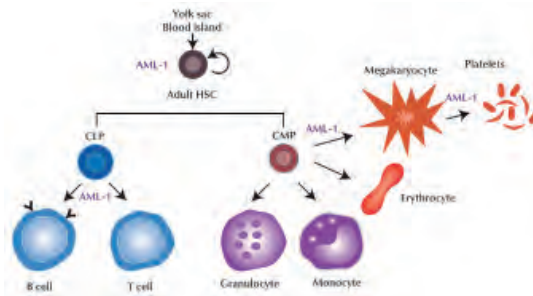
### Forschungsprojekte

#### **Die Bedeutung von RUNX1 Alterationen in der Entstehung und Evolution von Leukämien**

Das RUNX1-Gen kodiert für die  $\alpha$ -Untereinheit des nukleären Transkriptionsfaktors CBF (Core Binding Faktor). CBF bildet ein Heterodimer aus zwei Untereinheiten, der  $\alpha$ -Untereinheit RUNX1 und der  $\beta$ -Untereinheit, CBF $\beta$ . Die chromosomale Lokalisation von RUNX1 ist 21q22.12, eine Region, die erstmals 1972 von Janet Rowley im Zusammenhang der

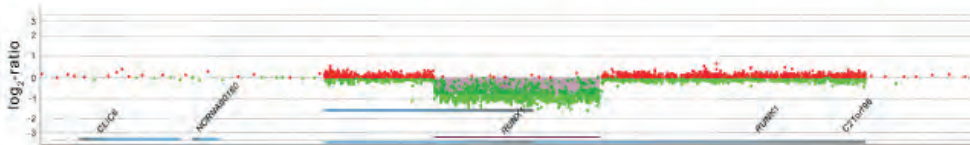
reziproken Translokation zwischen den Chromosomen 8 und 21 bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) beschrieben wurde. Das CBF $\beta$ -Gen liegt auf Chromosom 16q22 und ist ebenfalls in chromosomale Rearrangements - beispielsweise der Inversion 16 - involviert. Neben Translokationen sind auch somatische Mutationen im RUNX1-Gen in sporadischen AML, in de novo Myelodysplastischen Syndromen (MDS) und in den therapie-assoziiertem MDS/AML bekannt.

Zur Klärung der Funktion und Bedeutung von RUNX1 haben vor allem Experimente mit bi-allelischem Knockout des murinen Runx1 zu der Erkenntnis geführt, dass der Runx1/Cbfb Komplex ein Schlüsselregulator der Genexpression während der frühen definitiven Hämatopoese ist. Die Expression von Runx1 spielt bereits eine entscheidende Rolle beim Entstehen der hämatopoetischen Stammzellen während der frühen Embryonalentwicklung und ist ein Schalter für die megakaryozytäre Differenzierung (Abb.1). Runx1- sowie auch Cbfb-Knockout Mäuse sterben an massiven Einblutungen in bestimmten Regionen u.a. des zentralen Nervensystems. Es werden lediglich primitive Erythrozyten ausgebildet, während andere hämatopoetische Vorläuferzellen komplett fehlen. Die Expression von mutiertem RUNX1 oder RUNX1-Chimären, wie dem molekularen Korrelat der (8;21)-Translokation RUNX1/RUNX1T1 (AML/ETO) führt zu einer Hemmung der normalen RUNX1-vermittelten Transkription. Durch diese Hemmung kommt es zu einer Blockierung der Differenzierung zu reifen Granulozyten.



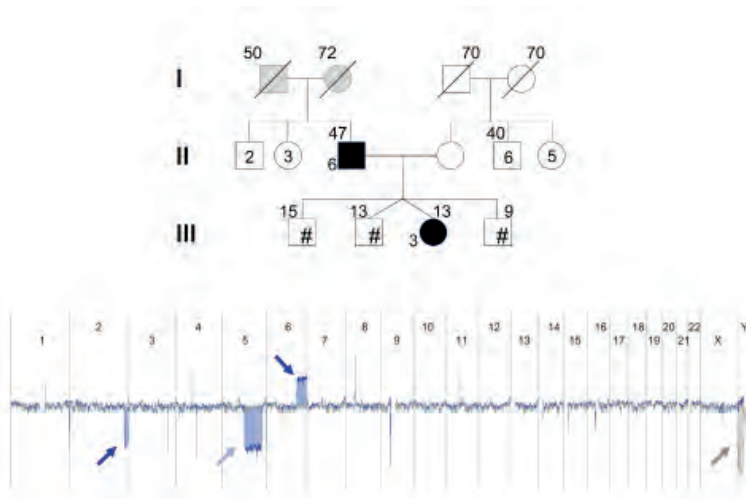
**Abb. 1:** AML-1 (RUNX1) in der Hämatopoese und der Leukämogenese. HSC, hematopoietic stem cell; CLP, common lymphoid progenitor; CMP, common myeloid progenitor. Aus: Irvin BJ, Hiebert SW. AML-1 steps up to the platelets Nat Med. 2004;10:238–9.

Familiäre Fälle von MDS oder AML sind sehr selten. Die am besten untersuchte familiäre Form ist die sogenannte FPD/AML, eine Blutplättchen-Erkrankung mit hohem Risiko, ein MDS und/oder eine Leukämie zu entwickeln. Konstitutionelle Mutationen in RUNX1 stellen in diesen Familien eine Prädisposition für eine Leukämie dar. Es handelt sich um heterozygote Mutationen, die autosomal dominant vererbt werden. Die Mutationen können missense, nonsense oder frameshift Mutationen sein. Daneben kommen auch intragenische Deletionen oder größere Deletionen, die das ganze Gen betreffen, vor und können mittels array-CGH (comparative genome hybridization) oder MLPA (multiplex ligation probe amplification) nachgewiesen werden (Abb.2):



**Abb. 2:** Ein Beispiel aus der Diagnostik der familiären Leukämien: Array-CGH (Agilent 400k): intragenische Deletion in RUNX1 (Exon 3 bis Exon 6).

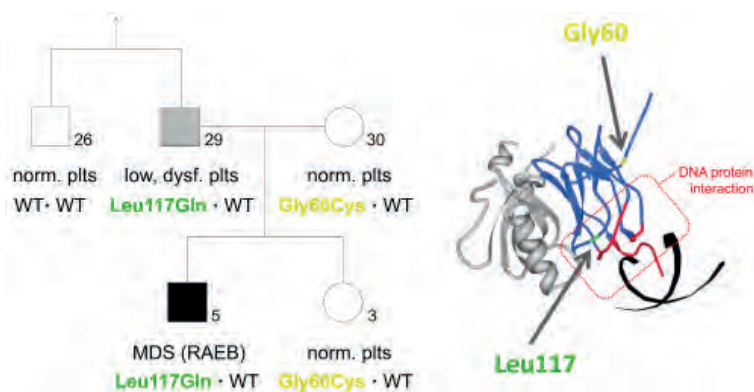
[Die Familien mit FPD/AML stellen ein gutes Modell zum Verständnis des Mehrschrittprozesses der Leukämogenese dar. Es wurden wenige Fälle mit homozygoten Mutationen beschrieben. Ein Verlust des zweiten RUNX1-Allels im Verlauf der Progression scheint nicht der generelle Pathomechanismus zu sein. In einer von uns beschriebenen Familie (Abb. 3) trugen eine 13-jährige Tochter und ihr Vater die heterozygote Stop-Mutation p.(Arg174Ter). Die Tochter mit der Diagnose MDR-AML wurde allogenen transplantiert, da der 47-jährige Vater 6 Monate zuvor ebenfalls die Diagnose MDR-AML erfuhr. Ein Zwillingsbruder, zwei weitere Brüder und die Mutter waren klinisch gesund. Diese Stop-Mutation liegt in der RUNT-Domäne des RUNX1-Proteins. Missense und nonsense Mutationen in der konservierten N-terminalen RUNT-Domäne führen zu Proteinen mit veränderter DNA-Bindungskapazität und verhalten sich wie dominant-negative Mutanten, während lange Deletionen oder frameshift Mutationen eher eine RUNX1-Haploinsuffizienz induzieren. Interessanterweise scheinen diese beiden Mutationstypen sich hinsichtlich der Tumorprogression zu unterscheiden. Die dominant-negativen Mutanten scheinen eine höhere Wahrscheinlichkeit aufzuweisen, zusätzliche genomische Veränderungen zu akquirieren und sind mit einem höheren Risiko für eine Leukämieentwicklung verbunden als die haploinsuffizienten Mutanten. Tatsächlich zeigten sich bei der Tochter sekundäre Veränderungen in den Knochenmarkszellen, eine Deletion 5q sowie eine unbalancierte Translokation t(2;6). Der - im Gegensatz zu dem jungen Erkrankungsalter der Tochter - erst mit 47 Jahren erkrankte Vater dagegen zeigte diese Aberrationen nicht.



**Abb. 3:** oben: Stammbaum einer Familie mit MDS/AML über drei Generationen; unten: Genom-Profil mittels Array-CGH (Agilent 400k): Tochter: del(2)q36-ter del(5)(q14q34) dup(6)q23-qter (blaues Profil), Vater: 45,X,-Y (graues Profil) Aus Ripperger T, Steinemann D, Gohring G, Finke J, Niemeyer CM, Strahm B, et al. A novel pedigree with heterozygous germline RUNX1 mutation causing familial MDS-related AML: can these families serve as a multistep model for leukemic transformation? *Leukemia*. 2009;23:1364-6.

Die tatsächliche Inzidenz der FPD/AML ist unbekannt. Viele Familien bleiben vermutlich unerkannt, weil die klinische und genetische Heterogenität groß ist. Auch wenn klassischerweise bereits im Kindesalter eine Thrombozytopenie vorliegt, gibt es Betroffene, die niemals eine Blutungsneigung gezeigt haben. In einer Studie, in der Indexpatienten mit mehr als einem erstgradig Verwandten mit MDS oder AML untersucht wurden, fand man RUNX1-Mutationen in 5 von 10 Fällen. Um die Familien zukünftig besser zu erkennen, ist vor allem eine größere Sensibilisierung für diese erbliche Erkrankung wichtig. Es wurde bereits vorgeschlagen bei jedem kindlichen MDS und anstehender allogener Transplantation eine RUNX1-Mutationsanalyse durchzuführen und potentielle Spender auf eine familiäre Mutation zu testen. Es ist in diesem Zusammenhang problematisch, dass gesunde Mutationsträger mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Leukämie-Entwicklung identifiziert werden, für die es zurzeit keine Beobachtungs- und Behandlungs-

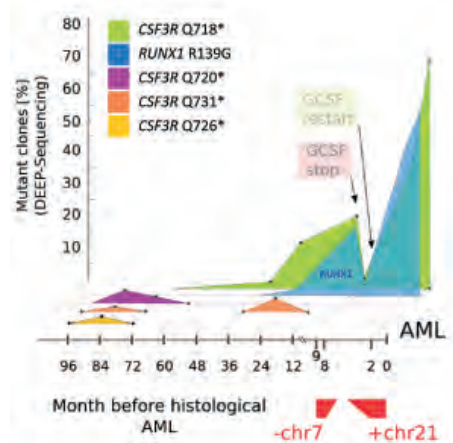
Empfehlungen gibt. Ein weiteres Problem stellt die Identifizierung von Varianten mit unklassifizierter klinischer Signifikanz (VUS, variant of unclassified significance) wie in der u.g. Familie (Abb.4) dar.



**Abb. 4:** links: Stammbaum einer Familie mit MDS über drei Generationen mit zwei Varianten: p.(Leu117Gln) beim Kind mit MDS und dessen Vater mit geringer Blutplättchen-Dysfunktion und p.(Gly60Cys) in gesunder Tochter und gesunder Mutter; rechts: Protein Darstellung 1H9D (PDB) RUNX1 (blau)- CBF $\chi\chi$ (grau) –DNA (schwarz)-Komplex, blau: RUNX1 Aminosäuren 54-178, rot: DNA Interaktionsdomänen entsprechend Uniprot Q01196 (80-84, 135-143, 168-177); gelb: Gly 60; grün, Leu 117 Aus Ripperger T, Ferster A, Lammens T, De Moerloose B, Rozen L, Azzi N, Niemeyer CM, Schlegelberger B, Steinemann D. Mind the gap: translation of genetic research into clinical care in the context of RUNX1-associated leukaemia predisposition. 2014. "The Translational Science of Rare Diseases: From Rare to Care II", Herrenchiemsee. (Poster).

Über verschiedene funktionelle Analysen werden die mutierten RUNX1-Transkripte in ihrem Vermögen, die Transkription der Zielgene zu vermitteln, getestet. Wir haben unter anderem Luciferase-Assays etabliert, über die die Bindung von RUNX1 an den NR4A3-Promotor analysiert wird. NR4A3 ist ein direktes Ziel-Gen von RUNX1 und hat eine tumorsuppressive Wirkung. Es ist eines der am stärksten deregulierten Gene in CD34+ Zellen von FPD/AML Patienten mit den Mutationen Arg139Ter oder Arg174Gln. Die Herabregulierung von NR4A3 führt zu myeloischen Vorläuferzellen mit deutlich erhöhter Proliferationsrate. Interessanterweise ist dieser Phänotyp durch die Überexpression von NR4A3 wieder umzukehren.

Die Bedeutung von RUNX1 in Knochenmarkfehlbildungssyndromen und deren Assoziation mit MDS/AML, insbesondere bei der Fanconi-Anämie und der kongenitalen Neutropenie, ist in den letzten Jahren ebenfalls deutlich geworden. Mithilfe von DNA-Microarrays, Karyotypisierung, Fluoreszenz in situ Hybridisierung und Sequenzierung konnten zu verschiedenen Zeitpunkten der leukämischen Progression RUNX1-Veränderungen nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stellen einen enormen Wert für die Patienten dar. Die Kenntnis der unter G-CSF-Behandlung erworbenen Mutationen dient als Grundlage durch genetische Marker, eine Leukämie frühzeitig zu erkennen und die Patienten individuell zu therapieren.



**Abb. 5:** Auftreten von RUNX1 und CSF3R Mutationen in Kombination mit Monosomie 7 und Trisomie 21 im Knochenmark eines kongenitalen Neutropenie/AML Patienten. Tiefensequenzierung von RUNX1 und CSF3R mittels next generation sequencing zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf der Progression zur AML. Aus: Steinemann D, Skokowa J, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimenkova O, Klimiankou M, Unalan M, Kandabarau S, Makaryan V, Beekman R, Behrens K, Stocking C, Obenauer J, Schnittger S, Kohlmann A, Valkhof MG, Hoogenboezem R, Göhring G, Reinhardt D, Schlegelberger B, Stanulla M, Vandenberghie P, Donadieu J, Zwaan CM, Touw IP, van den Heuvel-Eibrink MM, Dale DC, Welte K. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in the development of leukemia in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood*. 2014;123:2229-37.

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.); Ripperger, Tim (PhD); Göhring, Gudrun (PD Dr.); Kooperationspartner: Kratz, Christian (Prof. Dr.), Pädiatrische Hämatologie, MHH; Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Welte, Karl (Prof. Dr.), Kinderheilkunde, Niedersachsenprofessur für Molekulare Hämatopoese

## Weitere Forschungsprojekte

### Karyotypic stability of iPS and modified stem cells

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (PD Dr.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr.), Coci, Emanuele, Exp. Hämatologie; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Zweigerdt, Robert (Dr.), HTTG-Chirurgie; Haase, Alexandra (Dr.), Wunderlich, Stephanie (Dr.), LEBAO; Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Wlodarski, Marcin (Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Hellström-Lindberg, Eva (Prof. Dr.), Jädersten, Martin (Dr.), Karolinska Institute, Stockholm; Nimer, Steven (Prof. Dr.), Xu, Haiming (Dr.), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY; Jacobsen, Sten Eirik (Prof. Dr.), Woll, Petter (Dr.), Oxford University, UK; Döhner, Konstanze (Prof. Dr.), Schlenk, Richard (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Ulm; Wedekind, Dirk (PD Dr.), Tierlabor; Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; McKenzie, Andrew (Prof. Dr.), Clark, Paula, MRC Cambridge, UK; Klein, Christoph (Prof. Dr.), Witzel, Maximilian (Dr.), Ludwig-Maximilians-Universität, München.; Förderung: DFG Exzellenzcluster Rebirth

### Genomic integrity of reprogrammed cells

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (PD Dr.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kustikova, Olga (Dr.), Li, Zhixiong (Prof. Dr.), Schwarzer, Adrian (Dr.), Schambach, Axel (Prof. Dr.), Hoffmann, Dirk (Dr.), Kühle, Johannes, Exp. Hämatologie; Cantz, Tobias (PD Dr.), Eggenschwiler, Reto, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Zweigerdt, Robert (Dr.), HTTG-Chirurgie; Pahl, Heike (Prof. Dr.), Uniklinikum Freiburg; Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Wlodarski, Marcin (Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Schmidtke,

Jörg (Prof. Dr.), Humangenetik; Kossatz-Böhlert, Uta (Dr.), Medizinische Universitätsklinik Tübingen; Götze, Katharina (PD Dr.), TU München; Wedekind, Dirk (PD Dr.), Tierlabor; Venturini, Letizia (Dr.) Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Ivics, Zoltan (Prof. Dr.), Paul-Ehrlich-Institut, Langen; Fitzgibbon, Jude (Dr.), Barts Cancer Institute, London, UK; Klein, Christoph (Prof. Dr.), LMU München; Wilkens, Ludwig (Prof. Dr.), Nordstadt-Krankenhaus Hannover; Nürnberg, Peter (Prof. Dr.), Cologne Center for Genomics (CCG); Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Kreipe, Hans (Prof. Dr.), Pathologie; Schmutzler, Rita (Prof. Dr.), Universität Köln; Schumacher, Udo (Prof. Dr.), UKE Hamburg.; Förderung: DFG Exzellenzcluster Rebirth

### **Die Rolle von p53 bei der Initiierung von chromosomaler Instabilität beim MDS mit komplexem Karyotyp**

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Göhring, Gudrun (PD Dr.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (PD Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Hussein, Kais (PD Dr.), Kreipe, Hans (Prof. Dr.), Pathologie; Flotho, Christian (Prof. Dr.), Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Heudobler, Daniel (Dr.), Rehli, Michael (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Regensburg; Brümmendorf, Tim (Prof. Dr.), Uniklinik RWTH Aachen; Gattermann, Norbert (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Düsseldorf; Hofbauer, Lorenz (Prof. Dr.), Platzbecker, Uwe (Prof. Dr.), Rauner, Martina (Dr.), Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden; Haase, Detlef (Prof. Dr.), Georg-August-Universität Göttingen; Hofmann, Wolf-Karsten (Prof. Dr.), Nowak, Daniel (PD Dr.), Universitätsmedizin Mannheim; Hellström-Lindberg, Eva (Prof. Dr.), Jädersten, Martin (Dr.), Karolinska Institute, Stockholm; Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Krüger, Andreas (PD Dr.), Immunologie; Dobbstein, Matthias (Prof. Dr.), Georg-August-Universität Göttingen; Döhner, Hartmut (Prof. Dr.), Döhner, Konstanze (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Ulm.; Förderung: Deutsche Krebshilfe

### **Funktionelle Konsequenzen der durch Histondeacetylierung induzierten Alteration der microRNA Expression beim hepatozellulären Karzinom**

■ Projektleitung: Skawran, Britta (Dr.); Kooperationspartner: Kühnel, Florian (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Institut für Pathologie, MHH; Förderung: DFG

### **Genotyp/Phänotyp-Assoziation hereditärer Subtypen des Mamma- und Ovarialkarzinomsyndroms und Translation in ein Konzept der risiko-adaptierten Prävention**

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schmutzler, Rita (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Köln und andere Mitgliedszentren der Verbundstudiengruppe; Förderung: Deutsche Krebshilfe

### **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

### **Transcan 2 - Verbund: Entwicklung eines umfassenden Risiko-Prädiktionsmodells für Trägerinnen einer Mutation in BRCA1 und BRCA2**

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Mitgliedszentren der Verbundstudiengruppe; Förderung: DLR

### **Joint Action Orphanet**

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ayme, Segolene (Prof.), INSERM Paris; Förderung: EU, BMG

### Eurogen Clinical Utility Gene Cards

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Förderung: EU, ESHG

### SE-Atlas

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ückert, Frank (Prof. Dr.), Universitätsmedizin Mainz; Förderung: BMG

### ZIPSE: Zentrales Informationsportal für Seltene Erkrankungen

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Graf von der Schulenburg, Johann-Matthias (Prof. Dr.), Universität Hannover; Förderung: BMG

### Next Generation Sequencing zur Identifikation genetischer Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose

■ Projektleitung: Weber, Ruthild (Prof. Dr.); Petri, Susanne (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

### Single cell analysis in childhood AML

■ Projektleitung: von Neuhoff, Nils (PD Dr.); Kooperationspartner: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr.), BFM-AML Studie

### Investigation of the Ets-transcription factor GA-binding protein $\alpha$ and its role in leukemogenesis

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.), Ripperger, Tim (PhD), Manukjan, Georgi (M.Sc., PhD)

### Die Evolution des muriden Tspy-Gens und die Bedeutung von TSPY bei der Spermatogenese und gonadalen Neoplasie

■ Projektleitung: Schubert, Stephanie (PD Dr.)

### BCR-ABL deep sequencing in paediatric ALL

■ Projektleitung: Auber, Bernd (Dr.), von Neuhoff, Nils (PD Dr.); Kooperationspartner: Kohlmann, Alexander (Dr.), Münchner Leukämielabor; Schmitz-Agheguian, Gudrun (Dr.), Roche Diagnostics GmbH

### Originalpublikationen

Alkharsah KR, Alzahrani AJ, Obeid OE, El-Harith EH, Guella A, Mohamed EA, Haykal AH, Stuhmann M, Al-Ali AK. Vascular endothelial growth factor A polymorphism and risk of Kaposi's sarcoma herpesvirus viremia in kidney allograft recipients. *Transpl Infect Dis* 2014;16(5):783-789

Fisher E, Achilles S, Tönnies H, Schmidtke J. Konzepte zur Mitteilung genetischer Zusatzbefunde in der medizinischen Diagnostik und Forschung. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015;58(2):166-173

Hillebrand M, Millot N, Sheikhzadeh S, Rybczynski M, Gerth S, Kölbl T, Keyser B, Kutsche K, Robinson PN, Berger J, Mir TS, Zeller T, Blankenberg S, von Kodolitsch Y, Goldmann B. Total Serum Transforming Growth Factor-beta1 Is Elevated in the Entire Spectrum of Genetic Aortic Syndromes. *Clin Cardiol* 2014;37(11):672-679

Kido T, Schubert S, Hatakeyama S, Ohyama C, Schmidtke J, Lau YF. Expression of a Y-located human proto-oncogene TSPY in a transgenic mouse model of prostate cancer. *Cell Biosci* 2014;4(1):9

Koehler U, Pabst B, Pober B, Kozel B. Clinical utility gene card for: Williams-Beuren Syndrome [7q11.23]. *Eur J Hum Genet* 2014;22(9):DOI: 10.1038/ejhg.2014.28

Kühne K, Keyser B, Groene EF, Sheikhzadeh S, Detter C, Lorenzen V, Hillebrand M, Bernhardt AM, Hoffmann B, Mir TS, Robinson PN, Berger J, Reichenspurner H, von Kodolitsch Y, Rybczynski M. FBN1 gene mutation characteristics and clinical features for the prediction of mitral valve disease progression. *Int J Cardiol* 2013;168(2):953-959

Mertz M, Sofaer N, Strech D. Did we describe what you meant? Findings and methodological discussion of an empirical validation study for a systematic review of reasons. *BMC Med Ethics* 2014;15:69-6939-15-69

Nährlich L, Stuhmann-Spangenberg M, Derichs N. Handlungsempfehlung nach der Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“. *Monatsschr Kinderheilkd* 2014;162(8):723-724

Noell S, Beschorner R, Bisdas S, Beyer U, Weber RG, Fallier-Becker P, Ritz R. Simultaneous subependymomas in monozygotic female

twins: further evidence for a common genetic or developmental disorder background. *J Neurosurg* 2014;121(3):570-575

Paschou P, Yu D, Gerber G, Evans P, Tsetsos F, Davis LK, Karagiannidis I, Chaponis J, Gamazon E, Mueller-Vahl K, Stuhmann M, Schloegelhofer M, Stamenkovic M, Hebebrand J, Noethen M, Nagy P, Barta C, Tarnok Z, Rizzo R, Depienne C, Worbe Y, Hartmann A, Cath DC, Budman CL, Sandor P, Barr C, Wolanczyk T, Singer H, Chou IC, Grados M, Posthuma D, Rouleau GA, Aschauer H, Freimer NB, Pauls DL, Cox NJ, Mathews CA, Scharf JM. Genetic association signal near NTN4 in Tourette syndrome. *Ann Neurol* 2014;76(2):310-315

Reifenberger G, Weber RG, Rieher V, Kaulich K, Willscher E, Wirth H, Gietzelt J, Hentschel B, Westphal M, Simon M, Schackert G, Schramm J, Matschke J, Sabel MC, Gramatzki D, Felsberg J, Hartmann C, Steinbach JP, Schlegel U, Wick W, Radlwimmer B, Pietsch T, Tonn JC, von Deimling A, Binder H, Weller M, Loeffler M, German Glioma Network. Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling. *Int J Cancer* 2014;135(8):1822-1831

Rieher V, Gietzelt J, Beyer U, Hentschel B, Westphal M, Schackert G, Sabel MC, Radlwimmer B, Pietsch T, Reifenberger G, Weller M, Weber RG, Loeffler M, German Glioma Network. Genomic profiling reveals distinctive molecular relapse patterns in IDH1/2 wild-type glioblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(7):589-605

Rogowski WH, Grosse SD, Schmidtke J, Marckmann G. Criteria for fairly allocating scarce health-care resources to genetic tests: which matter most? *Eur J Hum Genet* 2014;22(1):25-31

Schubert S, Haas C, Bartsch C, Mirshekarnejad M, Kohrs S, Rottinger I, Grosshennig A, Stuhmann M, Scholz C, Schmidtke J. Variants in TSPYL1 are not associated with sudden infant death syndrome in a cohort of deceased infants from Switzerland. *Mol Cell Probes* 2015;29(1):31-34

Schubert S, Traub F, Brakensiek K, von Kopylow K, Marohn B, Maelzer M, Gaedcke J, Kreipe H, Stuhmann M. CFTR, SPINK1, PRSS1, and CTSC mutations are not associated with pancreatic cancer in German patients. *Pancreas* 2014;43(7):1078-1082

Severin F, Borry P, Cornel MC, Daniels N, Fellmann F, Victoria Hodgson S, Howard HC, John J, Kääräinen H, Kayserili H, Kent A, Koberer F, Kristofferson U, Kroese M, Lewis C, Marckmann G, Meyer P, Pfeufer A, Schmidtke J, Skirton H, Tranebjærg L, Rogowski WH. Points to consider for prioritizing clinical genetic testing services: a European consensus process oriented at accountability for reasonableness. *Eur J Hum Genet* 2014;DOI: 10.1038/ejhg.2014.190

Severin F, Hess W, Schmidtke J, Mühlbacher A, Rogowski W. Value judgments for priority setting criteria in genetic testing: A discrete choice experiment. *Health Policy* 2014;DOI: 10.1016/j.healthpol.2014.04.013

Sheikhzadeh S, De Backer J, Gorgan N, Rybczynski M, Hillebrand M, Schüler H, Bernhardt AM, Koschyk D, Bannas P, Keyser B, Mortensen K, Radke RM, Mir TS, Kölbl T, Robinson PN, Schmidtke J, Berger J, Blankenberg S, von Kodolitsch Y. The main pulmonary

artery in adults: a controlled multicenter study with assessment of echocardiographic reference values, and the frequency of dilatation and aneurysm in Marfan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):203

Sheikhzadeh S, Sondermann C, Rybczynski M, Habermann CR, Brockstaedt L, Keyser B, Kaemmerer H, Mir T, Staebler A, Robinson PN, Kutsche K, Berger J, Blankenberg S, von Kodolitsch Y. Comprehensive analysis of dural ectasia in 150 patients with a causative FBN1 mutation. *Clin Genet* 2014;86(3):238-245

Storf H, Hartz T, Tegtbauer N, Pfeiffer W, Schmidtke J, Graessner H, Wagner T, Uckert F. Vision and challenges of a cartographic representation of expert medical centres for rare diseases. *Stud Health Technol Inform* 2014;205:677-681

Wellbrock J, Sheikhzadeh S, Oliveira-Ferrer L, Stamm H, Hillebrand M, Keyser B, Klokow M, Vohwinkel G, Bonk V, Otto B, Streichert T, Balabanov S, Hagel C, Rybczynski M, Bentzien F, Bokemeyer C, von Kodolitsch Y, Fiedler W. Overexpression of Gremlin-1 in patients with Loeys-Dietz syndrome: implications on pathophysiology and early disease detection. *PLoS One* 2014;9(8):e104742

Zeljenkova D, Amrusova K, Bartusova M, Kebis A, Kovriznych J, Krivosikova Z, Kuricova M, Liskova A, Rollerova E, Spustova V, Szabova E, Tulinska J, Wimmerova S, Levkut M, Revajova V, Sevcikova Z, Schmidt K, Schmidtke J, La Paz JL, Corujo M, Pla M, Kleter GA, Kok EJ, Sharbati J, Hanisch C, Einspanier R, Adel-Patient K, Wal JM, Spök A, Pötting A, Kohl C, Wilhelm R, Schiemann J, Steinberg P. Ninety-day oral toxicity studies on two genetically modified maize MON810 varieties in Wistar Han RCC rats (EU 7th Framework Programme project GRACE). *Arch Toxicol* 2014;88(12):2289-2314

## Übersichtsarbeiten

Stuhmann-Spangenberg M. Qualitätssicherung in der humangenetischen Diagnostik. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015;58(2):121-126

## Abstracts

2014 wurden 74 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Glaubitz, Lena-Marie (Dr. med.): Einfluss genetischer Polymorphismen auf die Entstehung von Pseudarthrosen nach Femur- und Tibiafrakturen.

Harms, Katharina Caroline (Dr. med.): Association of TNF-[alpha] polymorphism rs1800629 with multisystemic disorder in a group of German patients and healthy controls an explorative study.

Manukjan, Georgi (PhD M.Sc. Biomedicine): The functional role of the transcription factor GABP in myeloid differentiation and chronic myeloid leukemia.

Pahl, Lisa (Dr. rer. nat.): Die ARMS2-HTRA1-Frage: Welches Gen trägt bei zur Pathogenese der altersbedingten Makuladegeneration? Untersuchungen am Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) als Tiermodell.

Paladey, Edda (Dr. med.): Molekulargenetische Untersuchungen



des Cannabinoidsystems bei Patienten mit Multisomatoformer Störung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

### Master

Behrens, Yvonne Lisa (M.Sc.): Vergleich unterschiedlicher Methoden der Telomerlängenmessung.

Bucher, Martin (M.Sc.): Weitere funktionelle Charakterisierung des Tumorsuppressors Focadhesin in humanen Glioblastomzellen.

Smoczek, Margarethe (M.Sc.): Identifikation neuer prognostischer Marker der akuten lymfoblastischen Leukämie mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung.

### Bachelor

Simper, Gwendolin (B.Sc.): Validierung der automatischen Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung.

### Stipendien

Stalke, Amelie: ESPGHAN Young Investigators Award 2014, 47th Annual Meeting of The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, 9 - 12 June 2014, Jerusalem, Israel.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.): Mitglied des Fachkollegiums 205-03 Humangenetik der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Mitglied des Scientific Advisory Board (SAB) des National Center for Tumor Diseases (NCT), Externe Gutachter für das DKFZ Forschungsprogramm „Functional and Structural Genomics“, Mitglied der Sachverständigenkommission der Medizinstrukturkommission Baden-Württemberg. Fachgutachterin für das Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, für die Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V., und für internationalen Wissenschaftsorganisationen (Binational Science Foundation, Cancer Research UK, Karolinska Institutet, Leukaemia Research Fund, The Terry Fox Research Institute). Gutachter für die Fachzeitschriften: *Annals of Hematology* (Advisory Board), *Breast Care*, *Bundesgesundheitsblatt*, *Expert Review of Hematology*, *Genes Chromosomes Cancer*, *Haematologica*, *Leukemia*, *Leukemia & LyM.P.H.oma*, *Medizinische Genetik*. Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD-Programme der MHH. Gutachter für Abstracts der European Hematology Association und der American Society of Hematology.

Göhning, Gudrun (PD Dr.): Gutachter für die Fachzeitschriften: *Annals of Hematology*, *British Journal of Haematology*, *European Journal of Haematology*, *Genes Chromosomes Cancer*, *Haematologica*, *Leukemia*, *Leukemia Research*.

Illig, Thomas (Prof. Dr.): Organisator des Deutschen Biobanksymposiums. Gutachter für die Fachzeitschriften: *Lancet*, *Nature*, *Nature Genetics*. Reviewer für das finnische Forschungsministerium, das norwegische Forschungsministerium, für den skandinavischen Forschungsverbund NordForsk und für den Wellcome Trust (UK).

Miller, Konstantin (Prof. Dr.): Herausgeber des European Cytogenetics Association (E.C.A.) Newsletter, Mitglied des International Scientific Advisory Committee (ISAC) of the Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Mitglied des Editorial Board des Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.

Ripperger, Tim (PhD): Gutachter für die Fachzeitschrift: *Medizinische Genetik*.

Schubert, Stephanie (PD Dr.): Gutachter für die Fachzeitschrift: *Asian Journal of Andrology*.

Skawran, Britta (Dr.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Steinemann, Doris (Prof. Dr.): Gutachter für die Deutsche Krebshilfe und für die Fachzeitschriften: *Cancer Research*, *Cytogenetics and Genome Research*, *Genes Chromosomes Cancer*, *Haematologica*, *Human Reproduction*, *International Journal of Cancer*, *Journal of Pediatric Genetics*, *Leukemia Research*, *Worldwide Cancer Research*.

Stuhrmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr.): Gutachter für die Fachzeitschriften: *Clinical Genetics*, *European Journal of Medical Genetics*, *Medizinische Genetik*.

von Neuhoff, Nils (PD Dr.): Gutachter für das Health Research Board GB, und die Parkinson's Disease Society, und für die Fachzeitschriften: *Frontiers in Oncology*, *Haematology*, *International Journal of Molecular Science*, *Journal of Cancer*, *Molecular Biology Reports*.

Weber, Ruthild (Prof. Dr.): Gutachter für die Wilhelm-Sander-Stiftung und für die Fachzeitschrift: *Acta Neuropathologica*.

## Institut für Pathologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe

Tel.: 0511/532-4501 • E-Mail: [pathologie@mh-hannover.de](mailto:pathologie@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover/institute/pathologie.html](http://www.mh-hannover/institute/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 Biopsiematerial aus zahlreichen Therapiestudien (CML, MPN, MDS) und aus der Funktion als Referenzinstitution im Kompetenznetzwerk Akute und Chronische Leukämien sowie dem European Leukemia Net. An diesem Material erfolgen translationelle Forschungsprojekte zur klonalen Evolution von Leukämieerkrankungen und Pathogenese fibrosierender Knochenmarkserkrankungen.
- Mammopathologie: Das Institut ist Referenzinstitut im Konsortium erblicher Brustkrebs der Deutschen Krebshilfe, im Deutschen Mammografie-Screening für die Region Nord und die Westdeutsche Studiengruppe. Darüberhinaus fungiert es als Konsiliarzentrum für ungewöhnliche und seltene Mammatumore. Ferner führt es im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Pathologie Ringversuche zur Bestimmung prädiktiver Marker beim Mammakarzinom durch.
- Transplantationspathologie: Es werden mehrere erfolgreiche Protokollbiopsieprogramme durchgeführt und insbesondere zur Nephro- und Pneumopathologie translationelle Projekte zur Identifikation neuer Biomarker der Abstoßung und chronischen Transplantatorganopathie durchgeführt.
- Molekularpathologie: das Institut verfügt deutschlandweit über eine der größten Untersuchungszahlen in der Molekularpathologie (neben Berlin, München und Heidelberg) und ist als Referenzinstitution in mehrere Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie eingebunden. Für eigene und Kooperationsprojekte an der MHH werden Gewebe basierte molekulare Untersuchungsverfahren entwickelt und angeboten, wie die Kombination von Lasermikrodissektion komplexer Gewebe mit quantitativer PCR, Low-density-Expressionsarrays, mi-RNA-Array, Methylierungsanalysen, Massenspektrometrie von Peptiden und Matrix-CGH; ferner die In-situ Hybridisierung und die Erzeugung von "Tissue-Arrays".

### Forschungsprojekte

#### **Mutation von Spleißfaktorgen bei myelodysplastischen und myeloproliferativen Neoplasien**

Das Myelodysplastische Syndrom (MDS) und die myeloproliferativen Neoplasien (MPN) umfassen beide ein jeweils klinisch, histopathologisch und molekulargenetisch heterogenes Spektrum von hämatologischen Erkrankungen, die sich im Krankheitsverlauf, dem Risiko einer Transformation in eine lebensbedrohliche akute myeloische Leukämie (AML) und den Therapieoptionen z.T. deutlich unterscheiden, aber auch Ähnlichkeiten aufweisen und im Verlauf der Erkrankung in einander übergehen können. Die zugrunde liegenden molekularen Defekte zeigen entsprechend nur eingeschränkt Spezifität für einen klinischen und histopathologischen Subtyp. Wegen des deutlich unterschiedlichen klinischen Verlaufs ist es erforderlich, neue zusätzliche molekulare Marker zur Risikostratifizierung (z.B. Wahrscheinlichkeit eines Übergangs in eine Knochenmarkfibrose) zu identifizieren.

Zur Identifizierung neuer molekularer Marker wurde die zielgerichtete Hochdurchsatz-Resequenzierung von Genen, die in der Myelopoese und in myeloischen Neoplasien eine Rolle spielen, etabliert und die Kompatibilität dieser Methodik mit der Entkalkung und Formalinfixierung von Knochenmarkbiopsien evaluiert (Hasemeier et al., 2013). Mit Hilfe dieses neuen methodischen Ansatzes gelang es uns zu zeigen, dass Mutationen im Spleißfaktorgen SRSF2 bereits im ganz

frühen Stadium der primären Myelofibrose (PMF) zu finden sind, und zwar nur in Fällen, die im Verlauf der Erkrankung einen Progress zur Myelofibrose zeigten (Lehmann et al., 2013). Aufbauend auf diesen Erkenntnissen konnten wir zeigen, dass Mutationen in den Spleißfaktor-genen SRSF2 und U2AF2 assoziiert sein können mit den „klassischen“ MPN-Mutationen im JAK-2 und MPL Gen, aber nicht mit den erst kürzlich identifizierten Mutationen im Calreticulin-Gen (Bartels et al., 2015). Die hinter einem einheitlichen morphologischen Erscheinungsbild quasi „versteckte“ molekulare Heterogenität verschiedener Subklone offenbarte sich im klinischen Verlauf nach allogener Stammzelltransplantation durch das Verschwinden bzw. Persistieren von Zellpopulationen mit unterschiedlichen Mutationsprofilen.

Ein wichtiges Ziel dieses Projektes ist die Überführung dieser Erkenntnisse und methodischen Fortschritte in die molekularpathologische Routinediagnostik zur Verbesserung der Krankenversorgung. Für den routinemäßigen Einsatz der Hochdurchsatzsequenzierung in der Krankenversorgung sind zahlreiche Qualitätsparameter der Primärdaten zu definieren und prospektiv zu evaluieren (z.B. die minimal erforderliche durchschnittliche Lesetiefe oder die quantitative Definition einer Sequenzvariante).

Eine Besonderheit dieses Projektes ist die enge Verknüpfung molekularer Daten mit der histomorphologischen und immunhistologischen Begutachtung der Knochenmarkbiopsien. Insbesondere für die frühzeitige Detektion und das Monitoring sowie die Erforschung der Knochenmarkfibrose ist die Biopsie dem Aspirat überlegen, da letzteres aufgrund der Fibrose oftmals nicht repräsentativ ist und sich Störungen der Knochenmark-Architektur nur mit Hilfe einer Biopsie erfassen lassen.

Aus diesem Grund umfasst das Projekt auch ein wichtiges methodisches Arbeitsprogramm zur Evaluierung und Weiterentwicklung verschiedener molekularer Verfahren für die Analyse entkalkter, Formalin-fixierter und Paraffin-eingebetteter Knochenmarkbiopsien (Hasemeier et al., 2013; Bartels et al. in Vorbereitung).

### Publikationen

Bartels S, Lehmann U, Büsche G, Schlue J, Mozer M, Stadler J, Trivai I, Alchalby H, Kröger N, Kreipe H (2015). SRSF2 and U2AF1 mutations in primary myelofibrosis are associated with JAK2 and MPL but not calreticulin mutation and may independently re-occur after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 29(1):253-5

Hasemeier B, Geffers R, Bartels S, Schlegelberger B, Büsche G, Kreipe H, Lehmann U (2013). Archival bone marrow trephines are suitable for high-throughput mutation analysis using next generation sequencing technology. *Haematologica* 98(9):e115-116

Lehmann U, Bartels S, Hasemeier B, Geffers R, Schlue J, Büsche G, Hussein K, Kreipe HH (2013). SRSF2 mutation is present in the hypercellular and prefibrotic stage of primary myelofibrosis. *Blood*, 121(19):4011-2

■ Projektleitung: Prof. Dr. U. Lehmann; Prof. Dr. H.H. Kreipe; Kooperationspartner: Prof. N. Kröger (UKE, Hamburg); Förderung: Deutsche Krebshilfe

## Weitere Forschungsprojekte

### Verbundprojekt „Myelodysplastic syndrome as an age-related clonal disorder of the hematopoietic stem cell“, Teilprojekte A und D

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

### Verbundstudiengruppe: „Erblicher Brust- und Eierstockkrebs“, Teilprojekt Genotyp/Phänotyp Assoziation

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

### Referenzpathologie im Rahmen der „Plan-B“ und Adapt-Studien zum Mammakarzinom

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Westdeutsche Studiengruppe, Mönchengladbach

**Qualitätssicherung in der Diagnostik von Mammakarzinomen (Deutsche Krebsgesellschaft)**

■ Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebsgesellschaft

**"p120-Catenin Signaling im lobulären Mammakarzinom"**

■ Projektleitung: Christgen, M. (Dr.), Lehmann, U. (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe (109435) bis 08/14

**"MicroRNA as regulators of breast cancer differentiation and stem cell traits"**

■ Projektleitung: Dr. I. Ben-Porath (Jerusalem); Lehmann, U. (Prof. Dr.); Förderung: Niedersachsen-Israel-Foundation bis 03/15

**"Ein Datenbanksystem für die Hochdurchsatzkuratierung und Interpretation von somatischen DNA-Sequenzvarianten in der klinischen Onkologie"**

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr.); Cartagena (Leuven, Belgien); Qiagen/Biobase (Wolfenbüttel); Förderung: BMBF bis 02/17

**„Mutationsprofile myeloischer Neoplasien“**

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr.); Kreipe, H. (Prof. Dr. med.)

**"Epigenetische Instabilität im Mammakarzinom"**

■ Projektleitung: Lehmann, U. (Prof. Dr.)

**Entwicklung eines diagnostischen und therapeutischen Verfahrens zur Krebsdiagnose und Therapie auf der Basis der Zerstörung von malignen Zellen durch Resonanz im Ultraschallbereich"**

■ Projektleitung: Hartmann, C. (Prof. Dr.); Förderung: Firma Oncowave

**Nachweis des Expressionslevels von CD95L in Formalin-fixiertem und in Paraffin eingebetteten Tumorgewebe von Gliompatienten"**

■ Projektleitung: Hartmann, C. (Prof. Dr.); Förderung: Firma Apogenix

**Prognostische Bedeutung von IDH1/2 Mutationen für Patienten mit malignen Astrozytomen nach primärer Behandlung durch eine Radiochemotherapie"**

■ Projektleitung: Hartmann, C. (Prof. Dr.), Stockhammer, (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

**Untersuchung der Expression von Fibrose-assoziierten Zytokinen, Toll-like-Rezeptoren und microRNA in der chronischen myeloischen Leukämie (CML) bei Kindern und Jugendlichen**

■ Projektleitung: Hussein, Kais (PD Dr. med.), Insitut für Pathologie, MHH; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH (Zytokin-Forschungspreis)

**Therapeutisch nutzbare BRAF (V600E)-Mutationsuntersuchung in Tumoren des Kiefers und der Schädelbasis**

■ Projektleitung: Lemound, Juliana (Dr. med. Dr. med. dent.), Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, MHH, Hussein, Kais (PD Dr. med.), Insitut für Pathologie, MHH; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

**"Prädiktive molekulare Charakterisierung humaner Lungentransplantate"**

■ Projektleitung: Jonigk, Danny (PD Dr. med.), Florian, Länger (Dr. med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

**Originalpublikationen**

- Abbas M, Ploch EM, Wehling J, Schipper E, Janciauskiene S, Kreipe HH, Jonigk D. alpha-Methylacyl-coenzyme A racemase (AMACR, p504s) is a marker to distinguish malignant melanomas from dysplastic nevi and melanocytic nevi. *Tumour Biol* 2014;35(12):12015-12020
- Abbas M, Salem J, Stucki-Koch A, Rickmann M, Grünwald V, Herrmann T, Jonigk D, Kreipe H, Hussein K. Expression of angiogenic factors is increased in metastasised renal cell carcinomas. *Virchows Arch* 2014;464(2):197-202
- Aggarwal S, Gross CM, Rafikov R, Kumar S, Fineman JR, Ludewig B, Jonigk D, Black SM. Nitration of tyrosine 247 inhibits protein kinase G-1alpha activity by attenuating cyclic guanosine monophosphate binding. *J Biol Chem* 2014;289(11):7948-7961
- Alam S, Li Z, Atkinson C, Jonigk D, Janciauskiene S, Mahadeva R. Z alpha1-antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(8):909-931
- Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Deregulation of RB1 expression by loss of imprinting in human hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 2014;233(4):392-401
- Barman SA, Chen F, Su Y, Dimitropoulou C, Wang Y, Catravas JD, Han W, Orfi L, Szantai-Kis C, Keri G, Szabadkai I, Barabutis N, Rafikova O, Rafikov R, Black SM, Jonigk D, Giannis A, Asmis R, Stepp DW, Ramesh G, Fulton DJ. NADPH oxidase 4 is expressed in pulmonary artery adventitia and contributes to hypertensive vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(8):1704-1715
- Blaes J, Weiler M, Sahn F, Hentschel B, Osswald M, Czabanka M, Thome CM, Schliesser MG, Pusch S, Luger S, Winkler F, Radbruch A, Jugold M, Simon M, Steinbach JP, Schackert G, Tatagiba M, Westphal M, Tonn JC, Gramatzki D, Pietsch T, Hartmann C, Glimm H, Vajkoczy P, von Deimling A, Platten M, Weller M, Wick W. NDRG1 prognosticates the natural course of disease in WHO grade II glioma. *J Neurooncol* 2014;117(1):25-32
- Boeer U, Buettner FF, Klingenberg M, Antonopoulos GC, Meyer H, Haverich A, Wilhelm M. Immunogenicity of intensively decellularized equine carotid arteries is conferred by the extracellular matrix protein collagen type VI. *PLoS One* 2014;9(8):e105964
- Bröcker V, Hirzallah M, Gwinner W, Bockmeyer CL, Wittig J, Zell S, Agustian PA, Schwarz A, Ganzenmüller T, Zilian E, Immenschuh S, Becker JU. Histopathological and clinical findings in renal transplants with Banff type II and III acute cellular rejection without tubulointerstitial infiltrates. *Virchows Arch* 2014;464(2):203-211
- Cornils K, Thielecke L, Huser S, Forgber M, Thomaschewski M, Kleist N, Hussein K, Riecken K, Volz T, Gerdes S, Glauche I, Dahl A, Dandri M, Roeder I, Fehse B. Multiplexing clonality: combining RGB marking and genetic barcoding. *Nucleic Acids Res* 2014;42(7):e56
- Deuse T, Hua X, Wang D, Maegdefessel L, Heeren J, Scheja L, Bolanos JP, Rakovic A, Spin JM, Stubbendorff M, Ikeno F, Länger F, Zeller T, Schulte-Uentrop L, Stoehr A, Itagaki R, Haddad F, Eschenhagen T, Blankenberg S, Kiefmann R, Reichenspurner H, Velden J, Klein C, Yeung A, Robbins RC, Tsao PS, Schrepfer S. Dichloroacetate prevents restenosis in preclinical animal models of vessel injury. *Nature* 2014;509(7502):641-644
- Dubrowskaja N, Gebauer K, Peters I, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Tezval H, Merseburger AS, Stenzl A, Grünwald V, Kuczyk MA, Serth J. Neurofilament Heavy polypeptide CpG island methylation associates with prognosis of renal cell carcinoma and prediction of antivasular endothelial growth factor therapy response. *Cancer Med* 2014;3(2):300-309
- Feurstein S, Rücker FG, Bullinger L, Hofmann W, Manukjan G, Göhring G, Lehmann U, Heuser M, Ganser A, Döhner K, Schlegelberger B, Steinemann D. Haploinsufficiency of ETV6 and CDKN1B in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype. *BMC Genomics* 2014;15:784
- Ganzenmueller T, Kluba J, Becker JU, Bachmann O, Heim A. Detection of cytomegalovirus (CMV) by real-time PCR in fecal samples for the non-invasive diagnosis of CMV intestinal disease. *J Clin Virol* 2014;61(4):517-522
- Gately K, Forde L, Cuffe S, Cummins R, Kay EW, Feuerhake F, O'Byrne KJ. High coexpression of both EGFR and IGF1R correlates with poor patient prognosis in resected non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15(1):58-66
- Grote A, Abbas M, Linder N, Kreipe HH, Lundin J, Feuerhake F. Exploring the spatial dimension of estrogen and progesterone signaling: detection of nuclear labeling in lobular epithelial cells in normal mammary glands adjacent to breast cancer. *Diagn Pathol* 2014;9 Suppl 1:S11-1596-9-S1-S11. Epub 2014 Dec 19
- Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Noyan F, Sievers M, Dywicki J, Schlue J, Falk CS, Lundgren BA, Scott HS, Pich A, Anderson MS, Manns MP, Jaeckel E. Autoimmune hepatitis in a murine APS-1 model is directed against multiple autoantigens. *Hepatology* 2014;
- Heim S, Beschoner R, Mittelbronn M, Keyvani K, Riemenschneider MJ, Vajtai I, Hartmann C, Acker T, Blümcke I, Paulus W, Hasselblatt M. Increased mitotic and proliferative activity are associated with worse prognosis in papillary tumors of the pineal region. *Am J Surg Pathol* 2014;38(1):106-110
- Hinkelammert R, Eminaga O, Bettendorf O, Eltze E, Abbas M, Hertle L, Semjonow A. Tumor percentage but not number of tumor foci predicts disease-free survival after radical prostatectomy especially in high-risk patients. *Urol Oncol* 2014;32(4):403-412
- Hussein K, Rath B, Ludewig B, Kreipe H, Jonigk D. Clinic-pathological characteristics of different types of immunodeficiency-associated smooth muscle tumours. *Eur J Cancer* 2014;50(14):2417-2424
- Jäger MD, Emmanouilidis N, Jackobs S, Kespohl H, Hett J, Musatkin D, Tränkenschuh W, Schrem H, Klempnauer J, Scheumann GF. Presence of small parathyroid glands in renal transplant patients supports less-than-total parathyroidectomy to treat hypercalcemic hyperparathyroidism. *Surgery* 2014;155(1):22-32

- John K, Hadem J, Krech T, Wahl K, Manns MP, Dooley S, Batai S, Thum T, Schulze-Osthoff K, Bantel H. MicroRNAs play a role in spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology* 2014;60(4):1346-1355
- Jonigk D, Izykowski N, Maegel L, Schormann E, Ludewig B, Kreipe H, Hussein K. Tumour angiogenesis in Epstein-Barr virus-associated post-transplant smooth muscle tumours. *Clin Sarcoma Res* 2014;4(1):1-3329-4-1
- Kleine M, Riemer M, Krech T, DeTemple D, Jäger MD, Lehner F, Manns MP, Klempnauer J, Borlak J, Bektas H, Vondran FW. Explanted diseased livers - a possible source of metabolic competent primary human hepatocytes. *PLoS One* 2014;9(7):e101386
- Klimenkova O, Ellerbeck W, Klimiankou M, Ünalan M, Kandabara S, Gigina A, Hussein K, Zeidler C, Welte K, Skokowa J. A lack of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) causes defects in granulocytic differentiation. *Blood* 2014;123(8):1239-1249
- Koelsche C, Sahm F, Wöhrer A, Jeibmann A, Schittenhelm J, Kohlfhof P, Preusser M, Romeike B, Dohmen-Scheufler H, Hartmann C, Mittelbronn M, Becker A, von Deimling A, Capper D. BRAF-mutated pleomorphic xanthoastrocytoma is associated with temporal location, reticulin fiber deposition and CD34 expression. *Brain Pathol* 2014;24(3):221-229
- Kramer MW, Heinisch A, Wegener G, Abbas M, von Klot C, Peters I, Tezval H, Herrmann TR, Kuczyk MA, Merseburger AS. C-reaktives Protein vor radikaler Zystektomie: Präoperative Bestimmung von CRP. *Urologe A* 2014;53(2):222-227
- Kröger N, Zabelina T, Alchalby H, Stübiger T, Wolschke C, Ayuk F, von Hünerbein N, Kvasnicka HM, Thiele J, Kreipe HH, Büsche G. Dynamic of bone marrow fibrosis regression predicts survival after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(6):812-815
- Länger F, Christgen M, Kreipe HH. Stanzbiopsische Differenzialdiagnose von Spindelzelltumoren der Mamma. *Pathologie* 2014;35(1):26-35
- Lemound J, Stucki-Koch A, Stoetzer M, Kokemüller H, Gellrich NC, Kreipe H, Hussein K. Aberrant expression of caspase 14 in salivary gland carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2014;DOI: 10.1111/jop.12253
- Linkermann A, Skouta R, Himmerkus N, Mulay SR, Dewitz C, De Zen F, Prokai A, Zuchtriegel G, Krombach F, Welz PS, Weinlich R, Vanden Berghe T, Vandenberghe P, Pasparakis M, Bleich M, Weinberg JM, Reichel CA, Bräsen JH, Kunzendorf U, Anders HJ, Stockwell BR, Green DR, Krautwald S. Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(47):16836-16841
- Marhenke S, Buitrago-Molina LE, Endig J, Orlik J, Schweitzer N, Klett S, Longrich T, Geffers R, Sanchez Munoz A, Dorrell C, Katz SF, Lechel A, Weng H, Krech T, Lehmann U, Dooley S, Rudolph KL, Manns MP, Vogel A. P21 Promotes Sustained Liver Regeneration and Hepatocarcinogenesis in Chronic Cholestatic Liver Injury. *Gut* 2014;63(9):1501-1512
- Mücke J, Klapdor R, Schneider M, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: Technique, experience and results. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):287-292
- Napp LC, Baraki H, Kutschka I, Bredt M, Brehm MU, Bauersachs J, Bavendiek U. Dynamic obstruction of the left main coronary artery ostium by a papillary fibroelastoma. *Cardiovasc Pathol* 2014;23(1):57-58
- Nitz U, Gluz O, Huober J, Kreipe HH, Kates RE, Hartmann A, Erber R, Scholz M, Lisboa B, Mohrmann S, Möbus V, Augustin D, Hoffmann G, Weiss E, Böhmer S, Kreienberg R, Du Bois A, Sattler D, Thomssen C, Kiechle M, Jänicke F, Wallwiener D, Harbeck N, Kuhn W. Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate-risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. *Ann Oncol* 2014;25(8):1551-1557
- Pape L, Becker JU, Immenschuh S, Ahlenstiel T. Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2015;30(3):417-424
- Patschan D, Schwarze K, Henze E, Becker JU, Patschan S, Müller GA. eEOC-mediated modulation of endothelial autophagy, senescence, and EnMT in murine diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(6):F686-94
- Peters I, Dubrowskaja N, Abbas M, Seidel C, Kogosov M, Scherer R, Gebauer K, Merseburger AS, Kuczyk MA, Grünwald V, Serth J. DNA methylation biomarkers predict progression-free and overall survival of metastatic renal cell cancer (mRCC) treated with antiangiogenic therapies. *PLoS One* 2014;9(3):e91440
- Peters I, Dubrowskaja N, Kogosov M, Abbas M, Hennenlotter J, von Klot C, Merseburger AS, Stenzl A, Scherer R, Kuczyk MA, Serth J. Decreased GATA5 mRNA expression associates with CpG island methylation and shortened recurrence-free survival in clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:101-2407-14-101
- Peters I, Gebauer K, Dubrowskaja N, Atschekzei F, Kramer MW, Hennenlotter J, Tezval H, Abbas M, Scherer R, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. GATA5 CpG island hypermethylation is an independent predictor for poor clinical outcome in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2014;31(4):1523-1530
- Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, Wiegand SB, Taubert R, Schlue J, Wursthorn K, Bantel H, Raupach R, Bremer B, Zacher BJ, Schmidt RE, Manns MP, Rifai K, Witte T, Wedemeyer H. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One* 2014;9(1):e85330
- Raap M, Antonopoulos W, Dämmrich M, Christgen H, Steinmann D, Länger F, Lehmann U, Kreipe H, Christgen M. High frequency of lobular breast cancer in distant metastases to the orbit. *Cancer Med* 2015;4(1):104-111

- Ramackers W, Friedrich L, Klose J, Vondran F, Bergmann S, Schüttler W, Johanning K, Werwitzke S, Trummer A, Bröcker V, Klempnauer J, Winkler M, Tiede A. Recombinant human antithrombin prevents xenogenic activation of hemostasis in a model of pig-to-human kidney transplantation. *Xenotransplantation* 2014;21(4):367-375
- Reifenberger G, Weber RG, Riehmer V, Kaulich K, Willscher E, Wirth H, Gietzelt J, Hentschel B, Westphal M, Simon M, Schackert G, Schramm J, Matschke J, Sabel MC, Gramatzki D, Felsberg J, Hartmann C, Steinbach JP, Schlegel U, Wick W, Radlwimmer B, Pietsch T, Tonn JC, von Deimling A, Binder H, Weller M, Loeffler M, German Glioma Network. Molecular characterization of long-term survivors of glioblastoma using genome- and transcriptome-wide profiling. *Int J Cancer* 2014;135(8):1822-1831
- Reuss DE, Habel A, Hagenlocher C, Mucha J, Ackermann U, Tessmer C, Meyer J, Capper D, Moldenhauer G, Mautner V, Frappart PO, Schittenhelm J, Hartmann C, Hagel C, Katenkamp K, Petersen I, Mechttersheimer G, von Deimling A. Neurofibromin specific antibody differentiates malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) from other spindle cell neoplasms. *Acta Neuropathol* 2014;127(4):565-572
- Ries CH, Cannarile MA, Hoves S, Benz J, Wartha K, Runza V, Rey-Giraud F, Pradel LP, Feuerhake F, Klamann I, Jones T, Jucknischke U, Scheiblich S, Kaluza K, Gorr IH, Walz A, Abiraj K, Cassier PA, Sica A, Gomez-Roca C, de Visser KE, Italiano A, Le Tourneau C, Delord JP, Levitsky H, Blay JY, Ruttinger D. Targeting tumor-associated macrophages with anti-CSF-1R antibody reveals a strategy for cancer therapy. *Cancer Cell* 2014;25(6):846-859
- Roessler J, Ammerpohl O, Gutwein J, Steinemann D, Schlegelberger B, Weyer V, Sariyar M, Geffers R, Arnold N, Schmutzler R, Bartram CR, Heinrich T, Abbas M, Antonopoulos W, Schipper E, Hasemeier B, Kreipe H, Lehmann U. The CpG island methylator phenotype in breast cancer is associated with the lobular subtype. *Epigenomics* 2014;1-13
- Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, Jones DT, Pfister SM, Herold-Mende C, Wick W, Mueller W, Hartmann C, Paulus W, von Deimling A. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2014;128(4):551-559
- Salguero G, Daenthanasanmak A, Münz C, Raykova A, Guzman CA, Riese P, Figueiredo C, Länger F, Schneider A, Macke L, Sundarasetty BS, Witte T, Ganser A, Striepecke R. Dendritic cell-mediated immune humanization of mice: implications for allogeneic and xenogeneic stem cell transplantation. *J Immunol* 2014;192(10):4636-4647
- Saragih H, Zilian E, James Y, Paine A, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, Blaszcyk R, Larmann J, Theilmeier G, Burg-Roderfeld M, Andrei-Selmer LC, Becker JU, Santoso S, Immenschuh S. PECAM-1-dependent heme oxygenase-1 regulation via an Nrf2-mediated pathway in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2014;111(6):1077-1088
- Schmitt-Graeff AH, Erben P, Schwaab J, Vollmer-Kary B, Metzgeroth G, Sotlar K, Horny HP, Kreipe HH, Fisch P, Reiter A. The FIP1L1-PDGFR fusion gene and the KIT D816V mutation are coexisting in a small subset of myeloid/lyM.P.H.oid neoplasms with eosinophilia. *Blood* 2014;123(4):595-597
- Schober T, Framke T, Grosshennig A, Klein C, Kreipe H, Maecker-Kolhoff B. CD30 in pediatric post-transplant lyM.P.H.oproliiferative disease after solid organ transplant: characterization of a new therapeutic target. *Leuk LyM.P.H.oma* 2015;56(3):832-833
- Schubert S, Traub F, Brakensiek K, von Kopylow K, Marohn B, Maelzer M, Gaedcke J, Kreipe H, Stuhmann M. CFTR, SPINK1, PRSS1, and CTRC mutations are not associated with pancreatic cancer in German patients. *Pancreas* 2014;43(7):1078-1082
- Senft E, Lemoud J, Stucki-Koch A, Gellrich NC, Kreipe H, Hussein K. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitor 2A 16, tumour protein 53 and epidermal growth factor receptor in salivary gland carcinomas is not associated with oncogenic virus infection. *Int J Oral Sci* 2014;DOI: 10.1038/ijos.2014.28
- Soudah B, Schirakowski A, Gebel M, Potthoff A, Braubach P, Schlue J, Krech T, Dämmrich ME, Kreipe HH, Abbas M. Overview and evaluation of the value of fine needle aspiration cytology in determining the histogenesis of liver nodules: 14 years of experience at Hannover Medical School. *Oncol Rep* 2015;33(1):81-87
- Steffens S, Janssen M, Roos FC, Becker F, Steinestel J, Abbas M, Steinestel K, Wegener G, Siemer S, Thüroff JW, Hofmann R, Stöckle M, Schrader M, Hartmann A, Hasenfus A, Kuczyk MA, Junker K, Schrader AJ, German Renal Cell Cancer Network. The Fuhrman grading system has no prognostic value in patients with nonsarcomatoid chromophobe renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2014;45(12):2411-2416
- Steffens S, Roos FC, Janssen M, Becker F, Steinestel J, Abbas M, Steinestel K, Wegener G, Siemer S, Thuroff JW, Hofmann R, Stockle M, Schrader M, Hartmann A, Junker K, Kuczyk MA, Schrader AJ, German Renal Cell Cancer Network. Clinical behavior of chromophobe renal cell carcinoma is less aggressive than that of clear cell renal cell carcinoma, independent of Fuhrman grade or tumor size. *Virchows Arch* 2014;465(4):439-444
- Steiert N, Burke WF, Laenger F, Sorg H, Steiert AE. Coating of an anti-Fas antibody on silicone: first in vivo results. *Aesthet Surg J* 2014;34(1):175-182
- Sterenczak KA, Eckardt A, Kampmann A, Willenbrock S, Eberle N, Länger F, Kleinschmidt S, Hewicker-Trautwein M, Kreipe H, Nolte I, Murua Escobar H, Gellrich NC. HMGA1 and HMGA2 expression and comparative analyses of HMGA2, Lin28 and let-7 miRNAs in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:694
- Taubert R, Hardtke-Wolenski M, Noyan F, Wilms A, Baumann AK, Schlue J, Olek S, Falk CS, Manns MP, Jaeckel E. Intrahepatic regulatory T cells in autoimmune hepatitis are associated with treatment response and depleted with current therapies. *J Hepatol* 2014;61(5):1106-1114
- Voigtländer T, David S, Thamm K, Schlue J, Metzger J, Manns MP, Lankisch TO. Angiopoietin-2 and biliary diseases: elevated serum, but not bile levels are associated with cholangiocarcinoma. *PLoS One* 2014;9(5):e97046

von Klot CA, Kramer MW, Peters I, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Herrmann TR, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J, Merseburger AS. Galectin-1 and Galectin-3 mRNA expression in renal cell carcinoma. *BMC Clin Pathol* 2014;14:15

Weissingner EM, Metzger J, Döbelstein C, Wolff D, Schleuning M, Kuzmina Z, Greinix H, Dickinson AM, Mullen W, Kreipe H, Hamwi I, Morgan M, Krons A, Tchebotarenko I, Ihlenburg-Schwarz D, Dammann E, Collin M, Ehrlich S, Diedrich H, Stadler M, Eder M, Holler E, Mischak H, Krauter J, Ganser A. Proteomic peptide profiling for preemptive diagnosis of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2014;28(4):842-852

Werk AN, Lefeldt S, Bruckmueller H, Hemmrich-Stanisak G, Franke A, Roos M, Kuchle C, Steubl D, Schmaderer C, Brasen JH, Heemann U, Cascorbi I, Renders L. Identification and characterization of a defective CYP3A4 genotype in a kidney transplant patient with severely diminished tacrolimus clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(4):416-422

Wick W, Fricke H, Junge K, Kobyakov G, Martens T, Heese O, Wiessler B, Schliesser MG, von Deimling A, Pichler J, Vetlova E, Harting I, Debus J, Hartmann C, Kunz C, Platten M, Bendszus M, Combs SE. A Phase II, Randomized, Study of Weekly APG101+Reirradiation versus Reirradiation in Progressive Glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(24):6304-6313

Wiessler B, Capper D, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Sturm D, Koelsche C, Bertoni A, Schweizer L, Korshunov A, Weiss EK, Schliesser MG, Radbruch A, Herold-Mende C, Roth P, Unterberg A, Hartmann C, Pietsch T, Reifenberger G, Lichter P, Radlwimmer B, Platten M, Pfister SM, von Deimling A, Weller M, Wick W. Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma. *Acta Neuropathol* 2014;128(4):561-571

Yang M, Huang K, Büsche G, Ganser A, Li Z. Activation of TRKB receptor in murine hematopoietic stem/progenitor cells induced mastocytosis. *Blood* 2014;124(7):1196-1197

Zhang R, Bures M, Höffler K, Jonigk D, Haverich A, Krueger M. In vitro comparison of two widely used surgical sealants for treating alveolar air leak. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62(8):705-709

## Übersichtsarbeiten

Anwar SL, Lehmann U. DNA methylation, microRNAs, and their crossstalk as potential biomarkers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7894-7913

Becker JU, Baba HA. Bericht aus der AG Herz-, Gefäß-, Nieren- und Transplantationspathologie 2014. *Pathologe* 2014;35(Suppl. 2):289-290

Christgen M, Winkens W, Kreipe HH. Proliferationsbestimmung beim Mammakarzinom durch den immunhistochemischen Nachweis von Ki-67. *Pathologe* 2014;35(1):54-60

Freitag L, von Kaisenberg C, Kreipe HH, Hussein K. Evaluierung des intrauterinen Fruchttods: Stellenwert der Untersuchung fetaler, plazentarer und maternaler Faktoren. *Pathologe* 2014;35(1):77-82

Hussein K, Percy M, McMullin MF, Schwarz J, Schnittger S, Porret N, Martinez-Aviles LM, Paricio BB, Giraudier S, Skoda R, Lippert E, Hermouet S, Cario H. Clinical utility gene card for: hereditary thrombocythemia. *Eur J Hum Genet* 2014;22(2):10.1038/ejhg.2013.117. Epub 2013 Jun 5

Jonigk D. Aberrierender reparativer Gewebeumbau: Histo- und Molekularpathologie. *Pathologe* 2014;35(Suppl 2):254-263

Länger F, Hille-Betz U, Kreipe HH. Papilläre Läsionen der Mamma. *Pathologe* 2014;35(1):36-44

Lehmann U. Aberrant DNA methylation of microRNA genes in human breast cancer - a critical appraisal. *Cell Tissue Res* 2014;356(3):657-664

Liessem S, Winkens W, Jonigk D, Wasielewski RV, Fisseler-Eckhoff A, Rüschoff J, Kreipe HH. Bestimmung tumorbiologischer Parameter beim Mammakarzinom: Ringversuche zur Qualitätssicherung. *Pathologe* 2014;35(1):61-71

Mynarek M, Hussein K, Kreipe HH, Maecker-Kolhoff B. Malignancies after pediatric kidney transplantation: more than PTLD? *Pediatr Nephrol* 2014;29(9):1517-1528

Panzica M, Lüke U, Omar M, Länger F, v Falck C, Krettek C. Neue Therapieansätze beim Riesenzelltumor. *Unfallchirurg* 2014;117(10):883-891

## Abstracts

2014 wurden 36 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Becker, Jan Ulrich (PD Dr. med.): Mikrovaskuläre Pathologie und Pathophysiologie in Eigennieren und Transplantatnieren.

## Promotionen

Abbas, Mahmoud (Dr. med.): Molekularpathologische Untersuchung der Tumorangiogenese in metastasierten Nierenzellkarzinomen.

Freitag, Lukas (Dr. med.): Stellenwert der Untersuchung fetaler, plazentarer und maternaler Faktoren zur Evaluierung des intrauterinen Fruchttodes.

Mägel, Lavinia (Dr. med.): Charakterisierung der humanen plexiformen Vasculopathie (bei pulmonal-arterieller Hypertonie).

Noskowitz, Monika (Dr. med.): Untersuchungen zur Expression und Funktion der endogenen temperatursensitiven p53-Mutante E285K in humanen Brustkrebs-Zelllinien.

Rößler, Jessica (Dr. rer. nat.): Role of epigenetic instability in the transformation of human mammary epithelial cell.

Scharenberg, Constance Xenia (Dr. med. dent.): Analyse der Expression von Caspase 14 und Filaggrin in oralen Plattenepithelkarzinomen.

Scheuerer, Elisa Kathleen (Dr. med.): Die funktionelle Relevanz von ABCB1MDR1P-gp in der Brustkrebszelllinie IPH-926 und im Mammakarzinom.



Senft, Ellen Karin (Dr. med. dent.): Die Expression von p16, p53 und EGFR in Speicheldrüsentumoren ist nicht mit einer Infektion durch humanes Papillomavirus assoziiert.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kreipe, Hans Heinrich Prof. Dr. med: Fachkollegiat der DFG, Sektion 4, Mitglied im Beirat „Klinische Studien der Deutschen Krebsgesellschaft“. Gutachten für DFG, Deutsche Krebshilfe; Gutachten für Leukemia, Haematologica, Cancer Research, J. Clinical Pathology, Virchows Archive, Expert Review Haematology, Histopathology, Human Pathology

Lehmann, Ulrich Prof. Dr. med.: Tätigkeit als Gutachter: King's Health Partner's Research and Development Challenge Fund; Icelandic Research Foundation; Tätigkeit als Gutachter: Blood, Breast Can Res, Br J Can, Cancer Res, Clin Epigenetics, Hepatology, Int J Cancer, J Hepatol, Mol Cancer, Mol Oncol, Neoplasia u.a.

Hussein, Kais PD Dr. med.: Tätigkeit als Gutachter: American Journal of Nephrology Clinical Medicine Insights Blood Disorders Virchows archiv; Tätigkeit als Gutachter in einer Forschungsinstitution: Leukemia and LyM.P.H.oma Research fund, Irland

## Institut für Rechtsmedizin

### ■ Direktor: Prof. Dr. Michael Klintschar

Tel.: 0511/532-4570 • E-Mail: [rechtsmedizin@mh-hannover.de](mailto:rechtsmedizin@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/institute/rechtsmedizin.html](http://www.mh-hannover.de/institute/rechtsmedizin.html)

■ Keywords: Kinderschutz, Beweissicherung, Toxikologie, Genexpressionsanalysen, mt-DNA, SIDS, Todesfallanalysen

## Forschungsprofil

Der Bereich Forensische Toxikologie befaßt sich unter anderem mit der Etablierung und Entwicklung neuer Analyseverfahren für toxikologisch relevante Substanzen sowie mit der Überprüfung bzw. Erweiterung erprobter Methoden der „general-unknown“-Analytik hinsichtlich ihrer Eignung für die Erfassung von neu auf dem Arzneimittelmarkt kommenden Wirkstoffen bzw. deren Metabolite aber auch von sog. neuen Designerdrogen, wie sie aktuell die Inhaltsstoffe der Spice-Räuchermischungen darstellen. Diese beinhaltet sowohl die Präanalytik als auch die Optimierung der Extraktionsverfahren.

Ein Schwerpunkt ist die Kopplung Flüssigchromatographie- Tandemmassenspektrometrie, die es ermöglicht, hochsensitive Multimethoden („target-compound“-Analysen) auf bestimmte Substanzklassen, zum Teil bei stark vereinfachter Probenvorbereitung, aufzubauen. Darüber hinaus soll durch die systematische kasuistische Aufarbeitung von Vergiftungs- bzw. Missbrauchsfällen die für die Bewertung ähnlicher Fälle verfügbare Datenbasis, zu der insbesondere auch Organkonzentrationen gehören, verbessert und ausgebaut werden.

Zur Verbesserung des effizienten Kinderschutzes in Niedersachsen bietet das Institut für Rechtsmedizin mit dem "Projekt Kinderschutz" niedergelassenen und klinischen Ärztinnen und Ärzten ein spezialisiertes Angebot für eine niederschwellige fachlich fundierte Beratung bei vermuteter Kindesmisshandlung und Verdacht auf sexuellen Missbrauch. In diesem Zusammenhang werden zur Erleichterung der Inanspruchnahme rechtsmedizinischen Expertenwissens in Kooperation mit der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen (KVN) rechtsmedizinische Telekonsile "Forensikon" angeboten. Daraus entspringende Leistungen und Fragestellungen werden einer gründlichen Evaluation unterzogen. Ein Schwerpunkt der histologischen Untersuchungen der Abteilung bilden Altersbestimmungen von Verletzungen und Myokardinfarkten. Die diesbezügliche wissenschaftliche Forschung unserer Abteilung beschäftigt sich mit ergänzenden Aussagemöglichkeiten durch Einsatz von immunhistochemischen Methoden oder Apoptosemarkern. In Zusammenarbeit mit dem anatomischen Institut der MHH werden außerdem postmortale Sepsismarker analysiert.

Der Bereich DNA-Analytik hat die stete Verbesserung der methodischen und biostatistischen Sicherheit gängiger und neuer DNA-Polymorphismen in der forensischen spurenkundlichen und abstammungskundlichen Anwendung als übergeordnetes Forschungsziel. Zusätzlich werden, unter anderem in Zusammenarbeit mit der Frauenklinik, die genetischen Grundlagen des plötzlichen Säuglingstodes (SIDS) erforscht.

## Forschungsprojekte

### **Polymorphismen in Genen mit Relevanz für die Atmungsregulation und ihre Rolle beim plötzlichen Säuglingstod (SIDS)**

Der Plötzliche Säuglingstod, auch Sudden Infant Death Syndrome (SIDS), die häufigste Todesursache von Säuglingen nach der ersten Lebenswoche ist definiert als der „plötzliche und unerwartete Tod eines Säuglings im Schlaf, der auch durch eine komplette Autopsie, klinische Anamnese, Begutachtung der Auffindesituation und kriminalistische Ermittlungen nicht zu erklären ist“. SIDS ist ein multifaktorielles Syndrom unklarer Genese, das von zahlreichen unterschiedlichen Faktoren determiniert wird. Gemäß einer prominenten Hypothese kommt es dabei zum katastrophalen

Versagen des autonomen Nervensystems, insbesondere der Atmungsregulation und/oder der adäquaten Arousal Reaktion bei Hypoxie. Diese Mechanismen unterliegen einer komplexen Regulation durch zahlreiche Neuronensysteme, wobei insbesondere das serotonerge System im Hirnstamm von SIDS Opfern auffällig ist. Zudem kristallisiert sich immer mehr heraus, dass die festgestellten neuropathologischen Auffälligkeiten bei SIDS zumindest teilweise auf genetischer Variation beruhen. Dabei wurde bislang erst eine verschwindende Minderheit der beteiligten Gene untersucht: Zum einen wurde ein Polymorphismus im Gen des Serotonintransporters (5HTT) mit SIDS assoziiert. Unsere Arbeitsgruppe hat in Vorarbeiten das Allel 9.3 von TH01, einem Polymorphismus im Tyrosinhydroxylase Gen sowie einen funktionellen Promotorpolymorphismus im MAOA Gen, die die individuelle Fähigkeit der Noradrenalinproduktion bzw. des Serotoninabbaus reguliert, mit SIDS assoziiert. In einem systematischen Ansatz und in Zusammenarbeit mit der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH (AG Molekulare Gynäkologie, Dr. T. Dörk-Bousset) wurden nun bei 366 SIDS Fällen und 421 Kontroll-Fällen insgesamt 38 weitere Genorte von Relevanz für die Atmungsregulation untersucht (Tab.1). Die Untersuchungen erfolgten auf der Biomark EP1 Plattform (Fluidigm Corp., South San Francisco, CA, USA). Dabei konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer dieser Genvarianten und SIDS gefunden werden. Nach Stratifikation nach Risikofaktoren für SIDS (z.B. Alter, Bauchlage, Jahreszeit) ließ sich jedoch für 21 dieser Polymorphismen ein signifikanter Zusammenhang darstellen, wobei nach Bonferroni-Korrektur lediglich ein SNP im Gen der Sulfotransferase 1A1 (rs1801030) sowie (grenzwertig) der SNP rs563649 in der 5'-UTR des Opioid Rezeptor  $\mu$ 1 Gens im Zusammenhang mit der Jahreszeit, signifikant blieben.

Diese Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass die Bedeutung genetischer Faktoren bei zumindest den meisten Untergruppen des SIDS im Vergleich zu exogenen Faktoren eher gering sein dürfte. Auch sprechen diese Ergebnisse dafür, dass unter den zahlreichen an der Atmungsregulation beteiligten Faktoren am ehesten das serotonerge, vielleicht auch das noradrenerge, System beteiligt sein dürfte aber eher nicht die zahlreichen anderen in unserer neuesten Studie untersuchten weiteren Transmittersysteme.

Tiermodelle, die für die Etablierung einer evidenzbasierten Prophylaxe notwendig wären, fehlen weiterhin mit Ausnahme eines transgenen Mausmodells mit isolierter Überexpression von Serotonin 1a Autorezeptoren. Die zahlreichen anderen bislang gefundenen Auffälligkeiten legen jedoch den Verdacht nahe, dass dieses Modell nur einer Teilfacette des SIDS entspricht.

Transmitter	Receptor	Gene	refSNP accession No	Respiratory effect	Major / minor allele
ACh	M2	<i>CHRM2</i>	rs324650	-	T / A
	M3	<i>CHRM3</i>	rs2165870	+	G / A
		<i>CHRNA4</i>	rs2236196	+	A / G
5-HT	1A	<i>HTR1A</i>	rs1799921	+ / -	A / G
	2A	<i>HTR2A</i>	rs6311	+ / -	C / T
	2B	<i>HTR2B</i>	rs10194776	+	C / T
	3	<i>HTR3A</i>	rs1150226	+	G / A
	4	<i>HTR4</i>	rs7735184	+	G / T
	7	<i>HTR7</i>	rs1935349	+	C / T
Substance P	NK1	<i>TACR1</i>	rs6715729	+	G / T
	NK2	<i>TACR2</i>	rs5030920	+	T / C
NA	$\alpha$ 1A	<i>ADRA1A</i>	rs2229125	+	T / G
Histamine	H1	<i>HRH1</i>	rs346070	+	C / T
		<i>HRH1</i>	rs346074		C / T
ATP	P2X2	<i>P2RX2</i>	rs11146975	+	T / C
ADP/ATP	P2Y1	<i>P2RY1</i>	rs1371098	+	C / T
		<i>P2RY1</i>	rs701265	+	A / G
Adenosine	A1	<i>ADORA1</i>	rs3766553	-	A / G
	A2a	<i>ADORA2A</i>	rs3761422	-	C / T
Cholecystokinin	CCK2	<i>CCKBR</i>	rs2929183	+	A / G
TRH	TRHR	<i>TRHR</i>	rs7832552	+	C / T
DA	D2	<i>DRD2</i>	rs1799978	-	A / G
Opioids	$\mu$	<i>OPRM1</i>	rs563649	-	C / T
	$\delta$	<i>OPRD1</i>	rs569356	-	A / G
SST	SSTR2	<i>SSTR2</i>	rs1466113	-	G / A
	SSTR3	<i>SSTR3</i>	rs4821602	-	C / A
	SSTR4	<i>SSTR4</i>	rs2567608	-	A / G
GABA	GABAA ( $\alpha$ 2 $\beta$ 2 $\gamma$ )	<i>GABRB3</i>	rs4906902	-	A / G
Glutamate	NMDA	<i>GRIN2B</i>	rs3764028	+	C / A
Glycine	GlyR	<i>GLRA1</i>	rs6579913	-	A / G
		<i>GLRA3</i>	rs3811762	-	T / G
		<i>GLRB</i>	rs145671356	-	C / T
		<i>GLRB</i>	rs151023274	-	C / T

Transmitter	Transporter	Gene	refSNP accession No	Respiratory effect	Major / minor allele
5-HT	SERT	<i>SLC6A4</i>	rs1042173	-	A / C
		<i>SLC6A4</i>	rs3813034	-	A / C
Glutamate	VGLUT1	<i>SLC17A7</i>	rs1043558	-	T / G
GABA	GAT1	<i>SLC6A1</i>	rs2930152	+	G / A
Glycine	GlyT2	<i>SLC6A5</i>	rs1443548	+	G / A

Transmitter	Enzyme (degradation)	Gene	refSNP accession No	Respiratory effect	Major / minor allele
Catecholamines	COMT	<i>COMT</i>	rs4680	+ / -	A / G
Monoamine	MAOA	<i>MAOA</i>	rs6323	+ / -	T / G
		<i>MAOA</i>	rs979605	+ / -	G / A
		<i>MAOB</i>	rs10521432	+ / -	G / A
	MAOB	<i>MAOB</i>	rs6651806	+ / -	A / C
ACh	AChE	<i>ACHE</i>	rs2571598	+ / -	G / A
Various	SULT	<i>SULT1A1</i>	rs1801030	+ / -	A / G
		<i>SULT1A1</i>	rs9282861	+ / -	C / T

Transmitter	Enzyme (synthesis)	Gene	refSNP accession No	Respiratory effect	Major / minor allele
Catecholamines	TH01	<i>TH</i>	rs10770141	+	G / A
DA, 5-HT, NA	DDC	<i>DDC</i>	rs12718541	+	G / A

Tab. 1:

38 Kandidat-Single Nukleotid Polymorphismen (SNPs) in Genen im Zusammenhang mit der Atmungsregulation in der medulla oblongata. ACh, Acetylcholin; 5-HT, 5-Hydroxytryptamin (Serotonin); NA, Noradrenalin; ATP, Adenosin triphosphate; ADP, Adenosin diphosphate; TRH, Thyrotropin releasing hormone; DA, Dopamin; SST, Somatostatin; GABA, Gamma-aminobuttersäure; (+), exzitatorischer Effekt, (-), inhibitorischer Effekt auf die Atmung.

■ Projektleitung: Klintschar, Michael (Prof. Dr. med. univ.), Läger, Katharina (Dr. rer. nat.), Rothämel, Thomas (Dr. med.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH

## Weitere Forschungsprojekte

### Projekt Kinderschutz

■ Projektleitung: Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.), Todt, Melanie (Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Frauen, Familie, Gesundheit und Integration mit Unterstützung der Freundesgesellschaft der MHH e.V.

### Netzwerk ProBeweis

■ Projektleitung: Klintschar, Michael (Prof. Dr. med. univ.) Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.) Germerott, Tanja (Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung

### Retrospektive Analysen von Todesfällen im Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der MHH Schwerpunkt: Iatrogene Todesfälle, Häusliche Gewalt, Verkehrsunfälle und Lungenembolien

■ Projektleitung: Günther, Detlef (Dr. med), Todt, Melanie (Dr. med.), Schroeder, Günter (Dr. rer. biol. hum.), Fieguth, Armin (PD Dr. med.), Wolf-Maras, Roman

### Forensische Andrologie in der Klinischen Rechtsmedizin

■ Projektleitung: Albrecht, Knut (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Ueckert, Stefan (Prof. Dr. med.) Klinik für Urologie und Urologische Onkologie MHH

### IT-gestützte objektivierte Befunderhebung zur mobilen Erfassung der Beeinflussung durch Alkohol und Drogen / Nachweisverfahren zur Bestimmung „Neuer Designerdrogen“ (synthetische Cannabinoide, Piperazine, Cathinone und Amphetaminderivate)

■ Projektleitung: Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.), Dziadosz, Marek; Kooperationspartner: Albrecht, Urs-Vito, (Dr. med.), Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik

### Ermittlung des Wassergehalts parenchymatöser Organe

■ Projektleitung: Hagemeyer, Lars (Dr. med.); Kooperationspartner: Zimmermann, Stefan (Prof. Dr. Ing.) Institut für Grundlagen der Elektrotechnik und Messtechnik, Leibniz Universität Hannover; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

### Originalpublikationen

Albrecht K, Kedia GT, Ückert S, Hagemeyer L, Kuczyk MA, Klintschar M. Induratio Penis Plastica und Vaginale Penetrationsfähigkeit im Kontext der Forensischen Begutachtung. Georgian Med News 2014;(234)(234):89-93

Albrecht UV, von Jan U, Kuebler J, Zoeller C, Lacher M, Muensterer OJ, Ettinger M, Klintschar M, Hagemeyer L. Google Glass for documentation of medical findings: evaluation in forensic medicine. J Med Internet Res 2014;16(2):e53

Dziadosz M, Klintschar M, Teske J. Small molecule adduct formation with the components of the mobile phase as a way to analyse valproic acid in human serum with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2014;959:36-41

Dziadosz Marek, Lessig Rüdiger, Bartels Heidemarie. A way of handling *Taxus baccata* intoxications in forensic laboratories. Egyptian Journal of Forensic Sciences 2014;4(2):50-53

Germerott T, Vogel R, Todt M, Breitmeier D. Todesfälle im Altenheim: Qualität der Leichenschau bei multimorbiden Pflegebedürftigen. Rechtsmedizin 2014;24(5):387-392

Gross S, Immel UD, Klintschar M, Bartel F. Germline genetics of the p53 pathway affect longevity in a gender specific manner. Curr Aging Sci 2014;7(2):91-100

Gunia S, Jain A, Albrecht K, Koch S, Otto W, Denzinger S, Gotz S, Niessl N, Burger M, May M. Diagnostic and prognostic impact of peritumoral stromal remodeling in patients with surgically treated

invasive penile squamous cell cancer. *Hum Pathol* 2014;45(6):1169-1176

Haas C, Hanson E, Banemann R, Bento AM, Berti A, Carracedo A, Courts C, Cock G, Drobnic K, Fleming R, Franchi C, Gomes I, Hadzic G, Harbison SA, Hjort B, Hollard C, Hoff-Olsen P, Keyser C, Kondili A, Maronas O, McCallum N, Miniati P, Morling N, Niederstatter H, Noel F, Parson W, Porto MJ, Roeder AD, Sauer E, Schneider PM, Shanthan G, Sijen T, Syndercombe Court D, Turanska M, van den Berge M, Vennemann M, Vidaki A, Zatkalikova L, Ballantyne J. RNA/DNA co-analysis from human skin and contact traces - results of a sixth collaborative EDNAP exercise. *Forensic Sci Int Genet* 2015;16C:139-147

Laer K, Vennemann M, Rothämel T, Klintschar M. Mitochondrial deoxyribonucleic acid may play a role in a subset of sudden infant death syndrome cases. *Acta Paediatr* 2014;103(7):775-779

Reinecke T, Hagemeier L, Sphelbrink H, Guenther S, Klintschar M, Zimmermann S. Open-ended coaxial probe for the quantification of edema in human brain tissue. *Sens Actuators, B Chem* 2014;204:763-769

Teschner H, Vaske B, Albrecht UV, Meller R, Liodakis E, Wiebking U, Krettek C, Jagodzinski M. Conversion of hemi into reverse shoulder arthroplasty: implant design limitations. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134(12):1683-1689

Todt M, Maciuga A, Debertin AS. „Projekt Kinderschutz“ in Niedersachsen. *Rechtsmedizin* 2014;24(5):399-404

Ückert S, Bannowsky A, Albrecht K, Kuczyk MA. Melanocortin receptor agonists in the treatment of male and female sexual dysfunctions: results from basic research and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23(11):1477-1483

Ückert S, Sonnenberg JE, Albrecht K, Kuczyk MA, Hedlund P. Expression and distribution of the transient receptor potential cationic channel ankyrin 1 (TRPA1) in the human vagina. *Int J Impot Res* 2015;27(1):16-19

Vennemann M, Scott G, Curran L, Bittner F, Tobe SS. Sensitivity and specificity of presumptive tests for blood, saliva and semen. *Forensic Sci Med Pathol* 2014;10(1):69-75

### Übersichtsarbeiten

Todt M, Debertin AS. Schnelle Expertise gibt Gewissheit. *Niedersächsisches Ärzteblatt* 2014;87(10):42-45

Todt M, Maciuga A, Debertin AS. Differenzialdiagnose „sexueller Kindesmissbrauch“. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(1):52-57

### Buchbeiträge, Monografien

Teske J, Albrecht UV. GC in Forensic Toxicology. In: Dettmer-Wilde K, Engewald W [Hrsg.]: *Practical Gas Chromatography: A Comprehensive Reference*. Aufl. 2014 Berlin: Springer Berlin, 2014. S. 767-782

Tröger HD. Medizinrechtliche und forensische Aspekte. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C [Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall* medizinische, organisatorische und technische Herausforderungen jenseits der Individualmedizin; mit 115 Tabellen. Köln: Deutscher Ärzte-Verl., 2014. S. 438-445

### Abstracts

2014 wurden 12 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Bartschat, Svenja (Dr. med.): Indicators for acute hypoxia an immunohistochemical investigation in cerebellar Purkinje-cells.

Hartmann, Elisabeth (Dr. med.): Tod durch körperliche Betätigung eine retrospektive Analyse anhand des Obduktionsguts der Jahrgänge 2000-2009 des Instituts für Rechtsmedizin der MHH.

Vogel, Rebekka (Dr. med.): Todesfälle im Altenheim eine retrospektive Analyse.

### Wissenschaftspreise

Klintschar, Michael (Prof. Dr. Med. univ): Lehrpreis Medizin (Dozentenpreis) der MHH - 2. Platz für das 5. Studienjahr.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Klintschar, Michael (Prof. Dr. med.): Schatzmeister der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin Wissenschaftlicher Beirat Rechtsmedizin.

Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.): Mitglied in der Deutschen Gesellschaft gegen Kindesmisshandlung und -vernachlässigung Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft „Forensisch-pädiatrische Diagnostik“ Mitglied des Leitungsgremiums der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Rechtsmedizin“.

Rothämel, Thomas (Dr. med): Mitglied der Spurenkommission der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin.

Teske, Jörg (Dr. rer.nat. Dipl. Chem.): Mitglied des Arbeitskreises Alkoholkonsum und Nachtrunk der GTFCh Mitglied des Arbeitskreises Extraktion der GTFCh.

Todt, Melanie (Dr. med.): Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Kinderschutz in der Medizin (AG KIM) Mitglied der Arbeitsgemeinschaft "Klinische Rechtsmedizin".

Germerott, Tanja (PD Dr. med.): Gründungsmitglied der International Society of Forensic Radiology and Imaging (ISFRI).

Hagemeier, Lars (Dr. med.): Mitglied der Arbeitsgemeinschaft für forensische Altersdiagnostik.

## 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

■ Keywords: Arbeits- und umweltmedizinische Toxikologie, Biomonitoring- und Luftmessverfahren,

## Forschungsprofil

Das Institut für Arbeitsmedizin befasst sich mit aktuellen Themen der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie, insbesondere mit der Entwicklung und Anwendung von Biomonitoring- und Luftmessverfahren zur Etablierung bzw. Überwachung arbeitsmedizinischer Grenzwerte. Besondere Schwerpunkte sind die Bestimmung organischer Verbindungen, wie z. B. organophosphatbasierte Flammschutzmittel und Weichmacher, bromierte Phenole, Aldehyde und weitere organische Verbindungen.

## Forschungsprojekte

### Untersuchungen zur Luftqualität in Verkehrsflugzeugen

#### Einleitung

Gesundheitliche Beeinträchtigungen und als auffällig gekennzeichnete Geruchserlebnisse bei fliegendem Personal sowie Passagieren, deren Ursache häufig im Eintrag von Gefahrstoffen aus dem Bereich der Triebwerke in das Flugzeuginnere gesehen wird, sind sowohl in der wissenschaftlichen Literatur als auch in den allgemeinen Medien beschrieben worden. Einzelne oder auch die Summe zahlreicher Symptome werden unter den Begriffen „Aerotoxisches Syndrom“ oder auch „sick aeroplane syndrom“ zusammengefasst. Es handelt sich hierbei nicht um ein anerkanntes Krankheitsbild. Viele dieser Symptome werden auch bei anderen innenraumassoziierten Beschwerdebildern, wie dem „sick building syndrom“, der „building related illness“ und der „multiple chemical sensitivity“ beschrieben. Allerdings wird im Zusammenhang mit kontaminierter Flugzeugkabinenluft vor allem eine neurotoxische Wirkung vermutet, die auf die Einwirkung bestimmter Organophosphate, vor allem Trikresylphosphate (TKP, engl. TCP), zurückgeführt wird. Bei dieser Substanzgruppe von 10 möglichen Isomeren kommt den ortho-Abkömmlingen eine besondere Bedeutung zu. Die Bildung des Metaboliten o-Tolyl-Saligenin-Phosphat (CBDP) führt nach bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu einer verzögerten Neuropathie (Organophosphate Induces Delayed Neuropathy, kurz OPIDN), wobei die Latenzzeit zwischen Exposition und Wirkungseintritt zwischen mehreren Tagen und Wochen betragen kann. Als weitere Wirkung wird in einer neueren Arbeit die Beeinträchtigung der Glutamat-Signalgebung in mit Tri-ortho-kresylphosphat (ToCP) exponierten Nervenzellen von Mäusen durch in-vitro-Versuche beschrieben.

Neben TCP kann auch Trixylylphosphat (Isomerengemisch) in Turbinenöl vorkommen. Daneben kommen Organophosphate in Hydraulikflüssigkeiten von Flugzeugen und auch in Einrichtungsgegenstände (Flammschutz) zur Anwendung.

Subjektiv sehr unterschiedlich wahrgenommene Gerüche oder visuelle Eindrücke werden häufig mit dem Eintrag gefährlicher Stoffe in die Druckkabine eines Flugzeuges verknüpft. Es ist von sogenannten „fume events“, „smell events“, manchmal konkreter „oil smell events“, die Rede. „Fume events“ werden als Ereignisse beschrieben, bei denen Aerosole in die Kabinenluft gelangen. Es kann sich hierbei um Nebel oder Rauche handeln, deren Ursprung unterschiedlichsten Quellen zugeordnet werden kann. Eine mögliche Quelle ist der Eintrag von Turbinenöl und seinen Inhaltsstoffen sowie Dekompositionsprodukte im Falle thermischer Überbeanspruchung des Öls über das Belüftungssystem in die

Druckkabine. Hierbei steht die Emission von Additiven aus dem Öl, vorrangig von TKP, in die Cockpit- bzw. Kabinenluft im Vordergrund. Zum einen wird von punktuellen Emissionen im Rahmen von technischen Störungen am Triebwerk ausgegangen, zum anderen wird auch ein kontinuierlicher Eintrag vermutet. Daneben sind Einträge weiterer Stoffe, wie z. B. Bestandteile von Enteisungsflüssigkeiten, möglich. Weiterhin sind andere Eintragspfade von Stoffen, wie z. B. Emissionen aus Interieur, Reinigungsprozessen, Wartungsarbeiten und von Personen (Besatzung und Passagiere) sowie die Außenluft zu berücksichtigen.

Im Rahmen einer aktuellen Feldstudie wird die Luftqualität auf Langstrecken und Kurz-Mittelstrecken mit einem umfassenden Parameterspektrum untersucht. Dabei werden durch die Untersuchung verschiedener Flugphasen auch die o. g. „smell-events“ erfasst und chemisch charakterisiert.

An die 200 Einzelkomponenten werden mit drei modernen Verfahren quantifiziert:

- Thermodesorption gekoppelt mit Gaschromatographie und Massenspektrometrie (TD-GC-MS)
- Isotopenverdünnungsanalyse-GC-MS
- Hochdruckflüssigchromatographie-UV/VIS-Spektroskopie (HPLC-UV/VIS)

Die Gruppe der analysierten Organophosphate (OPC) beinhaltet neben dem Triebwerksadditiv TCP weitere Komponenten, die anderen Emissionsquellen entstammen können. Die anschließende Tabelle 1 gibt zusammen mit Angaben zu Nachweisgrenzen (engl. limit of detection, LOD) hierzu einen Überblick.



Determination of Detection limits (LOD) according to DIN 32654, calcu- lated with B.E.N. Version 2.03	Komponente	CAS-Nr.	acronym	ng/sample	60 L		240 L		500 L	
					final sample volume	final sample volume	final sample volume	final sample volume	final sample volume	final sample volume
1	Tri- <i>i</i> -butyl phosphate	126-71-6	T-i-BP	0,4	7	2	2	2	0,8	0,8
2	Tri- <i>n</i> -butyl phosphate	126-73-8	TBP	0,2	3	1	1	1	0,4	0,4
3	Tri(chloro-ethyl) phosphate	115-96-8	TCEP	0,3	5	1	1	1	0,6	0,6
4	Tri(chloro-isopropyl) phosphate	13674-84-5	TCPP	0,3	5	1	1	1	0,6	0,6
5	Tri(1,3-dichloro-isopropyl) phosphate	13674-87-8	TDGPP	0,4	7	2	2	2	0,8	0,8
6	Triphenyl phosphate	115-86-6	TPP	0,2	3	1	1	1	0,4	0,4
7	Tri(butoxy-ethyl) phosphate	78-51-3	TBEp	0,8	13	3	3	3	1,6	1,6
8	Diphenyl-2-ethylhexyl phosphate	1241-94-7	DPEHP	0,2	3	1	1	1	0,4	0,4
9	Tri(ethyl-hexyl) phosphate	78-42-2	TEHP	0,4	7	2	2	2	0,8	0,8
10	Tri- <i>o</i> -cresyl phosphate	78-30-8	T-o-CP	0,3	5	1	1	1	0,6	0,6
11	Tri- <i>omp</i> -cresyl phosphate1		T-omp-CP	0,3	5	1	1	1	0,6	0,6
12	Tri- <i>oom</i> -cresyl phosphate1		T-oom-CP	0,3	5	1	1	1	0,6	0,6
13	Tri- <i>oop/omm</i> -cresyl phosphate1		T-oop/omm-CP	0,6	10	3	3	3	1,2	1,2
14	Tri- <i>opp</i> -cresyl phosphate1		T-opp-CP	0,3	5	1	1	1	0,6	0,6
15	Tri- <i>in</i> -cresyl phosphate2	563-04-2	T-in-CP	0,1	2	0,4	0,4	0,4	0,2	0,2
16	Tri- <i>mpp</i> -cresyl phosphate2		T-mpp-CP	0,2	3	1	1	1	0,4	0,4
17	Tri- <i>mpp</i> -cresyl phosphate2		T-mpp-CP	0,2	3	1	1	1	0,4	0,4
18	Tri- <i>p</i> -cresyl phosphate2	78-32-0	T-p-CP	0,1	2	0,4	0,4	0,4	0,2	0,2
19	Trixylyl phosphate3	25155-23-1	TXP	0,5	8	2	2	2	1	1
1	Mono- and Diortho-TCPs calculated with the response of ToCP									
2	Singe isomers calculated by constant percental distribution of m/p-TCP-standard-mixture									
3	TXP is a common compound in engine oil, e.g. Mobil Jet Oil II, it is a mixture of many isomers									

Abb. 1: Tabelle 1

Die Daten der Tabelle 1 verdeutlichen, dass eine sensitive Analytik im Sub-mikrogramm bis Nanogrammereich pro m<sup>3</sup> Luft vorgehalten wird. Hiermit können aktuell gültige arbeitsmedizinische Grenz- und/oder innenraum-hygienische Richtwerte, die, je nach Stoff/Stoffgruppe, im Bereich von 5 µg/m<sup>3</sup> bis 50 mg/m<sup>3</sup> liegen, sicher überprüft werden. Darüber hinaus bietet die hier angewandte Technik die Möglichkeit, isomerenspezifische Analysen durchzuführen, was für die spätere Beurteilung der Daten von großer Bedeutung ist.

Neben den Organophosphaten werden flüchtige organische Verbindungen (volatile organic compounds, VOC) mittels Thermodesorptions-GC-MS nach Anreicherung der Luft auf Tenax TA gemäß DIN/EN 16000-6 und in einem weiteren Verfahren (HPLC-UV/VIS) Aldehyde (Carbonlyverbindungen) nach Anreicherung an DNPH-Silicagel gemäß DIN/EN 16000-3 quantitativ bestimmt. Die hierbei erfassten Stoffe geben zum einen Auskunft zur Luftqualität im Allgemeinen und lassen zum anderen gegebenenfalls Rückschlüsse auf bestimmte Emissionspfade zu. Da einige der hier erfassbaren Stoffe auch Indikatoren für thermische Überbeanspruchung von Betriebsmitteln sind, können Hinweise auf unterschiedliche Emissionsquellen erhalten werden.

Darüber hinaus wird eine GC-MS-Suchanalytik betrieben, um bisher nicht erkannte Stoffe zu identifizieren (non target screening).

Die kontinuierliche Aufzeichnung zahlreicher, weiterer Parameter soll zusätzlich Aufschluss über Veränderungen der Luftzusammensetzung in allen Phasen eines Fluges sowie der Bewegungen des Flugzeugs am Boden geben:

- Photoionisationsdetektor (PID): zeigt flüchtige Stoffe als Summenparameter
- IR-Detektor zur Aufzeichnung des Kohlendioxidprofils
- Elektrochemische Messzellen zur Bestimmung von Kohlenmonoxid und Ozon
- Aerosolspektrometer zur Überwachung des Staubgehaltes
- Temperatur-, Feuchte- und Drucksensoren dokumentieren wichtige physikalische Parameter, die zur Interpretation der Analysedaten von Bedeutung sind.

Chemische Analysen von Betriebsmitteln und Bauteilen aus Flugzeugen ergänzen die Luftanalytik, um weitere Hinweise auf möglicherweise relevante Gefahrstoffe zu erhalten und um weitere Interpretationshilfen für die Luftdaten zu generieren.

So wurden beispielsweise die an Flugzeugen verwendeten Enteisungsmittel mittels Kernresonanzspektroskopie (NMR) umfassend auf deren Inhaltsstoffe untersucht, um Kenntnisse über diese Produkte zu erhalten, die über die Informationstiefe von technischen Datenblättern und Sicherheitsdatenblättern hinausgehen.

Die Auswertung der Daten soll Aufschluss darüber geben,

- ob Geruchswahrnehmungen mit der Anwesenheit bestimmter chemischer Substanzen korrelieren,
- Konzentrationen an Chemikalien in der Kabinenluft auftreten, die verglichen mit Grenz- und/oder Richtwerten bestimmte Maßnahmen zur Reduzierung erfordern,
- welchen Quellen bestimmte Emissionen zugeordnet werden können
- und ob „smell events“ prinzipiell als ein Indikator für den Eintrag gefährlicher Stoffe aus den Triebwerken in die Kabine angesehen werden können.

Die beschriebenen Untersuchungen dauern noch an. Als Zwischenbilanz ist bisher zu erkennen, dass bezugnehmend auf vorhandene Grenz- und/oder Richtwertsysteme zur Beurteilung der Luft am Arbeitsplatz oder in Innenräumen keine auffälligen Belastungen ermittelt wurden. Die chemische Charakterisierung von dokumentierten Geruchsereignissen während durchgeführter Passagierflüge gab bislang keine Hinweise auf thermisch überbeanspruchte Turbinenöle, so dass auch andere Ereignisse für die berichteten Geruchsepisoden in Betracht gezogen werden müssen.

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Kooperationspartner: Nieder sächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA), Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM); Förderung: Drittmittel der Industrie

## Weitere Forschungsprojekte

### Entwicklung von Analysemethoden zur Bestimmung von bromierten Phenolen in der Luft am Arbeitsplatz

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof.Dr.med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang

### Entwicklung von Analysemethoden zur Bestimmung von Trichloressigsäure in der Luft am Arbeitsplatz

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof.Dr.med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang

#### Originalpublikationen

Breuer D, Sagunski H, Ball M, Hebisch R, von Hahn N, Lahrz T, Nitz G, Pannwitz KH, Rosenberger W. Ermittlung und Beurteilung chemischer Verunreinigungen der Luft von Innenraumarbeitsplätzen (ohne Tätigkeit mit Gefahrstoffen). Bundesgesundheitsbl 2014;57(8):1002-1018

Breuer D, Sagunski H, Ball M, Hebisch R, von Hahn N, Lahrz T, Nitz G, Pannwitz KH, Rosenberger W, Schwabe R. Empfehlungen zur Ermittlung und Beurteilung chemischer Verunreinigungen der Luft von Innenraumarbeitsplätzen. Gefahrstoffe, Reinhaltung der Luft 2014;74(9):354-360

Rosenberger W, Wrbitzky R, Elend M, Schuchardt S. Untersuchungen zur Emission organischer Verbindungen in der Kabinenluft nach dem Enteisen von Verkehrsflugzeuge. Gefahrstoffe, Reinhaltung der Luft 2014;74(11-12):467-475

#### Buchbeiträge, Monografien

Rosenberger W, Krämer W. Diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) [Air monitoring methods, 2013]. In: The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014.

#### Abstracts

2014 wurden 8 Abstracts publiziert.

#### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Rosenberger, Wolfgang: Gast im Arbeitskreis "Luftanalysen" der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG); Mitarbeiter im DIN-Normungsausschuss Luft- und Raumfahrt (NL) NA 131-09-06 AA "Kabinenumgebung - ICE (ideal cabin environment)".

## Institut für Pharmako- und Toxikogenomikforschung

### ■ Direktor: Prof. Dr. Jürgen Borlak

Tel.: 0511/532-7250 • E-Mail: Borlak.Juergen@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/208.html](http://www.mh-hannover.de/208.html)

■ Keywords: Pharmakologie, Toxikologie, Genomik, Proteomik, Pharmakogenetik, Biomarker für Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten, arzneimittel-induzierte Leberschäden, Leberkrebs, Lungenkrebs, Translationsforschung

### Forschungsprofil

Die Arbeitsgruppe ist für pharmakologische und toxikologische Untersuchungen international ausgewiesen, ihre Forschungsansätze umfassen ein breites Spektrum an Technologien der funktionellen Genetik/Genomik, Proteomik, Bioinformatik und Epigenetik. Zur Findung neuer experimenteller Therapien werden transgene Mausmodelle des hepatozellulären Karzinoms sowie Adenokarzinomen der Lunge mittels genomischer Plattformtechnologien untersucht und durch funktionelle Untersuchungen komplementiert. Darüber hinaus befasst sich die Arbeitsgruppe mit der umfassenden Aufklärung unerwünschter Nebenwirkungen von Arzneimitteln und hat langjährige Erfahrung in der Findung genetischer Polymorphien, wie sie insbesondere für die praktische Arzneimitteltherapie und die Charakterisierung experimenteller Arzneistoffe von Bedeutung sind. Für die Identifizierung von Biomarkern für die Sicherheit und zur Überwachung der Wirksamkeit von Medikamenten werden differentiell exprimierte Proteine gesucht und für ihren Nutzen in der Diagnostik und dem therapeutischen Monitoring evaluiert. Hierzu werden zahlreiche Proteomkartierungen mittels 2DE MALDI-TOF sowie ESI-MS/MS durchgeführt. Um Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen und therapeutischen Zielproteinen sichtbar zu machen, werden neue Verfahren der molekularen Bildgebung eingesetzt.

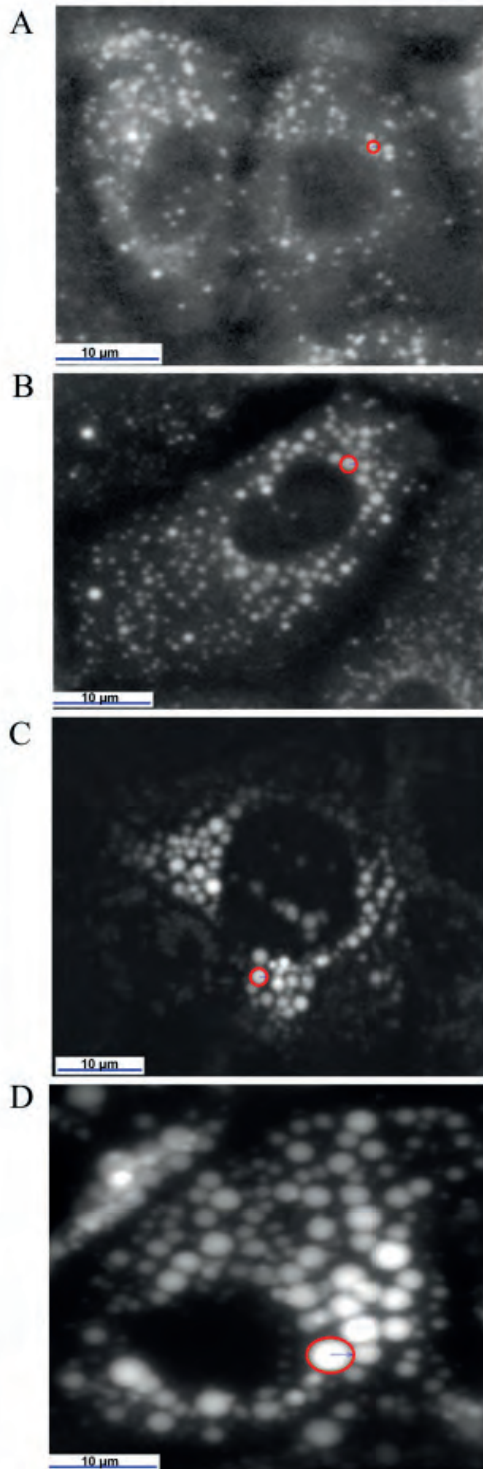
### Forschungsprojekte

#### **Molekulare Ursachen der Entstehung einer Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung**

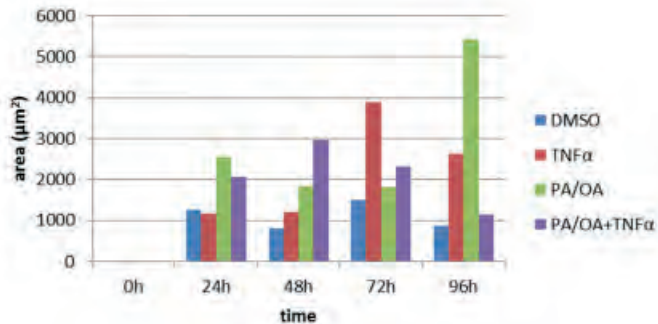
Bedingt durch Überernährung sowie diverse Lifestyle-Faktoren entwickelt sich die Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) zu einer Volkskrankheit mit einer Prävalenz von etwa 15-30% in der Normalbevölkerung. Unter einer NAFLD werden sowohl benigne Verlaufsformen (einfache Steatose ohne Entzündung und Architekturveränderungen der Leber) als auch die Steatohepatitis (NASH) mit entzündlichen Reaktionen, Leberzellschäden und Fibrose subsummiert. Diverse Studien belegen das bis zu 20% der NAFLD Patienten eine NASH entwickeln; hiervon etwa 10% mit höherem Fibrosegrad und hohem Risiko für eine Zirrhose sowie ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). In einer im Jahr 2014 publizierten Übersichtsarbeit wurden die Pathomechanismen in der Entstehung der hepatischen Steatose zusammengefasst und die Bedeutung der Kommunikation residenter Zellen im Sinusoid (Makrophagen, Leukozyten, Endothel, Sternzellen, ...) beschrieben. Die Entschlüsselung molekularer Vorgänge in der Fettlebererkrankung ermöglicht die Entwicklung Mechanismen-basierter Therapien.

Im Rahmen des BMBF geförderten Kompetenznetzwerks „Virtuelle Leber“ werden am Institut für Pharmako- und Toxikogenomikforschung genomweite Untersuchungen in der NAFLD durchgeführt. Das Ziel der Forschungsvorhaben ist, ein besseres Verständnis der molekularen Ursachen in der Entstehung und Progression der Fettlebererkrankung sowie neue Therapieansätze zu entwickeln. Darüber hinaus wird für eine verbesserte Diagnostik gezielt nach Serum-Biomarkern (miRNA und krankheitsassoziierte Proteine) in experimentellen Modellen gesucht, welche im Rahmen klinischer Untersuchungen validiert werden.

Anhand genomweiter Transkriptom-, miRNA- und Proteomanalysen konnten molekulare Vorgänge in der Verfettung von Hepatozyten in humanen Zellkulturen, Leberbiopsien und in diversen Tiermodellen verfolgt werden, die wichtige Hinweise für die Entstehung der Fettleber geben. Mittels Lebendzell-, Fluoreszenz- sowie konfokaler Mikroskopie in diversen humanen Hepatoma-Zelllinien und Kulturen primärer Hepatozyten wurde die Bildung von Lipidtröpfchen nach Simulation einer Steatose (Behandlung von Hepatozyten mit Fettsäuren) bzw. einer Steatohepatitis (Behandlung von Hepatozyten mit Fettsäuren und dem Zytokin TNFalpha) untersucht. Es wurden krankheitsassoziierte Proteine verifiziert und die hierfür kodierenden Gene quantitativ durch qRT-PCR und Western Immunoblotting erfasst. Zudem wurde die zeitabhängige Ballonierung der Hepatozyten unter steatotischen Bedingungen mit Hilfe der Immunfluoreszenz-Phasenkontrast-Mikroskopie in der Lebendzellbildung quantitativ erfasst, die eine *in vitro* Prüfung von experimentellen Arzneistoffen in der Behandlung der NAFLD ermöglicht.

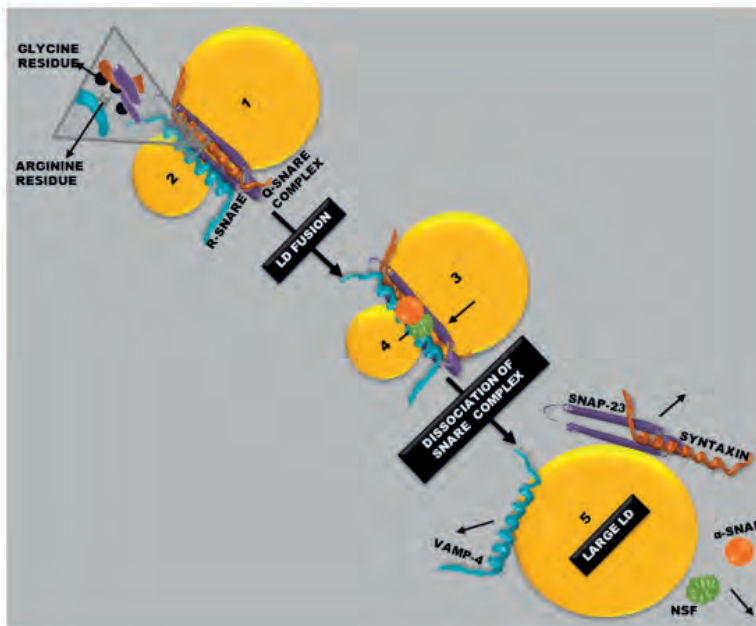


**Abb. 1:** Phasenkontrast-Mikroskopie von mit Fettsäuren behandelten PLC/PRF/5 humanen Hepatoma-Zellen. Es kann die zeitabhängige Verfettung nach 1,3,6,24 stündiger Behandlung beobachtet werden.



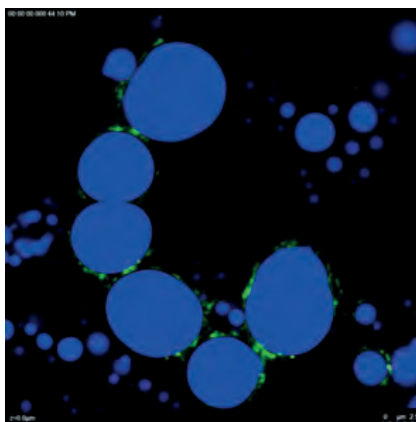
**Abb. 2:** Ballonierung der humanen Hepatoma-Zelllinie HuH7 nach Behandlung mit Fettsäuren zur Induktion einer Steatose sowie Fettsäuren & TNF $\alpha$ .

Die an der Fusion von Lipidtröpfchen beteiligten Proteine sind Gegenstand intensiver Forschung und von großer Bedeutung für ein Verständnis der makrovesikulären Steatose, welche als wichtiger Schritt in der Entstehung der entzündlichen Fettleber angesehen wird. Deshalb werden die am Stoffwechsel und der Fusion der Lipidtröpfchen beteiligten Proteine mit fluoreszierenden Molekülen markiert und in der Immunfluoreszenz-Phasenkontrast-Mikroskopie unter Bedingungen der Lebendzell-Bildgebung visualisiert. Intrazelluläre Lipidtröpfchen werden mit dem Farbstoff MDP (Monodansylpentane) markiert während Proteine, welche sich an der Monolayer der Lipidtröpfchenmembrane befinden, durch die Farbstoffe AlexaTxRed und FITC sichtbar werden. Die unterschiedlichen Farbstoffe ermöglichen auch das Imaging von Protein-Protein-Wechselwirkungen in verfetteten Hepatozyten.



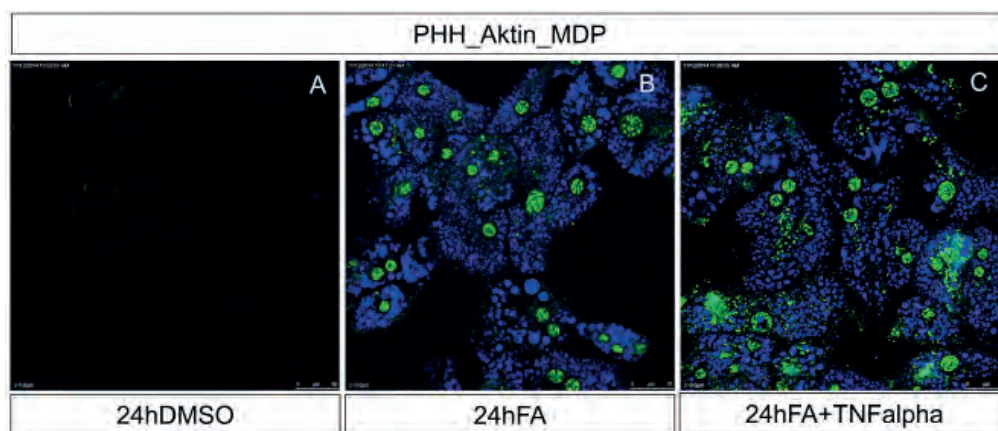
**Abb. 3:** Schema der LD-Fusion (aus: Sahini N und Borlak J. Recent insights into the molecular pathophysiology of lipid droplet formation in hepatocytes. Prog Lipid Res. 2014;54:86-112.)

Insgesamt wurden 23 aus der Forschung identifizierte Proteine mittels der Phasenkontrast-Immunfluoreszenz und der konfokalen Mikroskopie in Ko-Lokalisierungsstudien detailliert untersucht. In der konfokalen Mikroskopie wurden Proteine visualisiert, die nach einer Behandlung von Hepatozyten mit Fettsäuren sowie TNFalpha zur Entstehung des Lipidtröpfchen (LD) beitragen und direkt an deren Monolayer binden. Neben Perilipin 2 (Plin2), einem LD-Markerprotein, wurde die Expression, Lokalisation und Ko-Detektion unterschiedlicher, an der Pathogenese der NAFLD beteiligter Kandidaten-Proteine untersucht. Deren Regulation ermöglicht die Entwicklung neuer Konzepte in der Behandlung der NAFLD. So wurde in der Bildgebung und durch Western Immunoblotting eine Änderung im Expressionsprofil von Plin2 einschließlich einer transkriptionellen Aktivierung des kodierenden Gens als Folge einer Fettsäuren-Behandlung beobachtet. Eine koordinierte Antwort für das Plin2 konnte belegt werden; daher findet dieser wichtige Vertreter der Perilipine Beachtung als Therapietarget.



**Abb. 4:** Detektion des GFP markierten Plin2 Proteins (grün) mittels konfokaler Lasermikroskopie. Die menschliche Hepatoma-Zelllinie Huh7 wurden mit Fettsäuren behandelt; die Lipidtröpfchen wurden mit dem Farbstoff MDP gefärbt (blau).

Die Plin2-Expression nimmt mit dem Grad der Verfettung der Hepatozyten zu; hiermit verbunden wird eine Glukoseintoleranz und Ceramidakkumulation beobachtet. Eine Ko-Lokalisation des Perilipin 2 mit der Monolayer der LD-Tröpfchen wurde in der Lebendzell-Bildgebung mittels konfokaler Mikroskopie in Kulturen humaner Hepatozyten und Hepatoma-Zelllinien HepG2 und Huh7 nachgewiesen. Darüber hinaus wird das Zytoskelett durch eine Verfettung der Hepatozyten stark beeinflusst (Sahini und Borlak, 2014). In verfetteten Hepatozyten konnten durch Proteomkartierungen die Strukturproteine Dystonin und Aktin als reguliert identifiziert werden. Daher wurden Phasenkontrast-Immunfluoreszenz Untersuchungen in Zellkulturen nach Behandlung mit Fettsäuren und TNFalpha durchgeführt; die Repression von Dystonin wurde auch im Western Immunoblotting und der konfokalen Lasermikroskopie in Hepatozytenkulturen beobachtet. Weiterhin wurden Lipidtröpfchen-assoziierte Protein-Protein-Wechselwirkungen mit dem Zytoskelett unter den Bedingungen einer Ballonierung untersucht, womit eine Regulation des Strukturproteins Aktin, welches eine Schlüsselrolle in der zytoskeletalen Dynamik und den damit verbundenen Signalwegen (Fokale Adhäsionskinasen etc.) einnimmt, belegt wird. Aktin wurde in Proteomkartierungen in verfetteten Hepatozyten als induziert vorgefunden. Weitere Untersuchungen der Proteinexpression erfolgten mit Hilfe von Fluoreszenzmikroskopie, 3D-Bildanalyse, Western Blotting und qRT-PCR.



**Abb. 5:** Nachweis des GFP markierten Aktin Proteins (grün) mittels konfokaler Lasermikroskopie. Kulturen primärer humaner Hepatozyten wurden mit Fettsäuren sowie Fettsäuren und TNFalpha behandelt; die Lipidtröpfchen wurden mit dem Farbstoff MDP gefärbt (blau).

Neben der ernährungsbedingten Entstehung einer Fettleber werden diverse Medikamente verdächtig, eine Steatose zu induzieren. Basierend auf genomweiten Untersuchungen wurden die Wirkungen von 24 Medikamenten (davon 17, welche eine Steatose und 7, die eine Phospholipidose induzieren) im Rattenmodell erforscht. Die daraus resultierende dosis- sowie zeitabhängige Regulation führte zu der Identifizierung einer „molekularen Signatur“ differentiell exprimierter und am Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel beteiligter Gene, welche robuste Vorhersagen bezüglich eines Risikos einer arzneimittelinduzierten Fettleber in tierexperimentellen Untersuchungen ermöglicht.

Eine Gensignatur für die arzneimittel-induzierte hepatische Steatose (DIS) konnte auch in Untersuchungen mit Leberzellkulturen der Ratte identifiziert werden; dies eröffnet die Möglichkeit, experimentelle Arzneistoffe bereits in der frühen Phase der Entwicklung kostengünstig auf das Risiko einer DIS zu prüfen. Weiterhin ermöglicht die genommedizinische Forschung die Entwicklung individualisierter Therapien.

Gegenwärtig werden mittels genomweiter Analysen die unterschiedlichen molekularen Vorgänge in der blassen Steatose und der NASH untersucht. Die Ergebnisse liefern wichtige Hinweise für die Progression der Fettlebererkrankung. Trotz der beobachteten individuellen Variabilität unter den 22 untersuchten Patienten wurden 22 Gene/Proteine aus den biologischen Prozessen Inflammation, Lipidtransport/Lipogenese sowie Glukoneogenese /Glykolyse als typisch induziert vorgefunden. Deren Regulation eröffnet neue Wege für mechanistische Ansätze in der Therapie der NAFLD.

Hiermit verbunden ist die Identifizierung von diagnostischen Markern zur Risikoabschätzung eines Fettleberassoziierten hepatozellulären Karzinoms (HCC). Allgemein wird eine chronische Entzündung mit Architekturveränderungen der Leber (Leberzirrhose) für das Entstehen eines HCCs vorausgesetzt. Demgegenüber stehen Beobachtungen, dass das HCC nicht ausnahmslos aus einer Leberzirrhose entsteht, sondern auch direkt aus einer Fettleber entstehen kann. Studien zeigen, dass die durch die Lipotoxizität bedingte metabolische Dysfunktion sowie eine Aktivierung inflammatorischer Signalwege (u.a. TNFalpha, IL6, IL8) die Entwicklung eines HCCs aus einer Steatose begünstigt. Aufgrund fehlender sensitiver, nicht-invasiver diagnostischer Tests und begründet durch einen klinisch asymptomatischen Verlauf, werden Patienten mit einer Fettleber und hohem Risiko für ein HCC nicht rechtzeitig erkannt. Ziel unserer Forschung ist deshalb, durch Simulation einer Steatose (Behandlung von Hepatozyten mit Fettsäuren) bzw. einer Steatohepatitis (Behandlung von Hepatozyten mit Fettsäuren und dem Zytokin TNFalpha) Signalwege, die zu einer Aktivierung von Tumorstammzellen führen zu identifizieren. Es wurden deshalb die Krebs-Stammzellfraktion (side-cell population (SP)) der behandelten Hepatozyten durch Markierung und durchflusszytometrischen Methoden isoliert und hinsichtlich deren



Tyrosinkinase-Aktivität analysiert. Die Untersuchungen belegen eine selektive Aktivierung bestimmter Tyrosinkinasen, die mit Hilfe von Kinase-Inhibitoren spezifisch gehemmt werden, wodurch eine Tumorstammzell-Aktivierung verhindert wird. Darüber hinaus konnten regulierte miRNAs identifiziert werden, die an der Aktivierung der Tumorstammzellen beteiligt sind. Diese werden zukünftig hinsichtlich ihres prognostischen Wertes als diagnostischer Marker im Serum von Patienten mit gesicherter Diagnose (Fettleber, NASH, Zirrhose, HCC) validiert. Es besteht die Hoffnung, dass mit diesen Markern Patienten mit einer Fettleber (z.B. T2DM-Patienten) und erhöhtem Risiko für eine spontane Entwicklung eines HCCs identifiziert werden können, um sie in frühen Stadien ihrer Erkrankung behandeln zu können. Die Findung neuer Therapietargets ermöglicht die Entwicklung neuer Konzepte in der Behandlung der NAFLD.

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Kompetenznetzwerk 'Virtuelle Leber'; Förderung: BMBF

## Weitere Forschungsprojekte

### New oral nanomedicines: Transporting therapeutic macromolecules across the intestinal barrier (TRANS-INT)

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Alonso, Maria José (Prof.), University of Santiago de Compostela (Spanien), Institute of Biomedical Research; Förderung: EU

### Novel biomarkers and therapeutic targets for cancer stem cell identification and eradication (HANKIT)

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Yoon, Seokjoo (Dr.) Korea Institute of Toxicology (KIT), Division of Toxicological Research; Förderung: BMBF

### Bioinformatrische Auswertung von Genexpressionsdaten aus experimentellen Microarray-Studien des BfArM / Identifizierung von Biomarkern zur Differenzierung (geno)toxischer Wirkmechanismen

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Froetschl, Roland (Dr.), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt (BfArM), Genetic and Reproductive Toxicology; Förderung: BfArM

### Serum-Biomarker zur Vorhersage von Leberschäden in der Schmerztherapie mit Flupirtin

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Teva GmbH, Medical Affairs; Förderung: Investigator Sponsored Trial der TEVA GmbH

### Molekular-toxikologische Untersuchungen zur Kardiotoxizität eines neuen Antibiotikums

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Förderung: Wirtschaft

#### Originalpublikationen

Borlak J, Chougule A, Singh PK. How useful are clinical liver function tests in in vitro human hepatotoxicity assays? *Toxicol In Vitro* 2014;28(5):784-795

Chen M, Bisgin H, Tong L, Hong H, Fang H, Borlak J, Tong W. Toward predictive models for drug-induced liver injury in humans: are we there yet? *Biomark Med* 2014;8(2):201-213

Chen M, Tung CW, Shi Q, Guo L, Shi L, Fang H, Borlak J, Tong W. A testing strategy to predict risk for drug-induced liver injury in humans using high-content screen assays and the 'rule-of-two' model. *Arch Toxicol* 2014;88(7):1439-1449

Hansen T, Chougule A, Borlak J. Isolation and cultivation of metabolically competent alveolar epithelial cells from A/J mice. *Toxicol In Vitro* 2014;28(5):812-821

Hewitt PG, Singh PK, Kumar A, Gnewuch C, Liebisch G, Schmitt G, Borlak J. A rat toxicogenomics study with the calcium sensitizer EMD82571 reveals a pleiotropic cause of teratogenicity. *Reprod Toxicol* 2014;47:89-101

Kleine M, Riemer M, Krech T, DeTemple D, Jäger MD, Lehner F, Manns MP, Klempnauer J, Borlak J, Bektas H, Vondran FW. Ex-planted diseased livers - a possible source of metabolic competent primary human hepatocytes. *PLoS One* 2014;9(7):e101386

Liu Z, Borlak J, Tong W. Deciphering miRNA transcription factor feed-forward loops to identify drug repurposing candidates for cystic fibrosis. *Genome Med* 2014;6(12):94

Sahini N, Selvaraj S, Borlak J. Whole genome transcript profiling of drug induced steatosis in rats reveals a gene signature predictive

of outcome. PLoS One 2014;9(12):e114085

Siegmund W, Modess C, Scheuch E, Methling K, Keiser M, Nassif A, Rosskopf D, Bednarski PJ, Borlak J, Terhaag B. Metabolic Activation and Analgesic Effect of Flupirtine in Healthy Subjects, Influence of the Polymorphic Nat2, Ugt1a1 and Gstp1. Br J Clin Pharmacol 2014;DOI: 10.1111/bcp.12522- IF 3,688

### Übersicht

Chen M, Borlak J, Tong W. Predicting idiosyncratic drug-induced liver injury - some recent advances. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2014;8(7):721-723

Sahini N, Borlak J. Recent insights into the molecular pathophysiology of lipid droplet formation in hepatocytes. Prog Lipid Res 2014;54:86-112

Salipalli S, Singh PK, Borlak J. Recent advances in live cell imaging of hepatoma cells. BMC Cell Biol 2014;15:26-2121-15-26

### Bachelor

Albers, Marina (B.Sc.): Validierung von Biomarkerkandidaten der nicht-alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) des Menschen

### Abstracts

2014 wurden keine Abstracts publiziert.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Borlak, Jürgen (Prof.): Forschungs Kooperation im Bereich der Arzneimittelsicherheit mit dem 'National Center for Toxicological Research' der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA; Mitglied im Gremium ESAC, dem Scientific Advisory Committee of the European Union Reference Laboratory for Alternative to Animal Testing (ECVAM).

## 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](http://www.mh-hannover.de/klinpharm.html)

■ Keywords: Autonomes Nervensystem. Klinische Stoffwechselforschung. Arzneimittelsicherheit

## Forschungsprofil

Im Mittelpunkt der Forschungstätigkeit des Institutes stehen die funktionelle Charakterisierung der autonomen kardio-vaskulären Regulation beim Menschen sowie die klinische Stoffwechselforschung, insbesondere des Endocannabinoid-Stoffwechsels und der Stoffwechselwirkung natriuretischer Peptide. Kennzeichnend für den klinisch-pharmakologischen Forschungsansatz werden sämtliche Aspekte umfasst: von der Grundlagenforschung, der Exploration neuer Therapieansätze, bis hin zur Untersuchung zugelassener Medikamente bezüglich ihrer Wirkung auf o.g. Stoffwechselwege und Vorgänge.

## Forschungsprojekte

### **Bedeutung des I(f)-Schrittmacherkanals für die autonome Herzfrequenz und Blutdruckregulation**

Hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated 4 (HCN4) Ionenkanäle sind in der Phase der Hyperpolarisation der Zellmembran aktiv und produzieren den sogenannten "funny" oder Schrittmacherstrom I(f). Dieser Strom bestimmt die Anstiegssteilheit und somit auch die Dauer der diastolischen Depolarisation von Schrittmacherzellen im Sinusknoten und somit die Herzfrequenz. Außerdem besitzt der Kanal eine Bindungsstelle für zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP). Stimulation von beta-Adrenorezeptoren verstärkt die Konduktivität des Kanals über den Anstieg von cAMP. Cholinerge Stimulation vermindert die Konduktivität des Kanals durch eine Abnahme des cAMP. HCN4 Kanäle stellen somit eine gemeinsame Endstrecke für die tonische und die phasische (oszillatorische) autonome Herzfrequenzregulation dar. Die selektive pharmakologische Blockade der I(f) -Kanäle mit Ivabradin bietet die Möglichkeit, die Bedeutung der HCN4 Kanäle für die autonome Kreislaufregulation zu untersuchen. Hinzu kommt, dass die Blockade mit Ivabradin vom Zustand des Kanals abhängt (use-dependence). Die Wirkung ist am stärksten, wenn der Kanal offen ist, also bei hohen Herzfrequenzen. Erste Ergebnisse aus klinischen Studien an Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und mit Herzinsuffizienz liegen vor (Beautiful, Shift und Signify) und Ivabradin wurde bereits in aktuellen Leitlinien kardiologischer Fachgesellschaften zur Therapie bei Herzinsuffizienz empfohlen. Die Ergebnisse aktueller Studien werfen jedoch Fragen auf, insbesondere in Bezug auf die fehlende positive Wirkung bei Patienten mit Angina pectoris und eine mögliche proarrhythmische Wirkung.

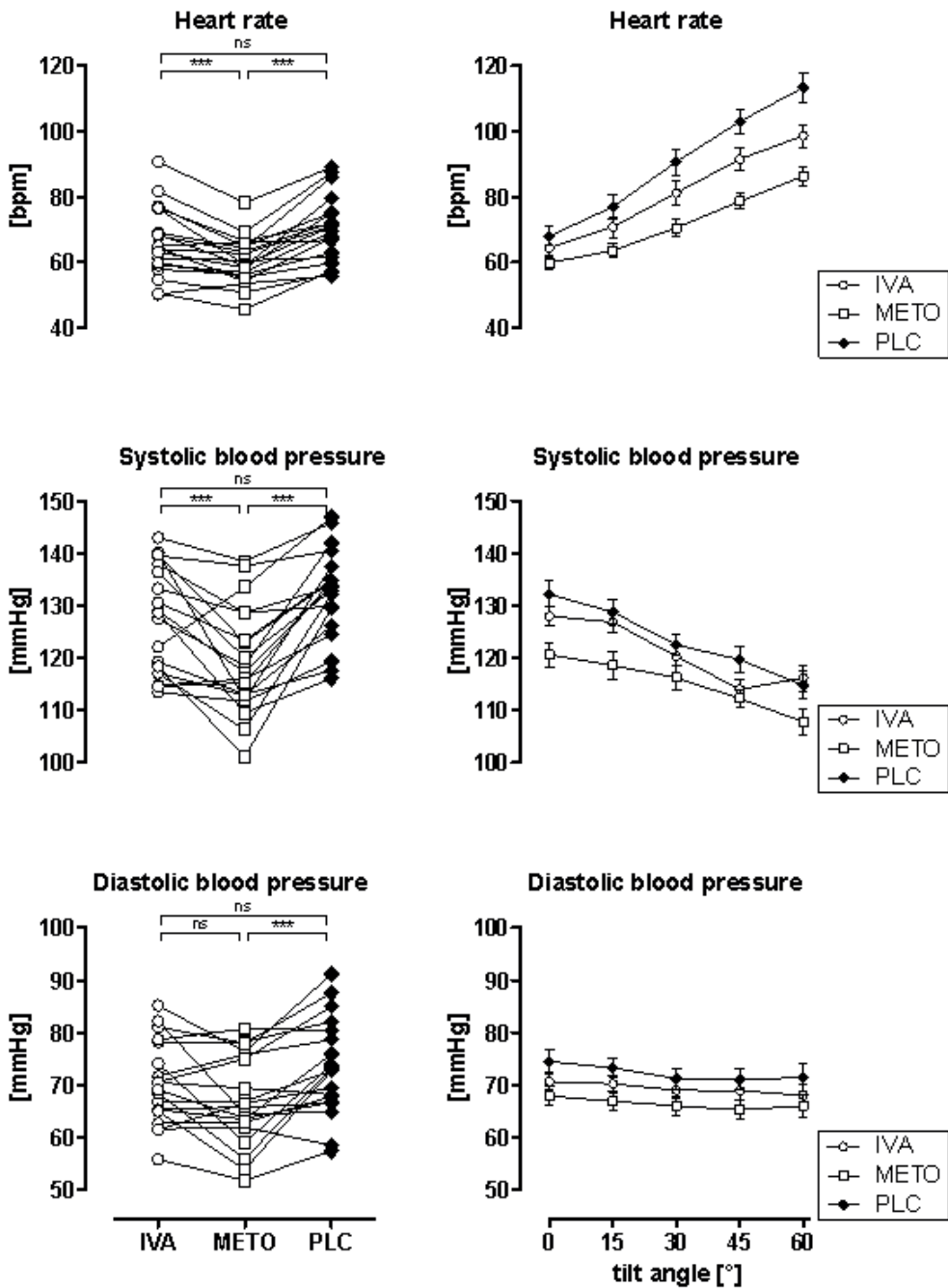
### **Wirkung pharmakologischer Blockade der HCN4 Kanäle an einem humanen Modell für kardiale Sympathikusaktivierung**

Wir testeten die Wirkung der pharmakologischen Blockade der HCN4 Kanäle während graduell erhöhter zentraler sympathischer Aktivität in einer randomisierten, doppel-blinden, cross-over Studie an gesunden Probanden. Die Sympathikusaktivierung wurde in der Studie durch die gleichzeitige Gabe eines selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers (Reboxetin) erzeugt. Um die Sympathikusaktivierung weiter zu erhöhen, erfolgten an den Untersuchungstagen neben der Ruhemessung im Liegen auch Messungen während aktiver Orthostase und während passiver Orthostase und zusätzlicher Anwendung von Unterdruck im Bereich der unteren Körperhälfte (HUT+LBNP). 19 gesunde, junge Männer wurden an drei Untersuchungstagen unter der Einnahme von Reboxetin+Placebo, Reboxetin+Metoprolol

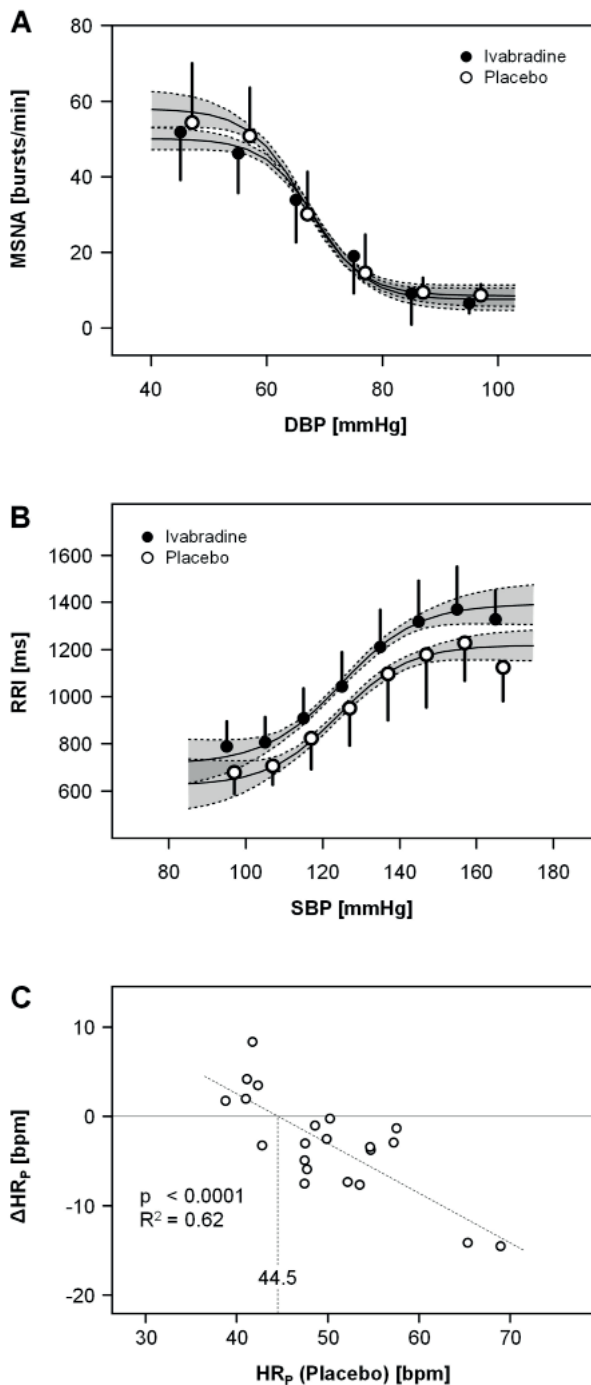
und Reboxetin+Ivabradin getestet. Neben Herzfrequenz (HF), Blutdruck (BD), Schlagvolumen (SV), Herzzeitvolumen (HZV), Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität (HFV, BDV), wurde auch die spontane Baroreflexsensitivität unter den verschiedenen Bedingungen ausgewertet. Die wichtigsten Ergebnisse waren (Abb. 1): Metoprolol und nicht Ivabradin senkt die HF und den BD in Ruhe; Ivabradin reduzierte den HF Anstieg während orthostatischem Stress allerdings weniger ausgeprägt als Metoprolol; SV und HZV waren für eine bestimmte HF geringer unter Metoprolol; Ivabradin hatte keinen Einfluss auf die HFV, BDV und Baroreflexsensitivität im Gegensatz zu Metoprolol. Zusammenfassend reduziert Ivabradin den sympathischen HF-Einfluss auf dem Niveau des Sinusknotens ohne wesentlichen Effekt auf die myokardiale sympathische Aktivierung. In Bezug auf die parasympathische Dysfunktion scheint ein positiver Effekt von Ivabradin nicht vorhanden zu sein. Insbesondere die fehlende Wirkung von Ivabradin auf die oszillatorischen Komponenten der Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität trotz der pharmakologischen Blockade des HCN4 Kanals inklusive der cAMP Bindungsstelle ist etwas überraschend. Ein Wegfall der Modulation der Kanaleigenschaften durch das autonome Nervensystem über diese Bindungsstelle sollte die HFV durch die Atmung oder den Baroreflex beeinträchtigen bzw. vermindern. Das war zumindest bei gesunden Probanden nicht der Fall und wirft die Frage nach einer getrennten Regulation von tonischen und oszillatorischen oder phasischen HF Änderungen auf. Die HCN4 Kanäle scheinen eher für die tonische HF von Bedeutung zu sein.

#### **Bedeutung der HCN4 Schrittmacherkanäle für die Baroreflex vermittelte Herzfrequenz und Blutdruckregulation**

Ein gesunder Baroreflex verhindert Blutdruckschwankungen durch kompensatorische Gegenregulation (negatives feedback). Baroreflex Efferenzen werden über sympathische Nerven zum Herzen, zu den Gefäßen und zur Niere vermittelt sowie über kardiale parasympathische Nerven. Da die I(f) Kanäle eine Zielstruktur der Baroreflex Efferenzen darstellen, könnte ihre pharmakologische Blockade durch Ivabradin den Baroreflex beeinträchtigen bzw. seine dämpfende Wirkung auf Blutdruckschwankungen. Andererseits könnten die in sensorischen Barorezeptor-Neuronen entdeckten HCN4 Kanäle und ihre durch pharmakologische Blockade beschriebene erhöhte Erregbarkeit zu einer verstärkten Baroreflexsensitivität führen. Weiterhin ist unklar, wie sich die Blockade der HCN4 Kanäle auf den Verlauf der vollständigen sympathischen und parasympathischen Baroreflexkurven auswirkt. 21 gesunde junge Männer wurden deshalb in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten (vs. 2x7.5 mg Ivabradin), cross-over Studie untersucht. An den Untersuchungstagen wurden die HF, der BD, SV, HZV und die sympathische Nervenaktivität am Nervus peroneus (MSNA) gemessen. Na-Nitroprussid und Phenylephrin-Hydrochlorid wurden in aufsteigender Dosis infundiert, um die vollständigen Baroreflexkurven zu erfassen. Die HR-BP und MSNA-BP Baroreflexkurven wurden weiterhin dazu genutzt, die individuelle HF auf den mittleren BD an beiden Untersuchungstagen zu normieren. Die wichtigsten Ergebnisse waren (Abb. 2): Ivabradin reduziert die normierte HF in Ruhe von  $65.9 \pm 8.1$  auf  $58.4 \pm 6.2$  Schläge pro Minute ( $p < 0.001$ ); der BD blieb unbeeinflusst; Ivabradin hatte keinen Einfluss auf die sympathische Nervenaktivität (MSNA Burstfrequenz:  $28.4 \pm 7.9$  vs  $26.2 \pm 6.7$  bursts/min,  $p = 0.221$ ; Burstinzidenz:  $46.0 \pm 11.3$  vs  $45.3 \pm 12.1$  bursts/100 Schläge,  $p = 0.575$ ; totale MSNA:  $1.14 \pm 0.45$  vs  $1.26 \pm 0.76$  au/min,  $p = 0.892$ ); die BD Reaktionen auf die vasoaktiven Substanzen waren gleich; die kardiale ( $16.8 \pm 8.4$  vs  $14.8 \pm 6.5$  ms/mmHg,  $p = 0.151$ ) und die sympathische Baroreflexsensitivität ( $-2.74 \pm 1.07$  vs  $-2.53 \pm 0.83$  bursts/min/mmHg,  $p = 0.247$ ) waren nicht verschieden. Ein unerwartetes Ergebnis war, dass Ivabradin die HF auf den höchsten Infusionsstufen von Phenylephrin stärker und nicht weniger senkte als am Placebotag (Abb. 2B), trotz der beschriebenen use-dependence. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass HCN4 Blockade mit Ivabradin die auf den BD normierte HF bei gesunden Probanden senkt ohne wesentlichen Effekt auf die durch den Baroreflex vermittelte Regulation von HF und Nervenaktivität oder auf die Puffereigenschaften des Baroreflexes in Reaktion auf vasoaktive Substanzen. Ivabradin kann jedoch unter gleichzeitiger parasympathischer Aktivierung zu erheblichen Bradykardien führen.



**Abb. 1:** Herzfrequenz (HR) und Blutdruck (BP) an den drei Untersuchungstagen (IVA=Reboxetin+Ivabradin, METO=Reboxetin+Metoprolol, PLC=Reboxetin+Placebo) unter Ruhebedingungen (links) und während der Kipptischuntersuchung (rechts)



**Ausblick**

Unsere Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die HCN4 Kanäle insbesondere die intrinsische Herzfrequenz regulieren. Einen wesentlichen Einfluss auf die oszillatorischen Komponenten der Herzfrequenz- und Blutdruckänderungen konnten wir bei gesunden Probanden und unterschiedlich starker zentraler Sympathikusaktivität nicht nachweisen. Bei zukünftigen Untersuchungen wollen wir diesen Zusammenhängen weiter nachgehen, um die Mechanismen der Regulation der tonischen und phasischen HF besser zu verstehen. Die selektive Blockade der HCN4 Kanäle mit Ivabradin bietet dafür eine ideale Möglichkeit. Von besonderem klinischem Interesse sind Untersuchungen an Patienten mit Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit sowie die klinische Relevanz dieser Mechanismen für die Wirksamkeit einer Therapie individueller Patienten oder spezieller Subgruppen mit erhöhter Ruheherzfrequenz, insbesondere bei Kombination mit spezifischer Beta1-Adrenorezeptorblockade. Eine andere wichtige Fragestellung für die breite klinische Anwendung ist die eventuelle proarrhythmische Wirkung einer HCN4 Blockade und welche Faktoren einen Einfluss darauf haben.

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr. med.), Heußer, Karsten (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Luft, Friedrich C. (Prof. Dr. med.), Charité, Berlin; Sweep, Fred C.G.J. (Prof. Dr. med.), Department of Laboratory Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Netherlands Nijmegen; Diedrich, André (Prof. Dr. med.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, U.S.A; Förderung: DFG

**Abb. 2:** Sympathische (A) und parasympathische Baroreflexkurven (B) nach Gabe von Placebo oder Ivabradin. (C) Korrelation zwischen der minimalen HF unter Phenylephrininfusion und Placebotherapie (x-Achse) und der maximalen HF Abnahme auf der vergleichbaren Infusionsstufe unter Ivabradintherapie (y-Achse).

## Weitere Forschungsprojekte

### **Adipokine production in heart failure and adipocyte lipolysis in cardiac cachexia**

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Jordan, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: SICA-HF Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure, ein europäisch-russisches Kooperationsprogramm ([www.sica-hf.com](http://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. Dr. med.), Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universität Leipzig; Weck, Matthias (PD Dr. med.), Medizinische Klinik III, Weißeritztal-Kliniken GmbH, Freital; Förderung: BMBF (01G1122D)

### **EMPATROPHY - SGLT2 inhibition with empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: Influences on left ventricular mass, function, and cardiac lipid content**

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: CRC Core Facility, Radiologie, Kardiologie, Biometrie, HCTC; Förderung: Wirtschaft (Boehringer Ingelheim)

### **Nicht-invasive Erfassung des Herzzeitvolumens und der Schlagvolumenvariabilität mittels Impedanzkardiographie und Ballistokardiographie während Langzeitschwerelosigkeit**

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Baevsky, Roman M. (Prof. Dr. med.), IBMP, Moskau, Rußland; Diedrich, André (Prof. Dr. med.), Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, U.S.A; Förderung: BMBF Projekt, DLR Projekt 50WB1117

### **3D-Ballistocardiography in Microgravity**

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Migeotte, P-F, Pattyn, N, Neyt, X, Royal Military Academy, Electrical Engineering Dpt., Signal and Image Centre, Brussels, Belgium, Vrij Universiteit Brussel, Dept. of Biological Psychology, Brussels, Belgium; Baevsky, RM, Funtova I, IBMP, Moskau, Rußland; Di Rienzo, M, Meriggi, P, Castiglioni, P, Faini A, Fondazione Don Carlo Gnocchi Onlus, Polo Tecnologico, IRCCS "S.Maria Nascente", Milano, Italy; Ferrigno, G, Pedrocchi, A, Casellat, C, Caiani EG, Politecnico di Milano, Biomedical Engineering Dept., Milano, Italy; Prisk GK, University of California San Diego, Departments of Medicine and Radiology, San Diego, USA; Diedrich, Andre (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

### **Experimentelle Exposition gegenüber Luftschadstoffen und sympathische Nervenaktivität beim Menschen**

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Fraunhofer Institut für Klinische Atemwegsforschung, Koch, Armin (Prof. Dr.), Institut für Biometrie MHH; Förderung: DFG

### **Sympathikusaktivität und Kreislaufreflexe bei Patienten mit intrakorporal implantierten Herzerstärkungssystem**

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schmitto, Jan (PD Dr.) Bara, Christoph (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie MHH

### **Effects of electrical baroreflex stimulation on sympathetic activity and renal hemodynamics**

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin MHH; Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie MHH; Menne, Jan (PD Dr. med.), Schmidt, Bernhard Magnus Wilhelm (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen MHH

### Effects of renal nerve ablation on sympathetic activity and renal hemodynamics

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie MHH, Menne, Jan (PD Dr. med.), Schmidt, Bernhard Magnus Wilhelm (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen MHH

### Daily physical activity at pulse pressure above an individual threshold in patients with continuous flow left ventricular assist devices - a feasibility study

■ Projektleitung: Haufe, Sven (Dr. rer. medic.), Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie MHH; Förderung: IFTx

### Peripheral chemoreflex/arterial baroreflex interaction in patients with electrical carotid sinus stimulation

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie MHH; Menne, Jan (PD Dr. med.), Schmidt, Bernhard Magnus Wilhelm (PD Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen MHH; Förderung: Wirtschaft (Boston Scientific)

### Evaluation einer Maßnahme zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei ambulanten Patienten

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schneider, Nils (Prof. Dr. med.), Klinik für Allgemeinmedizin MHH; Förderung: Wirtschaft (KKH)

### Arzneimitteltherapieinformationssystem ATIS

■ Projektleitung: Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen; Förderung: KVN

### Originalpublikationen

Ahlenstiel-Grunow T, Koch A, Grosshennig A, Frömke C, Sester M, Sester U, Schröder C, Pape L. A multicenter, randomized, open-labeled study to steer immunosuppressive and antiviral therapy by measurement of virus (CMV, ADV, HSV)-specific T cells in addition to determination of trough levels of immunosuppressants in pediatric kidney allograft recipients (IVIST01-trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:324-6215-15-324

Böhmer A, Gambaryan S, Flentje M, Jordan J, Tsikas D. [ureido-N] Citrulline UPLC-MS/MS nitric oxide synthase (NOS) activity assay: Development, validation, and applications to assess NOS uncoupling and human platelets NOS activity. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;965C:173-182

Böhmer A, Gambaryan S, Tsikas D. Human blood platelets lack nitric oxide synthase activity. *Platelets* 2014;1-6

Engeli S, Lehmann AC, Kaminski J, Haas V, Janke J, Zoerner AA, Luft FC, Tsikas D, Jordan J. Influence of dietary fat intake on the endocannabinoid system in lean and obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(5):E70-6

Grünwald V, Keilholz U, Boehm A, Guntinas-Lichius O, Hennemann B, Schmoll HJ, Ivanyi P, Abbas M, Lehmann U, Koch A, Karch A, Zorner A, Gauler TC. TEMHEAD: a single-arm multicentre phase II study of temsirolimus in platinum- and cetuximab refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) of the German SCCHN Group (AIO)dagger. *Ann Oncol* 2014;

Hanff E, Böhmer A, Jordan J, Tsikas D. Stable-isotope dilution LC-MS/MS measurement of nitrite in human plasma after its conversion to S-nitrosoglutathione. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;970:44-52

Kanzelmeyer NK, Pape L, Chobanyan-Jürgens K, Tsikas D, Hartmann H, Fuchs AJ, Vaske B, Das AM, Haubitz M, Jordan J, Lücke T. L-arginine/NO pathway is altered in children with haemolytic-uraemic syndrome (HUS). *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:203512

Kayacelebi AA, Beckmann B, Gutzki FM, Jordan J, Tsikas D. GC-MS and GC-MS/MS measurement of the cardiovascular risk factor homoarginine in biological samples. *Amino Acids* 2014;46(9):2205-2217

Kayacelebi AA, Nguyen TH, Neil C, Horowitz JD, Jordan J, Tsikas D. Homoarginine and 3-nitrotyrosine in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;173(3):546-547

Kayacelebi AA, Pham VV, Willers J, Hahn A, Stichtenoth DO, Jordan J, Tsikas D. Plasma homoarginine (hArg) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with rheumatoid arthritis: is homoarginine a cardiovascular corrective in rheumatoid arthritis, an anti-ADMA? *Int J Cardiol* 2014;176(3):1129-1131

May M, Ahrens J, Menne J, Haller H, Beige J, Eckert S, Jordan J, Engeli S. Limited Acute Influences of Electrical Baroreceptor Activation on Insulin Sensitivity and Glucose Delivery: A Randomized, Double-blind, Cross-over Clinical Study. *Diabetes* 2014;63(8):2833-2837



- May M, Batkai S, Zörner AA, Tsikas D, Jordan J, Engeli S. Clinical evaluation of extracellular ADMA concentrations in human blood and adipose tissue. *Int J Mol Sci* 2014;15(1):1189-1200
- Noack C, Schroeder C, Heusser K, Lipp A. Cardiovascular effects of levodopa in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(8):815-818
- Schindler C, Guenther K, Hermann C, Ferrario CM, Schroeder C, Haufe S, Jordan J, Kirch W. Statin treatment in hypercholesterolemic men does not attenuate angiotensin II-induced vasoconstriction. *PLoS One* 2014;9(9):e103909
- Schneider JY, Pham VV, Frölich JC, Tsikas D. DDAH activity is not associated with oxidative stress in elderly patients with peripheral arterial occlusive disease. *Exp Gerontol* 2014;55:159-160
- Schroeder C, Heusser K, Zoerner AA, Grosshennig A, Wenzel D, May M, Sweep FC, Mehling H, Luft FC, Tank J, Jordan J. Pacemaker current inhibition in experimental human cardiac sympathetic activation: a double-blind, randomized, crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(6):601-607
- Tank J, da Costa-Goncalves AC, Kamer I, Qadri F, Ubhi K, Rockenstein E, Diedrich A, Masliha E, Gross V, Jordan J. Preserved functional autonomic phenotype in adult mice overexpressing moderate levels of human alpha-synuclein in oligodendrocytes. *Physiol Rep* 2014;2(11):DOI: 10.14814/phy2.12209
- Trettin A, Batkai S, Thum T, Jordan J, Tsikas D. Trapping of NAPQI, the intermediate toxic paracetamol metabolite, by aqueous sulfide (S(2-)) and analysis by GC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;963:99-105
- Trettin A, Böhmer A, Suchy MT, Probst I, Staerk U, Stichtenoth DO, Frölich JC, Tsikas D. Effects of paracetamol on NOS, COX, and CYP activity and on oxidative stress in healthy male subjects, rat hepatocytes, and recombinant NOS. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:212576
- Trettin A, Böhmer A, Zoerner AA, Gutzki FM, Jordan J, Tsikas D. GC-MS/MS and LC-MS/MS studies on unlabelled and deuterium-labelled oleic acid (C18:1) reactions with peroxynitrite (ONOO(-)) in buffer and hemolysate support the pM/nM-range of nitro-oleic acids in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;964:172-179
- Trettin A, Modun D, Madunic S, Vukovic J, Radman M, Batkai S, Thum T, Jordan J, Tsikas D. LC-MS/MS and GC-MS/MS measurement of plasma and urine di-paracetamol and 3-nitro-paracetamol: proof-of-concept studies on a novel human model of oxidative stress based on oral paracetamol administration. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;959:71-81
- Tsikas D. Circulating and excretory nitrite and nitrate: Their value as measures of nitric oxide synthesis, bioavailability and activity is inherently limited. *Nitric Oxide* 2015;45C:1-3
- Tsikas D, Batkai S, Mitschke A, Jordan J, Engeli S. Nitro-oleic acid and epoxy-oleic acid are not altered in obesity and type 2 diabetes. *Cardiovasc Res* 2014;102(3):517-518
- Tsikas D, Jordan J, Engeli S. Blood pressure lowering effects of propofol or sevoflurane anesthesia are not due to enhanced nitric oxide formation or bioavailability. *Br J Clin Pharmacol* 2014;DOI: 10.1111/bcp.12568
- Tsikas D, Niemann J, Beckmann B. Response to letter by Tsikas et al. 15-Deoxy-Delta12,14-PGJ2: an interesting but unapproachable pharmacological target? *Int J Cardiol* 2014;177(1):307-309
- Tsikas D, Niemann J, Flentje M, Schwarz A, Tossios P. N-Acetylcysteine (NAC) inhibits renal nitrite and nitrate reabsorption in healthy subjects and in patients undergoing cardiac surgery: risk of nitric oxide (NO) bioavailability loss by NAC? *Int J Cardiol* 2014;177(1):30-33
- Tsikas D, Suchy MT. Protocols for the measurement of the F-isoprostane, 15(S)-8-iso-prostaglandin F, in biological samples by GC-MS or GC-MS/MS coupled with immunoaffinity column chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.12.019
- Vucinovic Z, Duplancic D, Seselja-Perisin A, Kukoc-Modun L, Gunjaca G, Radman M, Vukovic J, Tsikas D, Poljak K, Modun D. Acute application of antioxidants protects against hyperoxia-induced reduction of plasma nitrite concentration. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015;35(1):76-80

### Übersichtsarbeiten

- Engeli S, Jordan J. Blood pressure effects of glucagon-like peptide 1 analogues and sodium glucose transporter 2 inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23(5):468-472
- Inan O, Migeotte PF, Park KS, Etemadi M, Tavakolian K, Casanella R, Zanetti J, Tank J, Funtova I, Prisk K, Di Rienzo M. Ballistocardiography and Seismocardiography: A Review of Recent Advances. *IEEE J Biomed Health Inform* 2014;DOI: 10.1109/JBHI.2014.2361732
- Jordan J, Astrup A, Engeli S, Narkiewicz K, Day WW, Finer N. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *J Hypertens* 2014;32(6):1178-1188
- Koenig T, Duncker D, Hohmann S, Schroeder C, Oswald H, Veltmann C. Clinical evaluation and risk stratification in patients with syncope. *Herz* 2014;39(4):429-436
- Migeotte PF, Lejeune L, Deliere Q, Caiani E, Casellato C, Tank J, Funtova I, Baevsky R, Prisk GK, van de Borne P. Three dimensional Ballistocardiogram and Seismocardiogram: What do they have in common? *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014;2014:6085-6088
- Schlueter N, de Sterke A, Willmes DM, Spranger J, Jordan J, Birkenfeld AL. Metabolic actions of natriuretic peptides and therapeutic potential in the metabolic syndrome. *Pharmacol Ther* 2014;144(1):12-27
- Tsikas D, Zoerner AA. Analysis of eicosanoids by LC-MS/MS and GC-MS/MS: a historical retrospect and a discussion. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;964:79-88

### Abstracts

2014 wurden 32 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Trettin, Arne Jens (Dr. rer. nat.): Entwicklung und Etablierung eines Modells zur Bestimmung des oxidativen/nitrativen Stresses in vivo am Menschen auf der Basis der Nitrierung von oral verabreichtem Paracetamol.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Jordan, Jens (Prof. Dr. med.): Editor Clinical Autonomic Research, Associate Editor Journal of the American Society of Hypertension, Sprecher Arbeitsgemeinschaft Autonomes Nervensystem, European Federation of Autonomic Societies (EFAS), American Autonomic Society, Founding Member and Chair, Working Group on Obesity, European Society of Hypertension. Editorial Board Blood Pressure, American Journal of Physiology Regulatory Fachgutachter für Circulation, Clinical Autonomic Research, American Journal of Physiology, Journal of Autonomic Neurosciences, Hypertension, Diabetes u.a.; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH, Außerordentliches Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.

Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.): Editorial Board International Journal of Clinical Pharmacology. Fachgutachter für Archives of Toxicology, Arthritis Research and Therapy, Clinical Autonomic Research, Clin Pharmacokinet, DMW, Drug Evaluations, DMW,

European J Pharmaceutical Sci, Exp Op Drug Metab Tox, Exp Op Pharmacol, J Exp Anim Sci, Kidney Blood Press Res, Lancet, VASA; Stellvertretender Vorsitzender der Landesethikkommission Niedersachsen. Mitglied der Kommission Pharmakotherapie der DGRh.

Tank, Jens (Prof. Dr. med.): Editorial Board Clinical Autonomic Research. Fachgutachter für Hypertension, Clinical Autonomic Research, American Journal of Physiology, Circulation, Journal of Autonomic Neurosciences, Journal of Hypertension, American Journal of Hypertension, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, Acta Astronautica, Aviation, Space and Environmental Medicine, European Heart Journal, Journal of Applied Physiology u.a.; Stellvertretender Ausschußvorsitzender bei der Landesethikkommission Berlin.

Engeli, Stefan (PD Dr. med. Dipl.-Biol.): Associate Editor Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. Associate Editor Archives of Physiology and Biochemistry Editorial Board Member ObesityFacts, Nutrition & Metabolism in Cardiovascular Disease, Journal of Molecular Medicine, Hypertension. Reviewer: Nutrition & Metabolism in Cardiovascular Disease; Journal of Molecular Medicine; Hypertension; Metabolism; Diabetes, Obesity and Metabolism; European Journal of Clinical Endocrinology; International Journal of Obesity; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH. Vorstandsmitglied der Deutschen Adipositas Gesellschaft. Schriftleiter: ADIPOSITAS.

## Institut für Pharmakologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Roland Seifert

Tel.: 0511/532-2805 • E-Mail: seifert.roland@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/pharmakologie.html](http://www.mh-hannover.de/pharmakologie.html)

■ Keywords: G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, transmembranäre Signaltransduktion, zyklische Nucleotide, Second Messenger

### 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 sowie die zyklischen Nucleotide. Für seine Forschung über die Bedeutung des Histamin H<sub>4</sub>-Rezeptors in der Pathogenese der Colitis ulcerosa erhält Herr Prof. Dr. Detlef Neumann eine DFG-Sachbeihilfe.

In diesem Forschungsbericht werden die zyklischen Pyrimidinnucleotide cCMP und cUMP als Second Messenger ausführlicher dargestellt, weil zu diesem Thema im Jahr 2014 eine große Anzahl von Publikationen erschien. Es besteht eine sehr fruchtbare Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Burkhard Tümmler (Klinik für Pädiatrische Pulmonologie, Allergologie und Neonatologie der MHH), Prof. Dr. Georgios Tsiavaliaris (Institut für Biophysikalische Chemie der MHH), Prof. Dr. Armin Braun (Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin Hannover), Prof. Dr. Volkhard Kaefer (Research Core Unit Metabolomics der MHH), Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner (Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH) sowie Prof. Dr. Erich Schneider (Institut für Pharmakologie der MHH). Im Oktober 2014 führte das Institut für Pharmakologie mit großem Erfolg das 3. Internationale Symposium „cCMP and cUMP as New Second Messengers“ durch.

Die lange Publikationsliste dieses Forschungsberichtes zeigt die hohe wissenschaftliche Produktivität des Instituts für Pharmakologie auf, insbesondere im Bereich der zyklischen Nucleotide und der Histaminrezeptoren. Über Histaminrezeptoren wurden nicht nur zahlreiche Originalarbeiten, sondern auch zahlreiche Übersichtsarbeiten publiziert.

Die hohe internationale wissenschaftliche Anerkennung des Instituts für Pharmakologie zeigt sich auch an Buchprojekten. Für das „Handbook of Experimental Pharmacology“ gibt Roland Seifert einen Band über „Non-Canonical Cyclic Nucleotides“ heraus, und gemeinsam mit Prof. Dr. Yuichi Hattori (Universität Toyama, Japan) einen Band über „Histamine and Histamine Receptors in Health and Disease“.

Das Institut für Pharmakologie engagiert sich sehr stark für die Weiterentwicklung der Pharmakologie als Brückenfach zwischen den Grundlagenwissenschaften und den klinischen Fächern. Prof. Dr. Roland Seifert führte als Kongresspräsident gemeinsam mit Mitarbeitern des Zentrums für Pharmakologie und Toxikologie mit großem Erfolg die 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) im April 2014 an der MHH durch. Die Tagung war mit über 800 Teilnehmern einer der größten Kongresse in der Geschichte der DGPT. Es wurde ein breitgefächertes Programm von interdisziplinären und translationalen Symposien angeboten.

Roland Seifert wurde zum ersten Kulturbeauftragten der MHH ernannt und verbindet durch musikalische Beiträge als Oboist Wissenschaft und Musik, z. B. auf wissenschaftlichen Tagungen und Promotionsfeiern. Ein besonderer Höhepunkt war das vom Institut für Pharmakologie organisierte Benefizkonzert mit dem weltbekannten Oboisten Albrecht Mayer zu Gunsten der von ihm gegründeten Albrecht-Mayer-Stiftung für Netzhautforschung im Dezember 2014.

## Forschungsprojekte

### cCMP und cUMP als neue Second Messenger

#### Second Messenger

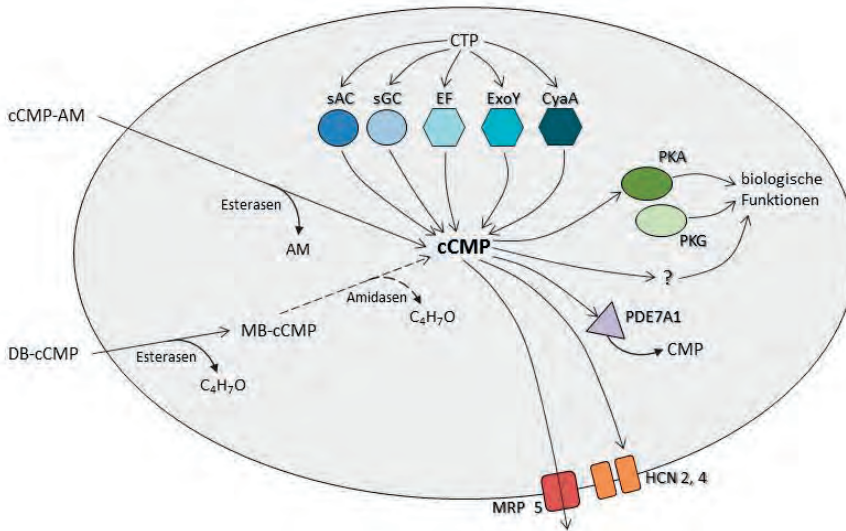
Second Messenger sind Signalmoleküle, die das extrazelluläre Signal eines First Messengers (Hormon, Neurotransmitter) weiterleiten und dadurch intrazelluläre Effekte bewirken. Die klassischen Second Messenger sind cAMP und cGMP. Diese kanonischen Purinnukleotide werden von Nukleotidylzyklasen gebildet, aktivieren anschließend spezifische Effektorproteine und rufen schließlich spezifische biologische Effekte hervor. Das Vorhandensein definierter Inaktivierungsmechanismen sowie die Nachahmung durch Analoga und bakterielle Toxine sind weitere Kriterien, die ein Second Messenger erfüllen muss. Abb. 1 fasst die Second Messenger-Kriterien für cAMP und cGMP sowie die nicht-kanonischen Pyrimidinnukleotide cCMP und cUMP zusammen. Abb. 2 stellt cCMP-Signalwege, Abb. 3 cUMP-Signalwege dar.

Second Messenger Kriterium	cCMP	cUMP	cAMP	cGMP
Bildung	sAC, sGC	sAC, sGC	mACs, sAC, pGC-A, sGC	pGCs A-G, sGC, sAC
Effektorproteine	PKA, PKG, HCN-Kanäle 2 und 4	PKA, PKG, HCN-Kanäle 2 und 4	PKA, PKG, Epac, Ionenkanäle	PKG, PKA, PDEs, Ionenkanäle
Biologische Funktionen	Gefäßerweiterung, Inhibierung der Thrombozyten-aggregation (PKG)	Zelltod; Funktionen im Herz, Adipozyten, sekretorischen Zellen und Astrozyten	sehr breites Spektrum, u.a. im kardiovaskulären System, Gehirn, Niere, Verdauungstrakt, Stoffwechsel und Immunsystem	sehr breites Spektrum, u.a. im kardiovaskulären System, Gehirn, Sehsystem, Verdauungssystem, Stoffwechsel und Immunsystem
Inaktivierung	PDE7A1, MRP5	PDEs 3A, 3B und 9A, MRPs 4 und 5	zahlreiche PDEs, MRP 4 und 5	zahlreiche PDEs, MRPs 4 und 5, OAT2
Nachahmung durch Analoga	DB-cCMP, cCMP-AM	cUMP-AM	DB-cAMP, cAMP-AM	DB-cGMP, cGMP-AM
Nachahmung durch bakterielle Toxine	ExoY, CyaA, EF	ExoY, CyaA	CyaA, EF	ExoY, hitzestabiles Enterotoxin einwirkend auf pGC-C

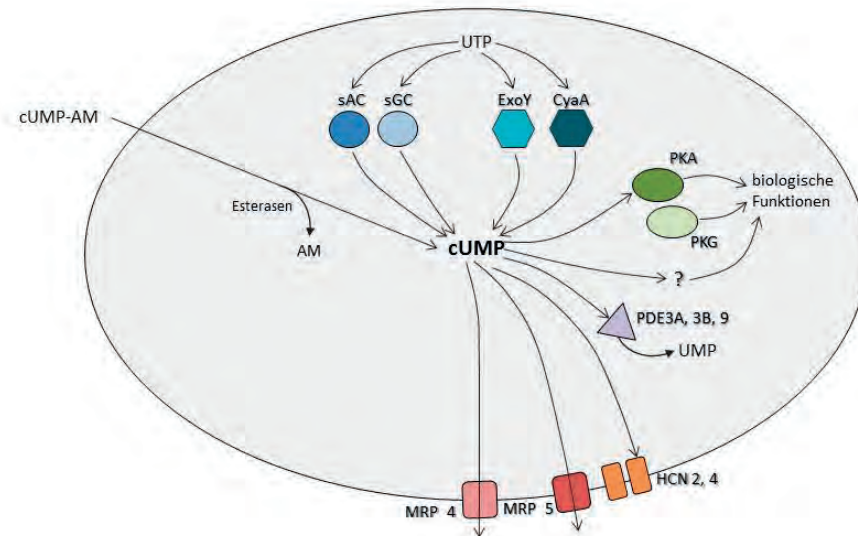
**Abb. 1:** Übersicht der Second Messenger-Kriterien. Die Kriterien für einen Second Messenger werden nun auch von den Pyrimidinnukleotiden cCMP und cUMP erfüllt. Zum Vergleichen sind die etablierten Second Messenger cAMP und cGMP ebenfalls aufgeführt.

### Bedeutung der Massenspektrometrie für das Gebiet

Die Forschung über cCMP und cUMP begann mit vielen Fehlschlägen. Vor mehr als 35 Jahren wurde die Existenz einer spezifischen Cytidylzyklase in der Mausleber postuliert, was sich aber als Artefakt herausstellte. Immunologische und frühe massenspektrometrische Methoden waren viel zu ungenau, um die Identität von cCMP und cUMP zweifelsfrei festzustellen. Mittlerweile ist es jedoch gelungen, cCMP und cUMP in verschiedenen Zelllinien mit einer hochsensitiven und spezifischen Methode, der Tandem-Massenspektrometrie mit vorgeschalteter Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC-MS/MS), zu detektieren. Eine zweifelsfreie Identifizierung der zyklischen Nukleotide (cNMPs) wurde durch die exakte Massenbestimmung intakter cNMPs und deren Fragmente mit HPLC-MS/TOF erreicht. Diese Methoden wurden an der Research Core Unit Metabolomics der MHH entwickelt.



**Abb. 2:** cAMP-Signalwege. Dargestellt sind die Bildung, die Nachahmung durch Analoga und bakterielle Toxine, die Regulierung von Effektorproteinen sowie die Inaktivierung von cAMP. sAC, lösliche Adenylzyklase; sGC, lösliche Guanylylzyklase; EF, Ödemfaktor, ein *Bacillus anthracis*-Toxin mit Nukleotidylzyklase-Aktivität; ExoY, ein *Pseudomonas aeruginosa*-Toxin mit Nukleotidylzyklase-Aktivität; CyaA, ein *Bordetella pertussis*-Toxin mit Nukleotidylzyklase-Aktivität; AM, Acetoxymethylester; PKA, Proteinkinase A; PKG, Proteinkinase G; DB-cAMP, Dibutyl-cAMP; MB-cAMP, Monobutyl-cAMP; PDE, Phosphodiesterase; MRP, multidrug resistance-associated protein; HCN, hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel.



**Abb. 3:** cGMP-Signalwege. Dargestellt sind die Bildung, die Nachahmung durch Analoga und bakterielle Toxine, die Regulierung von Effektorproteinen sowie die Inaktivierung von cGMP. Abkürzungen sind in der Legende von Abb. 2 definiert.

### **cCMP- und cUMP-Generatoren**

Die durch Bicarbonat stimulierte lösliche Adenylylzyklase (sAC oder auch AC10) ist für hohe basale cCMP- und cUMP-Konzentrationen in HEK293- und B103-(Neuroblastom-)Zellen sowie vermutlich auch in Astrozyten und Epithelzellen verantwortlich. Da die zelluläre cCMP- und cUMP-Konzentration durch Forskolin - einem Aktivator der membranären Adenylylzyklase (mAC) - nicht beeinflusst wird, gibt es keinen Anhaltspunkt für eine Cytidylyl- oder Uridylylzyklase-Aktivität der mACs. Die Bildung von cCMP und cUMP wird neben der sAC aber auch durch die lösliche NO-stimulierte Guanylylzyklase (sGC) katalysiert und wird durch sGC-Inhibitoren gehemmt. Die partikulären Guanylylzyklasen (pGCs) sind - wie die mACs - nicht in der Lage, cCMP und cUMP zu generieren. Verschiedene bakterielle Toxine generieren cCMP und cUMP. Hervorzuheben ist die hohe cUMP-Synthese durch das *Pseudomonas aeruginosa*-Toxin ExoY.

### **cCMP- und cUMP-Effektoren**

Beide Pyrimidinnukleotide sind zwar mit geringer Potenz, aber dafür mit maximaler Wirkstärke, dazu in der Lage, die gereinigten regulatorischen Untereinheiten der Proteinkinase A (PKA) zu aktivieren. Des Weiteren stellen cCMP und cUMP für die gereinigte Proteinkinase G sowie für die beiden HCN-Kanäle 2 und 4 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel) partielle Aktivatoren dar. Im Gegensatz zu den bereits erwähnten Effektorproteinen sind cCMP und cUMP nur sehr ineffektive Aktivatoren von Epac (exchange protein activated by cAMP). Über weitere Effektorproteine von cCMP und cUMP ist bislang nichts bekannt.

### **cCMP- und cUMP-Inaktivierung**

Zurzeit sind die Eliminierungsmechanismen für cCMP und cUMP nur unvollständig bekannt. Beide Nukleotide können über MRP-Transporter (multidrug resistance-associated protein) aus der Zelle geschleust werden. Zudem wird cUMP durch die Phosphodiesterase (PDE) 3A, 3B und 9A abgebaut. Kürzlich wurde die PDE7A1 als cCMP-abbauende PDE identifiziert.

### **Membran-permeable cCMP- und cUMP-Analoga**

Dibutyl(DB)-cNMPs sind lipophiler als cNMPs und deshalb in der Lage, die Plasmamembran zu penetrieren (Abb. 4). Die Butyrylgruppe der DB-cNMPs in der 2'-O-Ribosyl-Position wird intrazellulär durch Esterasen entfernt, wohingegen die Butyrylgruppe am Purin- oder Pyrimidinring nur langsam durch Amidasen entfernt wird. Deshalb gelten die Monobutyl(MB)-cNMPs als aktive Metaboliten der DB-cNMPs und ahmen somit die Effekte der endogenen cNMPs nach. Dabei sollte aber nicht in Vergessenheit geraten, dass sich die MB-cNMPs chemisch von den nativen cNMPs unterscheiden, wodurch es zu erheblichen Unterschieden hinsichtlich der Aktivierung von Effektorsystemen kommen kann. Diese Einschränkung führte zur Entwicklung alternativer Analoga, bei denen der zyklische Phosphatester durch eine Acetoxymethylester(AM)-Gruppe geschützt ist (Abb. 4). Die cNMP-AMs penetrieren durch die Zellmembran. Durch Esterasen wird intrazellulär cNMP freigesetzt.

### **Klinische Relevanz**

Aufgrund ihres Vorkommens in den unterschiedlichsten Zelltypen sind für cCMP und cUMP viele therapeutische Ansätze denkbar, wie die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. cNMPs könnten zur Feineinstellung der Gefäßpermeabilität beitragen und so die Organperfusion regulieren, was insbesondere beim Myokardinfarkt, bei der pulmonalen Hypertonie und beim septischen Schock von großer Bedeutung ist.

Eine weitere Möglichkeit für neue Behandlungsansätze stellt das zentrale Nervensystem dar. Im Fokus stehen dabei die Astrozyten, da sie eine wichtige Rolle in der Pathogenese vieler neuropsychiatrischer Erkrankungen spielen. Die Erhöhung der cCMP- bzw. cUMP-Konzentration in diesen Zellen mithilfe von sAC-Aktivatoren und/oder PDE-

Inhibitoren zur Behandlung von Schlaganfällen, Gehirntumoren und neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Alzheimer ist vorstellbar.

Durch das Vorhandensein einer cUMP-abbauenden PDE in Fettzellen sind ebenso neue Behandlungswege der Adipositas denkbar. Auch in Epithelzellen könnten cCMP und cUMP in sekretorische Prozesse involviert sein, was wiederum neue Therapieansätze für die Mukoviszidose und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung ermöglichen würde.

Das *Pseudomonas aeruginosa*-Toxin ExoY stellt einen wichtigen Pathogenitätsfaktor dar und katalysiert sehr effektiv die Synthese von cUMP. Daher könnten ExoY-Inhibitoren einen neuen antibiotischen Ansatz zur Therapie von Infektionen mit dem multiresistenten Problemkeim *Pseudomonas aeruginosa* darstellen.

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Pädiatrische Pulmonologie, Allergologie und Neonatologie der MHH; Braun, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin Hannover; Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Biophysikalische Chemie der MHH; Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Kardiologie und Angiologie der MHH; Kaefer, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Research Core Unit Metabolomics der MHH; Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmakologie der MHH; Förderung: StrucMed MHH

### Weitere Forschungsprojekte

#### **Rolle des Histamin H4-Rezeptors in der Pathogenese der Colitis ulcerosa**

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bleich, Andre (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Versuchstierkunde, MHH; Förderung: DFG

#### **Metabolomische Analyse beim Lesch-Nyhan-Syndrom**

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kaefer, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Research Core Unit Metabolomics, MHH; Förderung: Lesch-Nyhan Children's Research Foundation

#### **Analyse von Histaminrezeptoren in humanen Monozyten und U937-Promonozyten**

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Buschauer, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmazie, Universität Regensburg; Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmakologie, MHH; Förderung: Studienstiftung des deutschen Volkes, DFG (GRK 1990)

#### **Molekularanalyse des beta2-Adrenozeptors**

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dove, Stefan (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmazie, Universität Regensburg; Wainer, Irving (PhD), National Institutes of Health, USA; Förderung: DFG (GRK 1990)

#### **Analyse von beta2-Adrenozeptorpolymorphismen**

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Michael Kabesch (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pulmonologie, Allergologie und Neonatologie der MHH; Förderung: DFG (GRK 1990)

#### **Regulation von Adenylylzyklasen durch Oxidation von Methioninresten**

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Moskowitz, Jakob (PhD), University of Kansas, Lawrence, KS, USA; Jeffrey Urbauer (PhD), University of Georgia, Athens, GA, USA; Förderung: DFG (Se 529/5-2)

#### **Interaktion des beta2-Adrenozeptors mit beta-Arrestin**

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ozawa, Takeaki (PhD), University of Tokyo, Japan; Förderung: DFG (GRK 1990)

### Regulation von Zellfunktionen durch Stimulatoren des löslichen Guanylylzyklase

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Johannes-Peter Stasch (Prof. Dr. rer. nat.), Bayer-Healthcare, Wuppertal; Förderung: Bayer Healthcare

### Verhaltensanalyse HPRT-defizienter Mäuse als Modell für das Lesch-Nyhan-Syndrom

■ Projektleitung: Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bleich, Andre (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Versuchstierkunde, MHH; Steve Fowler (PhD), University of Kansas, Lawrence, KS, USA; Förderung: Lesch-Nyhan Children's Research Foundation

### Molekulare und zelluläre Analyse von cCMP- und cUMP-abbauenden Phosphodiesterasen

■ Projektleitung: Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH; Kaever, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Core Unit Metabolomics, MHH; Förderung: Structmed MHH

#### Originalpublikationen

Bähre H, Danker KY, Stasch JP, Kaever V, Seifert R. Nucleotidyl cyclase activity of soluble guanylyl cyclase in intact cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;443(4):1195-1199

Bähre H, Kaever V. Measurement of 2',3'-cyclic nucleotides by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in cells. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;964:208-211

Basic M, Keubler LM, Buettner M, Achard M, Breves G, Schröder B, Smoczek A, Jörns A, Wedekind D, Zschemisch NH, Günther C, Neumann D, Lienenklaus S, Weiss S, Horneff MW, Mähler M, Bleich A. Norovirus triggered microbiota-driven mucosal inflammation in interleukin 10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(3):431-443

Beckert U, Grundmann M, Wolter S, Schwede F, Rehmann H, Kaever V, Kostenis E, Seifert R. cNMP-AMs mimic and dissect bacterial nucleotidyl cyclase toxin effects. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;451(4):497-502

Beckert U, Wolter S, Hartwig C, Bähre H, Kaever V, Ladant D, Frank DW, Seifert R. ExoV from *Pseudomonas aeruginosa* is a nucleotidyl cyclase with preference for cGMP and cUMP formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;450(1):870-874

Beermann S, Vauth M, Hein R, Seifert R, Neumann D. Distinct signaling pathways of murine histamine H1- and H4-receptors expressed at comparable levels in HEK293 cells. *PLoS One* 2014;9(9):e107481

Berod L, Friedrich C, Nandan A, Freitag J, Hagemann S, Harmrolfs K, Sandouk A, Hesse C, Castro CN, Bähre H, Tschirner SK, Gorinski N, Gohmert M, Mayer CT, Huehn J, Pomimaskin E, Abraham WR, Müller R, Lochner M, Sparwasser T. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells. *Nat Med* 2014;20(11):1327-1333

Bräunig JH, Albrecht-Küpper B, Seifert R. Adenylyl cyclase regulation in heart failure due to myocardial infarction in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2014;387(4):389-398

Czerner CP, Klos A, Seifert R, Neumann D. Histamine induces chemotaxis and phagocytosis in murine bone marrow-derived macrophages and RAW 264.7 macrophage-like cells via histamine H4-receptor.

*Inflamm Res* 2014;63(3):239-247

Diethmaier C, Newman JA, Kovacs AT, Kaever V, Herzberg C, Rodrigues C, Boonstra M, Kuipers OP, Lewis RJ, Stülke J. The YmdB phosphodiesterase is a global regulator of late adaptive responses in *Bacillus subtilis*. *J Bacteriol* 2014;196(2):265-275

Dove S, Danker KY, Stasch JP, Kaever V, Seifert R. Structure/activity relationships of (M)ANT- and TNP-nucleotides for inhibition of rat soluble guanylyl cyclase alpha1beta1. *Mol Pharmacol* 2014;85(4):598-607

Gao S, Romdhane SB, Beullens S, Kaever V, Lambrichts I, Fauvart M, Michiels J. Genomic analysis of cyclic-di-GMP-related genes in rhizobial type strains and functional analysis in *Rhizobium etli*. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014;98(10):4589-4602

Hartwig C, Bähre H, Wolter S, Beckert U, Kaever V, Seifert R. cAMP, cGMP, cCMP and cUMP concentrations across the tree of life: High cCMP and cUMP levels in astrocytes. *Neurosci Lett* 2014;579:183-187

Hasan A, Danker KY, Wolter S, Bähre H, Kaever V, Seifert R. Soluble adenylyl cyclase accounts for high basal cCMP and cUMP concentrations in HEK293 and B103 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;448(2):236-240

Kanzelmeyer NK, Pape L, Chobanyan-Jürgens K, Tsikas D, Hartmann H, Fuchs AJ, Vaske B, Das AM, Haubitz M, Jordan J, Lücke T. L-arginine/NO pathway is altered in children with haemolytic-uraemic syndrome (HUS). *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:203512

Laue S, Winterhoff M, Kaever V, van den Heuvel JJ, Russel FG, Seifert R. cCMP is a substrate for MRP5. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2014;387(9):893-895

Mahapatra S, Albrecht M, Behrens B, Jirno A, Behrens G, Hartwig C, Neumann D, Raap U, Bähre H, Herrick C, Dittrich AM. Delineating the role of histamine-1- and -4-receptors in a mouse model of Th2-dependent antigen-specific skin inflammation. *PLoS One* 2014;9(2):e87296



Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra N, de Baulny H, van Spronsen F, Zeman J, de Laet C, Spiekerkoetter U, Thimm E, Maiorana A, Dionisi-Vici C, Moeslinger D, Brunner-Krainz M, Lotz-Havla A, Cocho de Juan J, Couce Pico M, Santer R, Scholl-Bürgi S, Mandel H, Bliksrud Y, Freisinger P, Aldamiz-Echevarria L, Hochuli M, Gautschi M, Endig J, Jordan J, McKiernan P, Ernst S, Morlot S, Vogel A, Sander J, Das A. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):107

Mehne FM, Schröder-Tittmann K, Eijlander RT, Herzberg C, Hewitt L, Kaever V, Lewis RJ, Kuipers OP, Tittmann K, Stülke J. Control of the diadenylylate cyclase CdaS in *Bacillus subtilis*: an autoinhibitory domain limits cyclic di-AMP production. *J Biol Chem* 2014;289(30):21098-21107

Monzel M, Kuhn M, Bähre H, Seifert R, Schneider EH. PDE7A1 hydrolyzes cCMP. *FEBS Lett* 2014;588(18):3469-3474

Schneider EH, Fowler SC, Lionakis MS, Swamydas M, Holmes G, Diaz V, Munasinghe J, Peiper SC, Gao JL, Murphy PM. Regulation of motor function and behavior by atypical chemokine receptor 1. *Behav Genet* 2014;44(5):498-515

Werner K, Neumann D, Buschauer A, Seifert R. No evidence for histamine h4 receptor in human monocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;351(3):519-526

Werner K, Neumann D, Seifert R. Analysis of the histamine H2-receptor in human monocytes. *Biochem Pharmacol* 2014;92(2):369-379

Wittmann HJ, Seifert R, Strasser A. Sodium binding to hH3R and hH 4R-a molecular modeling study. *J Mol Model* 2014;20(8):2394

Wolter S, Dove S, Golombek M, Schwede F, Seifert R. N(4)-monobutyl-cAMP activates PKA RIalpha and PKA RIIalpha more potently and with higher efficacy than PKG Ialpha in vitro but not in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2014;387(12):1163-1175

## Übersichtsarbeiten

Neumann D, Schneider EH, Seifert R. Analysis of histamine receptor knockout mice in models of inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;348(1):2-11

Neumann D, Seifert R. The therapeutic potential of histamine receptor ligands in inflammatory bowel disease. *Biochem Pharmacol* 2014;91(1):12-17

Schneider EH, Neumann D, Seifert R. Modulation of behavior by the histaminergic system: Lessons from HDC-, HR- and HR-deficient mice. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;47C:101-121

Schneider EH, Neumann D, Seifert R. Modulation of behavior by the histaminergic system: Lessons from HR- and HR-deficient mice. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;42C:252-266

Seifert R. Vidarabine is neither a potent nor a selective AC5 inhibitor. *Biochem Pharmacol* 2014;87(4):543-546

## Abstracts

2014 wurden 20 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Hegemann, Katrin (Dr. med.): Sympathikusaktivität und Kreislaufreflexe bei Patienten mit intrakorporal implantierten Herzunterstützungssystemen im Vergleich zu gesunden Probanden.

Lübker, Carolin (Dr. rer. nat.): Regulation of membranous adenylyl cyclase 1 and *Bacillus anthracis* edema factor by native and oxidized calmodulin.

Wiens, Fabian (Dr. med.): Charakterisierung eines durch Histamin induzierten Faktors, der die IFN-[gamma]-Produktion [alpha]-CD3-stimulierter Milzzellen beeinflusst.

## Master

Fernandez, Lahore Gonzalo (M.Sc.): Validation of a Fluorescence-Based Assay to Analyse the Effect of the Cyclic Nucleotides 3',5'-cCMP and 3',5'-cUMP on the CFTR Chloride Channel.

Littmann, Timo (M.Sc.): Functional Selectivity of beta2-Adrenoceptor Ligands.

Tschirka, Julia (M.Sc.): Identifizierung von Metabolitenprofilen mittels hochauflösender Massenspektrometrie in einem Zellulären Modell des Lesch-Nyhan-Syndroms.

## Bachelor

Hrupins, Vjaceslavs (B.Sc. Biochemie): Analyse der Histamin H3-Rezeptor-regulierten Genexpression in transfizierten HEK 293 Zellen.

Schmidt, Svetlana (B.Sc. Biochemie): Biochemische und pharmakologische Charakterisierung von HEK293 Zellen, die den Histamin mH3-Rezeptor überexprimieren.

## Stipendien

Werner, Kristin: Analyse von Histaminrezeptoren in humanen Monozyten und U937-Promonozyten.

## Wissenschaftspreise

Schirmer, Bastian: Rolle des Histamin H4-Rezeptors bei der Colitis ulceroosa.

Littmann, Timo: Functional selectivity of beta2-adrenoceptor ligands.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Seifert, Roland (Prof. Dr. med.): Associate Editor für das Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics; Academic Editor für PLOS ONE; Editorial Board Member für das Journal of Biological Chemistry; Gutachter für Organisationen der Forschungsförderung (Deutsche Forschungsgemeinschaft, German-Israeli Foundation, Deutsches Zentrum für Infektionserkrankungen, American Heart Association, Czech Science Foundation); Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, PLOS ONE, Science Signaling, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, Expert Opinion in Therapeutics and Patents, Chemistry-Biology, Journal of Biological Chemistry, Biochemistry, Biochemistry and Physiology, Acta Physiologica, Elsevier - Comprehensive Pharmacology, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology,

Trends in Pharmacological Sciences, International Journal of Molecular Sciences, Endocrinology, Journal of Cardiovascular Pharmacology, Circulation Research, Hypertension); Vorsitzender der Weiterbildungskommission der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie, Mitglied des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie, Tagungspräsident der 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie in Hannover, Vertreter für das Fach Pharmakologie in der Expertenkommission zur Erarbeitung der Richtlinien zur Behandlung der Anaphylaxie, Mitglied der Faculty of 1000.

Neumann, Detlef (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (BMC Pharmacology Toxicology, Cell Communication Signals, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, PLOS ONE); Gutachter für Organisationen der Forschungsförderung (Science Organisation Flandern (Belgien),

Rheumafonds (Niederlande), AFM Telethon (Frankreich); Gutachter für den internationalen Studiengang der Universität Chieti (Italien); Mitglied des Beirates der Gesellschaft für Signaltransduktion.

Schneider, Erich (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (PLOS ONE, International Journal of Peptide Research and Therapeutics), Mitglied der Faculty of 1000.

Kaever, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (Journal of Chromatography B, Biomedical Chromatography, African Journal of Pharmacy and Pharmacology.

## 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](http://www.mh-hannover.de/toxicology.html)

- Keywords: große clostridiale Proteintoxine, glucosylierende Toxine, Clostridium difficile Toxine, Clostridium botulinum Toxine, Rho-GTPasen, Snares, Apoptose, Nekrose, Paralyse, Zwerchfell

## Forschungsprofil

Am Institut für Toxikologie werden bakterielle Proteintoxine - insbesondere die glucosylierenden Toxine aus Clostridium difficile und Clostridium sordellii sowie die Neurotoxine mit Proteaseaktivität aus Clostridium botulinum und C. tetani - hinsichtlich ihrer Struktur und Wirkungsweise erforscht. Diese Toxine besitzen einen Multidomänenaufbau: Neben der Domäne, welche die Glucosyltransferase- bzw. die Proteasedomäne trägt, besitzen die Toxine Domänen für Rezeptorbindung, für Translokation durch Endosomenmembran sowie für die autoproteolytische Spaltung. Diese Domänen erlauben die selbst vermittelte Einschleusung der Toxine mittels Rezeptor- vermittelter Endozytose in die Zielzelle.

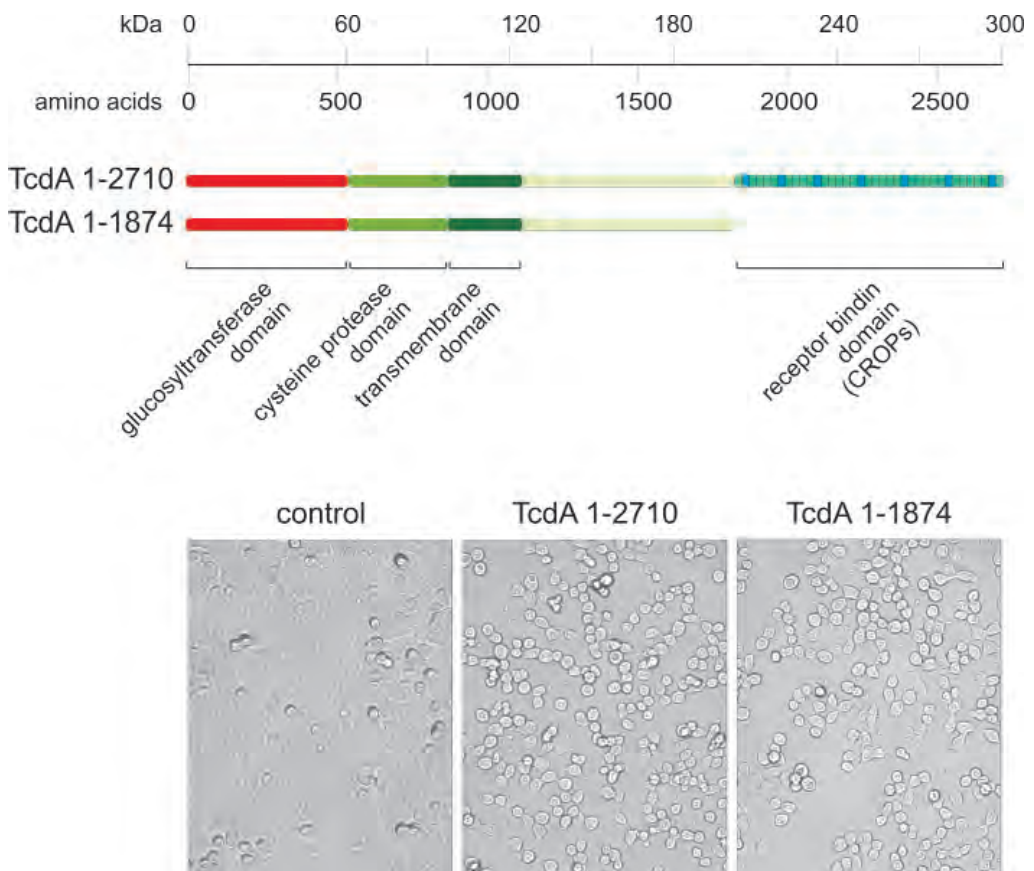
## Forschungsprojekte

### Struktur-Wirkungsanalyse großer glucosylierender Proteintoxine

#### Domänen-Funktionsanalysen von C. difficile Toxinen

Clostridium difficile gilt als Auslöser der Antibiotika-assoziierten Diarrhöe (CDAD). Eine Besiedlung des Darms mit dem Sporenbildner Clostridium difficile wird normalerweise durch die intakte physiologische Darmflora verhindert. Wird diese jedoch durch Breitspektrumantibiotika, Zytostatika oder Immunsuppressiva geschädigt, kann es zu einer Besiedlung des Colons mit Clostridium difficile kommen. Die Symptomatik einer C. difficile-Infektion variiert vom einfachen, selbstlimitierenden Durchfall über die schwere, blutige Diarrhöe bis hin zur pseudomembranösen Colitis (PMC). Die schwerste Verlaufsform stellt das toxische Megacolon dar.

Pathogene Stämme von Clostridium difficile besitzen einen Pathogenitätsloкус im Genom, der für die Proteintoxine Toxin A (TcdA) und Toxin B (TcdB) kodiert. Beide Toxine werden von den vegetativen Formen der Clostridien gebildet und abgegeben. TcdA und TcdB (sowie das von einigen C. difficile-Stämmen gebildete C. difficile-Toxin CDT) sind essentiell für die Pathogenese der CDAD. TcdA und TcdB sind homologe, einkettige Proteintoxine, die aus zwei funktionellen Einheiten bestehen: der Transport- und der Glucosyltransferase-Domäne. Die Transport-Einheit besteht aus drei Domänen, der C-terminal gelegenen Rezeptorbinde-, der Transmembran- sowie der Cysteinprotease-Domäne (Abb. 1). Die Rezeptorbindedomäne besteht aus repetitiven Peptidsequenzen sowie einer weiteren N-terminal gelegenen Domäne, die an die bisher nicht identifizierten Toxinrezeptoren bindet. Der Toxin-Rezeptor-Komplex wird anschließend in ein Vesikel internalisiert. Es wird angenommen, dass sich in Folge der Ansäuerung der Vesikel eine Toxin-Domäne in die Vesikelmembran einlagert und eine Pore bildet, durch die die Glucosyltransferase-Domäne in das Zytoplasma transloziert. Die inhärente Cysteinprotease trennt die Glucosyltransferase-Domäne autoproteolytisch vom Rest des Toxins, sodass sie frei im Zytoplasma die Substratproteine modifizieren kann. TcdA und TcdB mono-O-glucosylieren die kleinen GTP-bindenden Proteine Rho, Rac, Cdc42. Die Mono-Glucosylierung findet in der funktionell bedeutsamen Effektorregion der Rho-Proteine statt. Hierdurch wird die Signalweitergabe (Effektorkopplung) vollständig blockiert und es werden alle Rho-abhängigen Signalwege gehemmt. Rho, Rac, und Cdc42 regulieren die Aktindynamik, die Zellzykluskontrolle, die Genexpression und die Exekution des Zelltodes. Die Glucosylierung von Rho, Rac und Cdc42 führt somit zu Aktindepolymerisation und in Folge zu einem Verlust von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktion sowie

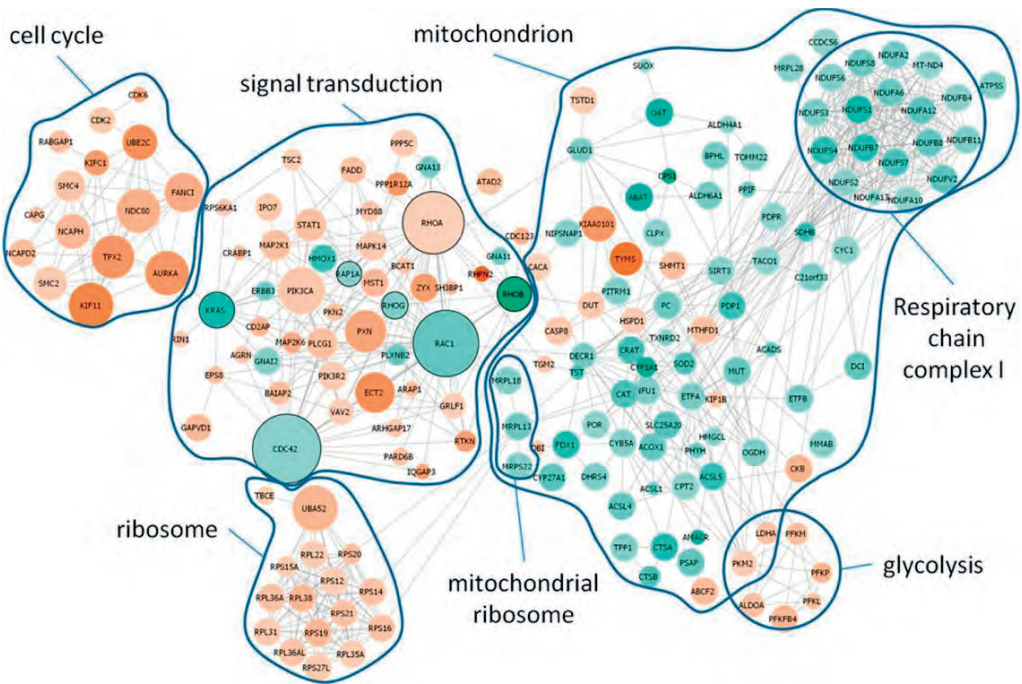


**Abb. 1:** A) Multidomänenmodell von TcdA und TcdB; B) Zytopathische Effekte von TcdA sowie der Deletionsmutante TcdDeltaCROP. TcdA und TcdDelta CROP zeigen einen vergleichbaren zytopathischen Effekt (Zellabrundung). Dies erlaubt die Schlussfolgerung, dass die CROP-Domäne nicht essentiell für die Toxinaufnahme und die biologischen Wirkungen von TcdA ist. Neben ihrer Funktion als Rezeptorbindedomäne scheinen die CROPs eine Chaperon-ähnliche Wirkung zu besitzen, die zur Stabilität der Konformation der Toxine beiträgt.

zur Hemmung der Zellzyklusprogression und der Proliferation und zu einer veränderten Genexpression.

In kultivierten Zelllinien bewirken niedrigere Konzentrationen von TcdA und TcdB zytopathische Wirkungen (basierend auf der Aktindepolymerisation) sowie bei hohen Toxinkonzentrationen zytotoxische Wirkungen (die Auslösung des Zelltodes). Welchen Anteil Toxin A und Toxin B an der Pathogenese der *C. difficile*-assoziierten Erkrankung im Menschen haben, wird derzeit diskutiert. Trotz eines vergleichbaren Spektrums an Substratproteinen unterscheiden sich TcdA (Enterotoxin) und TcdB (Zytotoxin) in ihrer zellspezifischen zytotoxischen Wirkung. Die Gründe dafür sind vermutlich die Aufnahme der Toxine über unterschiedliche Rezeptoren sowie Unterschiede in der Glucosyltransferaseaktivität.

Durch Domänen-Funktionsanalysen konnten wir zeigen, dass die Bindung der Toxine über die Rezeptorbindedomäne (CROPs) zellspezifisch ist. Die isolierten CROPs binden sehr gut an Zellen, welche die Zuckerstruktur Gal-Gal-GlcNAc auf der Zelloberfläche präsentieren. Eine Behandlung der Zellen mit Glycosidasen führt zum Verlust der Bindung der CROPs, aber nicht zum Verlust der Toxinwirkung der Toxine. Ebenso sind Toxine, denen die CROPs fehlen, biologisch aktiv (Abbildung). Somit scheinen die Toxine über mehr als nur eine Domäne für die Bindung an den Zelloberflächenrezeptor zu verfügen. Diese Beobachtung schafft die Voraussetzung dafür, mit Hilfe von Deletionsmutanten der Toxine die Toxinrezeptoren zu identifizieren.



**Abb. 2:** Proteomanalyse von Caco-2 Zellen nach Vergiftung mit TcdA. Das Proteom zeigt auffällige funktionelle Cluster von Proteinen, die nach 24-stündiger Vergiftung der Zellen in ihrer Abundanz entweder erhöht (grün) oder vermindert (orange) sind.

Die pseudomembranöse Colitis zeichnet sich durch die Bildung von Pseudomembranen aus; das sind tote Colonozyten und tote myeloische Zellen in einer Matrix aus Fibrin und Mukus. Obwohl diese Pathologie einen nekrotischen Zelltod anzeigt, wird in Zellkulturmodellen zumeist der Toxin-induzierte apoptotische Zelltod untersucht. Wir zeigten kürzlich, dass TcdB spezifisch in proliferierenden Colonozyten Apoptose induziert. In nicht-proliferierenden G1-Phase-Colonocyten hingegen induziert TcdB einen nekrotischen Zelltod. Zellkulturmodelle, die non-proliferative Zellen enthalten, stellen somit das geeignete Modell für die Untersuchung der Wirkungen der *C. difficile*-Toxine in den terminal differenzierten Colonocyten der Colonwand dar. Basierend auf dem Paradigma, dass auch der nekrotische Zelltod einem Ablaufplan und einer Regulation unterliegt, werden diese Vorarbeiten die Charakterisierung der Signalwege erlauben, die den Toxin-induzierten nekrotischen Zelltod herbeiführen.

Bisher wurden die zytotoxischen Wirkungen als Folge der Glucosylierung der Rho-GTPasen angesehen. Wir beschreiben eine neue zytotoxische Wirkung des TcdB, die Pyknose, die auch durch eine Glucosyltransferase-defiziente TcdB-Mutante und damit unabhängig von der Glucosyltransferase-Aktivität hervorgerufen wird. Die TcdB-induzierte Pyknose ist durch die extreme Kondensation des Chromatins, die Ausstülpung der Kernhülle und eine Permeabilitätserhöhung der Zellwand sowie die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies gekennzeichnet. Obwohl der Effekt unabhängig von einer Glucosylierung der Substrat-GTPasen ist, wird er dennoch durch die Glucosyltransferasedomäne hervorgerufen. Der zu Grunde liegende molekulare Wirkmechanismus wird derzeit untersucht.

**Nachweis der Glucosylierung von intrazellulären Substrat-GTPasen**

Die glucosylierenden Toxine mono-O-glucosylieren Rho-/Ras-GTPasen an Threonin-35/-37. Der Nachweis der Glucosylierung erfolgte bisher durch radioaktive Markierungsmethoden. Das Institut identifizierte 2006 mit dem Rac1(mAb

clone 102) den ersten glucosylierungssensitiven Antikörper, der die Toxin-katalysierte Glucosylierung von Rac und Cdc42 detektiert. Dieser Antikörper wird inzwischen von den meisten Laboren weltweit (anstelle der radioaktiven Methoden) eingesetzt. Um die Glucosylierungskinetik verschiedener Substrat-GTPasen vergleichen zu können, wurde eine auf massenspektrometrischer Analyse beruhende Quantifizierung der glucosylierten Peptide etabliert, mit der direkt der Anteil modifizierter GTPasen aus dem Zellysate bestimmt werden kann. So konnten wir zeigen, dass die Toxine ein breiteres Spektrum von Substrat-GTPasen glucosylieren als aus in vitro-Untersuchungen bekannt. So gelang der Nachweis, dass TcdA und TcdB auch Ras-GTPasen glucosylieren. Dies war vorher nur für das verwandte Letale Toxin von *C. sordellii* (TcsL) bekannt. Mit dem neuen glucosylierungssensitiven Antikörper Ras(mAb clone 27H5) wird nunmehr die Glucosylierung von Ras-GTPasen in Zellen untersucht, die mit TcdA und TcdB behandelt werden.

Die Analyse der Glucosylierungskinetik verschiedener Substrat-GTPasen soll helfen, den Ablauf der Toxin-induzierten Funktionsänderung der betroffenen Zellen zu verstehen.

### **Erfassung der Toxinwirkungen mittels massenspektrometrischer Methoden**

Ein weiterer Ansatz hierbei ist die Analyse des Proteoms von Toxin-behandelten Zellen. Im Vergleich zu unbehandelten Zellen verändert sich die Proteinzusammensetzung wichtiger Cluster, wie z. B. die mitochondrialen oder ribosomalen Proteine und die an der Regulation des Zellzyklus beteiligten Proteine.

Die Proteomanalysen zeigen, dass die Zielzellen eine erhebliche Funktionsänderung aufzeigen, wenn sie nicht-zytotoxischen Toxin-Konzentrationen ausgesetzt werden.

Sowohl das Proteom von Toxin-behandelten Zellen als auch die Domänen-Funktions-Analysen von Toxinen aus unterschiedlichen *C. difficile*-Stämmen werden im 2013 gegründeten Verbundprojekt „Cdiff: Epidemiology and systems biology of the bacterial pathogen *Clostridium difficile*“ untersucht, das durch das Niedersächsische Vorab gefördert wird.

Die Erforschung der Wirkmechanismen von clostridialen Glucosyltransferasen ist dementsprechend eng mit der Aufklärung der Signaltransduktion von Rho GTPasen verknüpft. Dafür setzen wir die von uns aufgereinigten oder rekombinant hergestellten Toxine als zellbiologische Werkzeuge ein, um Rho GTPasen selektiv zu aktivieren oder zu inaktivieren. Hierdurch erhalten wir Kenntnisse über die Bedeutung der Rho GTPasen bei aktinvermittelten Prozessen, der Zelladhäsion, der Genregulation und der Zellzyklus-Kontrolle.

### **Neutralisation der Wirkung der *C. difficile*- und *C. sordellii*-Toxine durch Gallensäuren**

Im Rahmen dieses Projekts werden Gallensäuren daraufhin untersucht, ob sie die biologischen Wirkungen der *C. difficile*- und *C. sordellii*-Toxine neutralisieren. Diese neutralisierende Wirkung könnte entweder auf einer Hemmung der Toxinaufnahme in die Zielzelle, auf einer Hemmung der Glucosylierung der Rho-/Ras-GTPasen oder auf einer Reaktivierung von Signalwegen unterhalb der glucosylierten Rho-/Ras-GTPasen beruhen. Die amphiphile Gallensäure Tauroursodesoxycholsäure (TUDCA), ein Aktivator der PI3K, ist zugelassen zur Behandlung von Gallensteinen und Leberzirrhose. Wir zeigten, dass TUDCA die PI3K distal von glucosyliertem Ras reaktiviert und so zytotoxische Effekte des *C. sordellii* Letalen Toxins verhindert. Eine Folgestudie zeigte, dass TUDCA eine protektive Phosphorylierung von Rho-GTPasen induziert und so die Glucosylierung von Rho-GTPasen und die zytotoxischen Effekte von *C. difficile* Toxin B verhindert.

■ Projektleitung: Just, Ingo (Prof. Dr. med.), Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.), Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.), Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Niedersächsisches Vorab

## Weitere Forschungsprojekte

### **Toxicoproteomics: Veränderung im Proteinmuster von Colonozyten nach Intoxikation mit clostridialen Zytotoxinen**

■ Projektleitung: Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Braun, Hans-Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pflanzengenetik der LUH, Mosaiques GmbH, Hannover, Dionex GmbH, Idstein; Förderung: Niedersächsisches Vorab (VW ZN2889)

### **Alternativmethoden zum Tierversuch: Verbundprojekt Funktionelle Multiplex-Detektion von Botulinum Neurotoxinen (FuMiBoNT)**

■ Projektleitung: Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dorner, Brigitte (Dr. rer. nat.), Robert Koch-Institut, Berlin; Förderung: BMBF

### **Untersuchung der proteolytischen Stabilität und des transepithelialen Transportes der proteinogenen Toxine Ricin, BoNT und SEB**

■ Projektleitung: Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Avondet, Marc (Dr. rer. nat.), Labor Spiez, Schweiz; Förderung: Bundesamt für Bevölkerungsschutz

### **Clostridium botulinum C3-Exoenzym als Axonwachstum-förderndes Agens**

■ Projektleitung: Rohrbeck, Astrid (Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ahnert-Hilger, Gudrun (Prof. Dr. rer. nat.), Höltje, Markus (PD Dr. rer. nat.), Charite Berlin, Haastert, Kirsten (PD Dr. med. vet.), Grothe, Claudia (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Neuroanatomie der MHH; Förderung: DFG JU 231/5-1

### **Beeinflussung der Regulation des Zellzyklus und des Zelltodes durch bakterielle Pathogenitätsfaktoren**

■ Projektleitung: Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Rottner, Klemens (Prof. Dr. rer. nat.), Schmidt, Gudula (Prof. Dr. rer. nat.), Klos, Andreas (Prof. Dr. med.)

### **Struktur-Wirkungsbeziehung großer clostridialer Glucosyltransferasen: Induktion unterschiedlicher Arten des Zelltodes**

■ Projektleitung: Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: VW Vorab VW ZN2889

### **Neutralisation der Wirkung der C. difficile und C. sordellii Toxine durch Gallensäuren**

■ Projektleitung: Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.)

#### **Originalpublikationen**

Balletta A, Lorenz D, Rummel A, Gerhard R, Bigalke H, Wegner F. Clostridium difficile toxin B inhibits the secretory response of human mast cell line-1 (HMC-1) cells stimulated with high free-Ca and GTPgammaS. *Toxicology* 2014;328C:48-56

Chatterji B, Dickhut C, Mielke S, Krüger J, Just I, Glage S, Meier M, Wedekind D, Pich A. MALDI imaging mass spectrometry to investigate endogenous peptides in an animal model of Usher's disease. *Proteomics* 2014;14(13-14):1674-1687

Dressler D, Gessler F, Tacik P, Bigalke H. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of botulinum toxin-antibodies. *Mov Disord* 2014;29(10):1322-1324

Genth H, Pauillac S, Schelle I, Bouvet P, Bouchier C, Varela-Chavez C, Just I, Popoff MR. Haemorrhagic toxin and lethal toxin from Clostridium sordellii strain vpi9048: molecular characterization and

comparative analysis of substrate specificity of the large clostridial glucosylating toxins. *Cell Microbiol* 2014;16(11):1706-1721

Gonzalez-Escalona N, Thirunavukkarasu N, Singh A, Toro M, Brown EW, Zink D, Rummel A, Sharma SK. Draft Genome Sequence of Bivalent Clostridium botulinum Strain IBCA10-7060, Encoding Botulinum Neurotoxin B and a New FA Mosaic Type. *Genome Announc* 2014;2(6):10.1128/genomeA.01275-14

Goy SD, Olling A, Neumann D, Pich A, Gerhard R. Human neutrophils are activated by a peptide fragment of Clostridium difficile Toxin B presumably via formyl peptide receptor. *Cell Microbiol* 2014;DOI: 10.1111/cmi.12410

Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Noyan F, Sievers M, Dywicky J, Schlue J, Falk CS, Lundgren BA, Scott HS, Pich A, Anderson MS, Manns MP, Jaeckel E. Autoimmune hepatitis in a murine APS-1

model is directed against multiple autoantigens. *Hepatology* 2014; Jochim N, Gerhard R, Just I, Pich A. Time-resolved cellular effects induced by TcdA from *Clostridium difficile*. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2014;28(10):1089-1100

Jünger J, Just I. Recommendations of the German Society for Medical Education and the German Association of Medical Faculties regarding university-specific assessments during the study of human, dental and veterinary medicine. *GMS Z Med Ausbild* 2014;31(3):Doc34

Konze SA, van Diepen L, Schröder A, Olmer R, Moller H, Pich A, Weissmann R, Kuss AW, Zweigerdt R, Buettner FF. Cleavage of E-cadherin and beta-catenin by calpain affects Wnt signaling and spheroid formation in suspension cultures of human pluripotent stem cells. *Mol Cell Proteomics* 2014;13(4):990-1007

Lee K, Lam KH, Krueel AM, Perry K, Rummel A, Jin R. High-resolution crystal structure of HA33 of botulinum neurotoxin type B progenitor toxin complex. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;446(2):568-573

Lee K, Zhong X, Gu S, Krueel AM, Dorner MB, Perry K, Rummel A, Dong M, Jin R. Molecular basis for disruption of E-cadherin adhesion by botulinum neurotoxin A complex. *Science* 2014;344(6190):1405-1410

Matsui T, Gu S, Lam KH, Carter LG, Rummel A, Mathews II, Jin R. Structural Basis of the pH-Dependent Assembly of a Botulinum Neurotoxin Complex. *J Mol Biol* 2014;426(22):3773-3782

May M, Schelle I, Brakebusch C, Rottner K, Genth H. Rac1-dependent recruitment of PAK2 to G2 phase centrosomes and their roles in the regulation of mitotic entry. *Cell Cycle* 2014;13(14):2211-2221

Olling A, Hüls C, Goy S, Müller M, Krooss S, Rudolf I, Tatge H, Gerhard R. The combined repetitive oligopeptides of clostridium difficile toxin A counteract premature cleavage of the glucosyltransferase domain by stabilizing protein conformation. *Toxins (Basel)* 2014;6(7):2162-2176

Rohrbeck A, Schröder A, Hagemann S, Pich A, Höltje M, Ahnert-Hilger G, Just I. Vimentin mediates uptake of C3 exoenzyme. *PLoS One* 2014;9(6):e101071

Rohrbeck A, von Elsner L, Hagemann S, Just I. Binding of Clostridium botulinum C3 exoenzyme to intact cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2014;387(6):523-532

Strotmeier J, Mahrhold S, Krez N, Janzen C, Lou J, Marks JD, Binz T, Rummel A. Identification of the synaptic vesicle glycoprotein 2 receptor binding site in botulinum neurotoxin A. *FEBS Lett* 2014;588(7):1087-1093

Wagner S, Maibaum D, Pich A, Nolte I, Murua Escobar H. Verification of a Canine PSMA (FolH1) Antibody. *Anticancer Res* 2015;35(1):145-148

Wohlan K, Goy S, Olling A, Srivaraatharajan S, Tatge H, Genth H, Gerhard R. Pyknotic cell death induced by *Clostridium difficile*

TcdB: Chromatin condensation and nuclear blister are induced independently of the glucosyltransferase activity. *Cell Microbiol* 2014;76(11):1678-1692

## Übersichtsarbeiten

Nkuipou-Kenfack E, Koeck T, Mischak H, Pich A, Schanstra JP, Zürlbig P, Schumacher B. Proteome analysis in the assessment of ageing. *Ageing Res Rev* 2014;18C:74-85

## Buchbeiträge, Monografien

Rummel A. The dual receptor recognition of botulinum neurotoxins. In: Foster KA [Hrsg.]: *Molecular Aspects of Botulinum Neurotoxin*. New York, NY: Springer, 2014. S. 129-150 (Current Topics in Neurotoxicity; 4)

## Abstracts

2014 wurden 38 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Boetzkes, Alexander (Dr. med.): Sekretomanalyse hypervirulenter *Clostridium difficile*-Stämme.

Brandes, Vanessa (Dr. med.): Die durch Tauroursodeoxycholsäure vermittelte Phosphorylierung von Rac1/Cdc42 bewirkt eine reduzierte Glucosylierung katalysiert durch *C. difficile* Toxin B.

Goy, Sebastian David (PhD M.Sc. Biomedicine): *Clostridium difficile* Toxin B activates formyl peptide receptor 1 of human neutrophil granulocytes via N-terminal glucosyltransferase domain.

Rotsch, Jacqueline (Dr. med.): Zelluläre Auswirkungen des bakteriellen Exoenzyms C3 bot.

Völker, Anne Katrin (Dr. med.): Identifizierung und Charakterisierung der Rezeptorbindungstaschen von Botulinum Neurotoxin Serotyp D (BoNTD).

## Master

Beer, Lara-Antonia (M.Sc. Biochemie): Die Rolle der niedermolekularen GTPase Rac1 und der NADPH Oxidase bei der *Clostridium difficile* TcdB-induzierten Pyknose.

Petersen, Lara (M.Sc. Biochemie): Die Rolle von Rho-GTPasen in den zytopathischen und zytotoxischen Wirkungen von *Clostridium difficile* Toxinen.

## Bachelor

Gangl, Anna-Katharina (B.Sc. Biochemie): Effekte des marinen Toxins Latrunculin B auf die epitheliale Barrierefunktion des Kolon.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Just, Ingo (Prof. Dr. med.): Gutachter für die Alexander von Humboldt-Stiftung, INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Institut Pasteur (Paris), DFG, Editorial Board von "The Open Toxinology Journal" und "Small GTPases".

Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für Anaerobe, Cellular Microbiology, FEBS Letters Future Microbiology, International Journal of Medical Microbiology, International Journal of Biochemistry



and Cell Biology, Journal of Biological Chemistry, PLoS One, Toxins.

Gerhard, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): stellvertr. wissenschaftliche Leitung des Postgradualstudiengangs "Toxikologie und Umweltschutz" der Universität Leipzig, Gutachter für MRC (UK), Gutachter für diverse internationale Journale.

Rummel, Andreas (Dr. rer. nat.): Gutachter für Nature Structural & Molecular Biology, Nature Chemical Biology, Cellular and Molecular Life Sciences, Applied and Environmental Microbiology, Molecular Microbiology, Molecular Neurobiology, PLOS Pathogens,

PLOS One, FEBS Journal, Biologicals, Molecular Neurobiology, Biochemistry, Toxicon.

Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.): Leiter der Core-Facility Massenspektrometrie, Vorsitzender des Massenspektrometrie-Forums Hannover, Gutachter für DFG und diverse internationale Journale Editorial Board Disease Markers.

## Institut für Immunologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511/532-9721 • E-Mail: Foerster.Reinhold@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/immunologie.html](http://www.mh-hannover.de/immunologie.html)

- Keywords: Funktionen von Immunzellen; Entwicklung lymphoider Organe; Differenzierung von Immunzellen; Migration von Immunzellen; Spezielle immunologische Kompartimente; Adaptive und angeborene Immunantwort; Zwei-Photonen-Mikroskopie

## Forschungsprofil

Das Immunsystem ist ein den gesamten Organismus durchziehendes Netzwerk, das kontinuierlich Informationen über die momentane Präsenz eigener und fremder, harmloser und pathogener Bestandteile im Körper sammelt, bewertet und entsprechend darauf reagiert. Meistens veranlasst dies Toleranzinduktion 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 unseres Interesses stehen dabei das Chemokin/Rezeptorsystem, aber auch andere molekulare Komponenten, die die Prozesse der Adhäsion/Kommunikation, Migration, zellulären Differenzierung sowie Aktivierung/Suppression, steuern. Das Institut für Immunologie verfolgt mit seinen Projekten das Ziel, diese molekularbiologischen Vorgänge auf zellulärer Ebene *in vitro* und *in vivo*, vor allem aber *in vivo* an Mausmodellen zu studieren, um ihre Funktion als solche sowie ihre Bedeutung für die immunologische Kompetenz des Gesamtorganismus besser zu verstehen. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die funktionelle Analyse sogenannter lokaler Immunsysteme wie dem „mucosa associated lymphoid tissue“ (MALT), die spezifisch an die vor Ort gegebenen Herausforderungen angepasst sind. Die gewonnenen Erkenntnisse werden am Institut auch mit Hinblick auf ihre praktische Bedeutung verwertet, da sie Wege aufzeigen sollen, wie zum Beispiel Abstoßungsreaktionen transplantierten Gewebes gezielt vermieden werden könnten. In 2009 wurde eine dem Institut angegliederte Professur Mukosale Immunologie eingerichtet (Prof. Dr. Oliver Pabst), die sich der Erforschung der Funktionen und Besonderheiten des intestinalen Immunsystems widmet. Seit November 2014 hat PD Dr. Andreas Krueger die Professur für Regenerative Immunologie inne. Seine seit 2007 am Institut für Immunologie tätige Arbeitsgruppe befasst sich mit der Entschlüsselung der Mechanismen, die T-Zellentwicklung aus Stammzellen determinieren.

## Forschungsprojekte

### Der atypische Chemokinrezeptor CCRL1 bildet aktiv Chemokingradienten im Lymphknoten

Um die Zellen unseres Immunsystems gerichtet durch unseren Körper zu navigieren, besteht ein ausgeklügeltes System aus Botenstoffen, den Chemokinen, und ihren Rezeptoren. Die zahlenmäßig überlegene Gruppe bilden dabei die typischen, G-Protein gekoppelten Chemokinrezeptoren. Diese starten nach der Bindung ihres spezifischen Botenstoffes eine Signalkaskade in der Zelle, an deren Ende die Migration der Zelle in Richtung der höheren Konzentration des Botenstoffes steht. Dies ist sowohl entscheidend für die Einwanderung von Zellen in verschiedene Organe als auch für ihre Positionierung innerhalb des jeweiligen Organs. Im Gegensatz dazu gibt es auch eine kleinere Gruppe sogenannter atypischer Chemokinrezeptoren. Diese Rezeptoren können der Zelle keine Signale übermitteln, sondern dienen lediglich dazu, den Botenstoff nach der Bindung an den Rezeptor in die Zelle aufzunehmen und dort abzubauen. Diese effiziente Beseitigung der Botenstoffe ist dabei mindestens genauso wichtig, wie die durch die typischen Chemokinrezeptoren

bedingte gerichtete Zellmigration, da durch sie die Verfügbarkeit der Botenstoffe so verändert wird, dass migrierende Zellen optimale Bedingungen vorfinden.

Einer dieser atypischen Chemokinrezeptoren ist CCRL1 (auch bekannt als ACKR4), der unter anderem die Chemokine CCL19 und CCL21 bindet und abbaut. Diese beiden Chemokine sind die Liganden des Rezeptors CCR7, der die zentrale Rolle bei der Einwanderung von dendritischen Zellen (DCs) und T Zellen in den Lymphknoten spielt und für die korrekte Positionierung dieser Zellen in der T-Zell-Zone sorgt. Zusammen mit unseren Kooperationspartnern aus Birmingham, (Prof. Dr. Antal Rot und seine Arbeitsgruppe vom MRC Centre for Immune Regulation, School of Immunity and Infection, University of Birmingham, UK) konnten wir zeigen, dass nicht nur CCR7 und seine Liganden CCL19 und CCL21, sondern auch die Expression von CCRL1 für die Einwanderung und Positionierung der dendritischen Zellen im Lymphknotengewebe relevant ist.

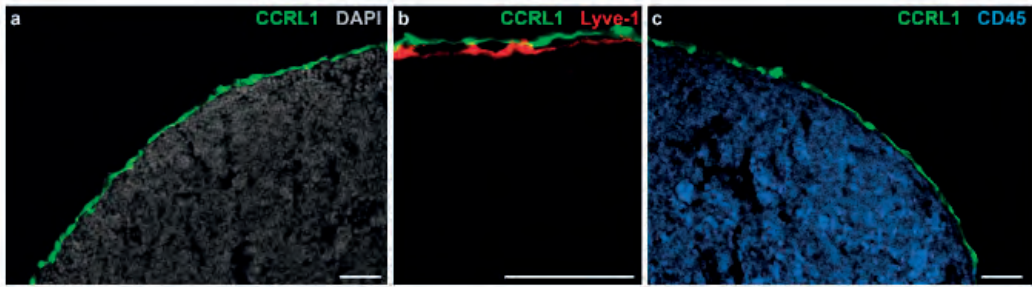
In peripheren Lymphknoten zeigt CCRL1 ein äußerst spezifisches Expressionsmuster. Mit Hilfe von grün fluoreszierenden CCRL1-eGFP-Reporterermäusen konnten wir zeigen, dass CCRL1 nur von den Endothelzellen im Dach des subkapsulären Sinus (SCS), nicht jedoch von den Zellen am Boden des SCS exprimiert wird [Abbildung 1]. Anhand dieser Expression stellten wir die Hypothese auf, dass CCRL1 die Chemokine CCL19 und CCL21 aus dem Sinuslumen entfernt und dieser lokale Konzentrationsunterschied zwischen Sinuslumen und Lymphknotenparenchym die Auswanderung von dendritischen Zellen aus dem SCS ermöglicht.

Tatsächlich fanden sich in genetisch modifizierten Tieren, denen das für CCRL1 kodierende Gen fehlt, weniger DCs in den peripheren Lymphknoten. Bei diesen Tieren zeigte sich zudem bei der histologischen Untersuchung der Lymphknoten Auffälligkeiten in der Verteilung der DCs. Die DCs, die CCR7-abhängig aus der Haut in den Lymphknoten einwandern, fanden sich vermehrt im subkapsulären Sinus und nur wenige hatten das Lymphknotenparenchym erreicht. Umgekehrt fanden sich bei den Tieren, die den Rezeptor CCRL1 exprimieren, nur sehr wenige dieser Zellen im SCS.

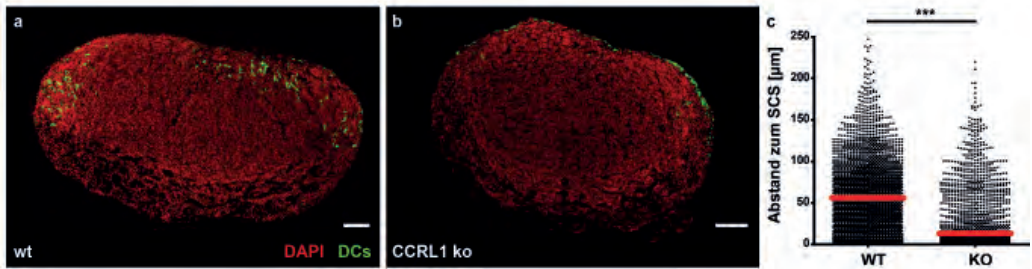
Um diesen Effekt genauer zu untersuchen, wurden Wildtypen und CCRL1-defizienten Empfängertieren dendritische Zellen in das Lymphgefäß injiziert, welches zum Kniekehlymphknoten führt. Bei der anschließenden histologischen Untersuchung der Kniekehlymphknoten konnten wir zeigen, dass zwei Stunden nach der Injektion deutlich mehr DCs in das Lymphknotenparenchym einwandern konnten, wenn CCRL1 am Dach des SCS exprimiert wird. Bei den CCRL1-defizienten Tieren dagegen akkumulierten die DCs im SCS und nur wenigen gelang der Eintritt in das Gewebe des Lymphknotens. Jedoch bleibt zu erwähnen, dass einmal eingewanderte DCs vergleichbare Entfernungen vom SCS zurücklegten. Die Migration der Zellen im Gewebe scheint also durch CCRL1 nicht beeinflusst zu werden, der Austritt der Zellen aus dem SCS ist dagegen maßgeblich von der Expression von CCRL1 abhängig. Zusammen mit anderen Experimenten bestätigten diese Ergebnisse unsere Hypothese, dass CCRL1 aktiv an der Verfügbarkeit von Chemokinen im Sinuslumen beteiligt ist.

Zusammengefasst konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass Chemokingradienten nicht nur wie bisher angenommen passiv durch Diffusion entstehen, sondern auch aktiv durch atypische Chemokinrezeptoren ausgebildet werden können.

Die gezeigten Ergebnisse wurden in der Zeitschrift Nature Immunology (Nat Immunol. 2014 Jul;15(7):623-30) publiziert. Weitere Details können dort eingesehen werden.



**Abb. 1:** CCRL1 wird von Zellen im Dach des subkapsulären Sinus exprimiert. (a) eGFP Expression (grün) im subiliacalen Lymphknoten einer heterozygoten CCRL1- eGFP Reportermaus, gegengefärbt mit dem DNA-bindenden Farbstoff DAPI (grau). (b) höhere Vergrößerung des SCS: CCRL1 (grün) befindet sich spezifisch im Dach des subkapsulären Sinus, während der Lyve-1 positive Boden (rot) frei von CCRL1 ist. (c) CCRL1 (grün) wird von Stromazellen oberhalb der CD45 positiven Immunzellen (blau) exprimiert; Messbalken (a-c) 50 µm



**Abb. 2:** CCRL1 wird für die Einwanderung von dendritischen Zellen in das Lymphknotenparenchym benötigt. (a,b) Kniekehlymphknoten einer wildtyp und einer CCRL1 defizienten Maus nach der intralymphatischen Injektion von 1000 DCs (grün); zusätzlich gefärbt mit dem DNA-bindenden Farbstoff DAPI (rot); Messbalken 100 µm. (c) Entfernung der injizierten DCs zum subkapsulären Sinus.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rot, Antal (Prof. Dr.), MRC Centre for Immune Regulation, School of Immunity and Infection, University of Birmingham, Birmingham, UK.; Förderung: ERC grant, SFB738, Rebirth

## Weitere Forschungsprojekte

### Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort und Immunmodulation.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: SFB900-B1

### Migrations- und Interaktionsverhalten plasmazytoider dendritischer Zellen.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: HBRS

### Die Bedeutung von Stromazellen für die Lymphknoten-Homöostase bei normalen und inflammatorischen Bedingungen.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: HBRS

### Die Bedeutung follikulärer T-Helfer-(TFH) und T-Helfer-17-Zellen (TH17) bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der rheumatoiden Arthritis.

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: KFO 250\_TP5

**Dynamics and function of regulatory macrophages.**

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**Lymph node homing of immune cells via afferent lymphatics - mechanisms and immune Response.**

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: ERC Grant Europäische Union

**Funktionelle Bedeutung von CD155 und ihm verwandter Rezeptoren in immunologischen Prozessen.**

■ Projektleitung: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Chambers, Benedict (Dr. rer. nat.), Karolinska-Universität, Stockholm, Schweden; Shibuya, Akira (Prof. Dr.), University of Tsukuba, Japan; Förderung: DFG

**Entwicklung neuer Strategien zur Behandlung einer Graft-versus-Host Erkrankung durch Beeinflussung der Spender T-Zell Wanderung.**

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr. med.); Förderung: DFG

**Optimierung der Spezifität und Funktion regulatorischer T-Zellen zur Verhinderung der Graft-versus-Host Erkrankung.**

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr. med.) und Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie-Stiftung

**Therapeutische Immunisierung gegen kommensale Bakterien zur Vermeidung einer Graft-versus-Host-Erkrankung nach Knochenmarkstransplantation.**

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), RWTH Aachen; Förderung: DGMIM

**Untersuchungen zur adoptiven T-Zell-Therapie mittels CMV-spezifischer gamma-delta T-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation.**

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr. med.) und Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.); Förderung: SFB 900-B8

**Der Einfluss von Stromazellen auf die Generierung regulatorischer T-Zellen im intestinalen Immunsystem.**

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**Spatiotemporal dynamics of acute and chronic Salmonella infection in mice.**

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rhen, Mikael (Prof. Dr.), Karolinska-Universität, Stockholm, Schweden; Förderung: IRTG 1273

**Lymphatics as Targets.**

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jalkanen, Sirpa (Prof. Dr.), Universität Turku, Finnland; Zhu, Mingzhao (Prof. Dr.), Beijing, China; Förderung: DFG

**Reciprocal interactions between the intestinal microbiota and immunoglobulin A.**

■ Projektleitung: Pabst, Oliver (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**Role of miRNA in T lineage regeneration.**

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Naumann, Ronald (Prof. Dr.), Transgenic Core Facility, Max-Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden; Weiss, Siegfried (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig; Gossler, Achim (Prof. Dr.), Institut für Molekularbiologie der MHH; Förderung: DFG Exzellenzcluster Rebirth

**microRNA-Transkriptionsfaktor-Netzwerke in der T-Zellrekonstitution nach Knochenmarkstransplantation.**

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Naumann, Ronald (Prof. Dr.), Transgenic Core Facility, Max-Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden; Böhne, Jens (Dr. rer. nat.) Institut für

Virologie der MHH; Geffers, Roland (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig; Förderung: SFB 738\_A7

**Mapping the early thymic progenitor niche.**

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr.), Institut für Experimentelle Hämatologie der MHH; Geffers, Roland (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig

**Modulation of antigen processing and presentation by microRNAs.**

■ Projektleitung: Zietara, Natalia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Weiss, Siegfried (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig;; Förderung: HiLF

**Untersuchung der Bedeutung enthesialer gamma-delta T-Zellen für den Interleukin-23 - Interleukin-17 vermittelten Gewebsumbau in der Spondyloarthropathie.**

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

**Die Bedeutung des gamma-delta T-Zell-Rezeptors für die Selektion und für die periphere Diversität von gamma-delta T-Zellen.**

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

**Der Einfluss der Darmflora auf das Z-Zell-Rezeptorrepertoire von regulatorischen T-Zellen.**

■ Projektleitung: Föhse, Lisa (Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

**Characterization of mast cell anatomy and function in primate airways - interaction with the nervous System.**

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kaup, Franz-Joseph (Prof. Dr.), DPZ, Göttingen; Förderung: DFG Priority Programme SPP 1394

**Originalpublikationen**

Bernhardt G. TACTILE becomes tangible: CD96 discloses its inhibitory peculiarities. *Nat Immunol* 2014;15(5):406-408

Blink SE, Caldis MW, Goings GE, Harp CT, Malissen B, Prinz I, Xu D, Miller SD. gammadelta T cell subsets play opposing roles in regulating experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Immunol* 2014;290(1):39-51

Braune EB, Schuster-Gossler K, Lyszkiewicz M, Serth K, Preusse K, Madlung J, Macek B, Krueger A, Gossler A. S/T phosphorylation of DLL1 is required for full ligand activity in vitro but dispensable for DLL1 function in vivo during embryonic patterning and marginal zone B cell development. *Mol Cell Biol* 2014;34(7):1221-1233

Chu DK, Jimenez-Saiz R, Verschoor CP, Walker TD, Goncharova S, Llop-Guevara A, Shen P, Gordon ME, Barra NG, Bassett JD, Kong J, Fattouh R, McCoy KD, Bowdish DM, Erjefalt JS, Pabst O, Humbles AA, Kolbeck R, Waserman S, Jordana M. Indigenous enteric eosinophils control DCs to initiate a primary Th2 immune response in vivo. *J Exp Med* 2014;211(8):1657-1672

Clahsen T, Pabst O, Tenbrock K, Schippers A, Wagner N. Localization of dendritic cells in the gut epithelium requires MAdCAM-1. *Clin Immunol* 2015;156(1):74-84

Curths C, Wichmann J, Dunker S, Windt H, Hoymann HG, Lauenstein HD, Hohlfeld J, Becker T, Kaup FJ, Braun A, Knauf S. Airway hyper-responsiveness in lipopolysaccharide-challenged common

marmosets (*Callithrix jacchus*). *Clin Sci (Lond)* 2014;126(2):155-162

Daussy C, Faure F, Mayol K, Viel S, Gasteiger G, Charrier E, Bienvenu J, Henry T, Debien E, Hasan UA, Marvel J, Yoh K, Takahashi S, Prinz I, de Bernard S, Buffat L, Walzer T. T-bet and Eomes instruct the development of two distinct natural killer cell lineages in the liver and in the bone marrow. *J Exp Med* 2014;211(3):563-577

Fleige H, Ravens S, Moschovakis GL, Bolter J, Willenzon S, Sutter G, Häussler S, Kalinke U, Prinz I, Förster R. IL-17-induced CXCL12 recruits B cells and induces follicle formation in BALT in the absence of differentiated FDCs. *J Exp Med* 2014;211(4):643-651

Guseva D, Holst K, Kaune B, Meier M, Keubler L, Glage S, Buettner M, Bleich A, Pabst O, Bachmann O, Ponimaskin EG. Serotonin 5-HT7 receptor is critically involved in acute and chronic inflammation of the gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(9):1516-1529

Hoffmann R, Braun A, Knauf S, Kaup FJ, Bleyer M. Distribution of ciliated epithelial cells in the trachea of common marmosets (*Callithrix jacchus*). *J Med Primatol* 2014;43(1):55-58

Khan S, Toyoda H, Linehan M, Iwasaki A, Nomoto A, Bernhardt G, Cello J, Wimmer E. Poliomyelitis in transgenic mice expressing CD155 under the control of the TAGE4 promoter after oral and parenteral poliovirus inoculation. *J Gen Virol* 2014;95(Pt 8):1668-1676

Kleine M, Worbs T, Schrem H, Vondran FW, Kaltenborn A, Klempnauer J, Förster R, Josenhans C, Suerbaum S, Bektas H. *Helicobacter*

hepaticus induces an inflammatory response in primary human hepatocytes. *PLoS One* 2014;9(6):e99713

Koch A, Saran S, Tran D, Klebba-Färber S, Thiesler H, Sewald K, Schindler S, Braun A, Klopfleisch R, Tamura T. Murine precision-cut liver slices (PCLS): a new tool for studying tumor microenvironments and cell signaling ex vivo. *Cell Commun Signal* 2014;12(1):73

Lauenstein L, Switalla S, Prenzler F, Seehase S, Pfennig O, Förster C, Fieguth H, Braun A, Sewald K. Assessment of immunotoxicity induced by chemicals in human precision-cut lung slices (PCLS). *Toxicol In Vitro* 2014;28(4):588-599

Le DD, Rochlitzer S, Fischer A, Heck S, Tschernig T, Sester M, Bals R, Welte T, Braun A, Dinh QT. Allergic airway inflammation induces the migration of dendritic cells into airway sensory ganglia. *Respir Res* 2014;15:73-9921-15-73

Lim CH, Voedisch S, Wahl B, Rouf SF, Geffers R, Rhen M, Pabst O. Independent bottlenecks characterize colonization of systemic compartments and gut lymphoid tissue by salmonella. *PLoS Pathog* 2014;10(7):e1004270

Lyszkiewicz M, Zietara N, Föhse L, Puchalka J, Diestelhorst J, Witzlau K, Prinz I, Schambach A, Krueger A. Limited niche availability suppresses murine intrathymic dendritic-cell development from noncommitted progenitors. *Blood* 2015;125(3):457-464

Menon MB, Sawada A, Chaturvedi A, Mishra P, Schuster-Gossler K, Galla M, Schambach A, Gossler A, Förster R, Heuser M, Kotlyarov A, Kinoshita M, Gaestel M. Genetic deletion of SEPT7 reveals a cell type-specific role of septins in microtubule destabilization for the completion of cytokinesis. *PLoS Genet* 2014;10(8):e1004558

Nagumo Y, Iguchi-Manaka A, Yamashita-Kanemaru Y, Abe F, Bernhard G, Shibuya A, Shibuya K. Increased CD112 expression in methylcholanthrene-induced tumors in CD155-deficient mice. *PLoS One* 2014;9(11):e112415

Neuhauss V, Chichester JA, Ebensen T, Schwarz K, Hartman CE, Shoji Y, Guzman CA, Yusibov V, Sewald K, Braun A. A new adjuvanted nanoparticle-based H1N1 influenza vaccine induced antigen-specific local mucosal and systemic immune responses after administration into the lung. *Vaccine* 2014;32(26):3216-3222

Reinhardt A, Ravens S, Fleige H, Haas JD, Oberdorfer L, Lyszkiewicz M, Förster R, Prinz I. CCR7-mediated migration in the thymus controls gammadelta T-cell development. *Eur J Immunol* 2014;44(5):1320-1329

Schaumann F, Frömke C, Dijkstra D, Alessandrini F, Windt H, Karg E, Müller M, Winkler C, Braun A, Koch A, Hohlfeld J, Behrendt H, Schmid O, Koch W, Schulz H, Krug N. Effects of ultrafine particles on the allergic inflammation in the lung of asthmatics: results of a double-blinded randomized cross-over clinical pilot study. *Part Fibre Toxicol* 2014;11(1):39

Stahl FR, Keyser KA, Heller K, Bischoff Y, Halle S, Wagner K, Messerle M, Förster R. Mck2-dependent infection of alveolar macrophages promotes replication of MCMV in nodular inflammatory foci of the neonatal lung. *Mucosal Immunol* 2015;8(1):57-67

Ugur M, Schulz O, Menon MB, Krueger A, Pabst O. Resident CD4+ T cells accumulate in lymphoid organs after prolonged antigen exposure. *Nat Commun* 2014;5:4821

Ulvmar MH, Werth K, Braun A, Kelay P, Hub E, Eller K, Chan L, Lucas B, Novitzky-Basso I, Nakamura K, Rulicke T, Nibbs RJ, Worbs T, Förster R, Rot A. The atypical chemokine receptor CCRL1 shapes functional CCL21 gradients in lymph nodes. *Nat Immunol* 2014;15(7):623-630

Wen T, Mingler MK, Wahl B, Khorki ME, Pabst O, Zimmermann N, Rothenberg ME. Carbonic anhydrase IV is expressed on IL-5-activated murine eosinophils. *J Immunol* 2014;192(12):5481-5489

Winter M, Kashani E, Chennupati V, Föhse L, Prinz I. Visualization and quantification of monoallelic TCRalpha gene rearrangement in alphabeta T cells. *Immunol Cell Biol* 2014;92(5):409-416

## Übersichtsarbeiten

Vermijlen D, Prinz I. Ontogeny of Innate T Lymphocytes - Some Innate Lymphocytes are More Innate than Others. *Front Immunol* 2014;5:486

## Abstracts

2014 wurden 45 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Chopra, Himpriya (PhD M.Sc. Biomed. Sciences): Lymph node stromal cells in modulation of effector lymphocyte responses in the intestinal immune system.

Fleige, Henrike (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Molecular and cellular mechanisms of BALT development.

Garg, Garima (Dr. rer. nat.): Identification of cellular players and molecular mechanisms enabling generation of stable Foxp3 + regulatory T cells.

Kashani, Elham (Dr. rer. nat. Dipl.Biol.): New insights into the mouse [gamma delta] T cell receptor repertoire.

Lim, Chee Han (Dr. rer. nat.): Spatiotemporal dynamics of acute and chronic Salmonella infection in mice.

Ugur, Milas (Dr. rer. nat. M.Sc.): Analysis of lymphocyte migration dynamics by in vivo cell tracking.

## Master

Arlt, Annekatrin (M. Sc.): Transcriptional regulation of microRNA-181 in T cell development.

Baron, Lena (M. Sc.): Kinetikanalysen des Aktivierungszustandes von ex vivo stimulierten dendritischen Zellen im murinen PCLS-Modell.

Brandstetter, Ronja Lorena (M. Sc.): Characterization of ex vivo immunostimulated dendritic cells in murine lung tissue.

### Stipendien

Fleige, Henrike (Dr. rer. nat.): BioLegend Promotionspreis.

Ugur, Milas (Dr. rer. nat.): Wilhelm-Hirte Promotionspreis.

### Wissenschaftspreise

Könecke, Christian (PD Dr. med.): Nachwuchsförderung der Deutschen Gesellschaft für Mukosale Immunologie und Mikrobiom.

Stahl, Felix (Dr. rer. nat.): Wilhelm-Hirte Promotionspreis.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Förster, Reinhold (Prof. Dr.): Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Immunologie; Mitglied im DFG-Fachkollegium 204; Programmbeauftragter des internationalen PhD-Studienganges „Infection Biology“; Gutachter der DFG und des BMBF, der Leibnizgesellschaft, des Austrian ScienceFunds und der German-Israeli Foundation; Gutachter für zahlreiche Zeitschriften: Nature-Group, Immunity, Journal of Experimental Medicine, Journal of Immunology, European Journal of Immunology, International Journal of Cancer, Blood, Journal of Clinical Investigation und andere.

Pabst, Oliver (Prof. Dr.): Gründungsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Mukosale Immunologie und Mikrobiom (DGMIM); Mitglied der DGfI und der Society for Mucosal Immunology (SMI); Mitglied im Editorial Bord der Zeitschrift Mucosal Immunology, Gutachter für die DFG, Broad Medical Research Program, Agence National de la Recherche (ANR); Gutachter für die Zeitschriften Nature, Science, Nature Immunology, Immunity, Mucosal Immunology, Journal of Experimental Medicine und andere.

Krueger, Andreas (Prof. Dr.): Gutachter für die DFG, die Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT), Portugal, die Agence Nationale de Recherche (ANR), Frankreich und die Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW); Gutachter für diverse Zeitschriften.

Braun, Armin (Prof. Dr.): Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL); Gutachter für das BMBF und die Boehringer-Ingelheim-Stiftung; Gutachter für die Zeitschriften American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Journal of Allergy and Clinical Immunology und andere.

Könecke, Christian (PD Dr. med.): Mitglied der European Group of Blood and Marrow Transplantation, der European Society of Medical Oncology und der European Haematology Association; Gutachter für die Zeitschriften Annals of Hematology und PLOSone.

Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.): Mitglied der DGfI; Gutachter für die DFG sowie nationaler und internationaler Forschungseinrichtungen; Gutachter für diverse internationale Zeitschriften.

Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.): Gutachter für die Zeitschriften Nature Immunology und andere.



## Institut für Klinische Chemie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Korbinian Brand

Tel.: 0511/532-6613 • E-Mail: brand.korbinian@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/zentrallabor.html](http://www.mh-hannover.de/zentrallabor.html)

■ Keywords: Signalübertragung, Toleranz, Differenzierung, Monozyten/Makrophagen, NF-kappaB, C/EBPbeta, Molekulare Diagnostik, Referenzsysteme, Lymphozytenbiologie, Lungenentzündung, Virale Infektion, Allergie, Mastzellen, Membrane Trafficking, Aktin-Zytoskelett

## Forschungsprofil

Die wissenschaftliche Tätigkeit unseres Instituts ist auf folgende Schwerpunkte ausgerichtet:

1. Untersuchung von Mechanismen der Signalübertragung in monozytären Zellen (Leitung: Prof. Dr. Brand, Dr. Huber)  
Übergeordnetes Ziel unserer Forschungstätigkeit ist ein besseres Verständnis von Mechanismen der Signalübertragung in monozytären Zellen mit Bezug zu entzündlich-immunologischen Prozessen. Ein Schwerpunkt stellt dabei die Untersuchung der Mechanismen dar, die an der Abschaltung von Signalwegen beteiligt sind, die bei inflammatorischen Prozessen eine Rolle spielen. Ein weiteres Ziel ist die Analyse von Signalwegen, die zur monozytären Differenzierung beitragen. Diese Mechanismen besitzen eine pathophysiologische Relevanz für akut und chronisch entzündliche Erkrankungen.
2. Zelluläre und molekulare Mechanismen von Entzündungsreaktionen (Leitung: Prof. Dr. Lee, Dr. Föger)  
Die Forschungsgruppe für Entzündungsforschung (Leitung Prof. Lee) untersucht neuartige regulatorische Motive bei Entzündungsreaktionen in Hinblick auf die Immunabwehr gegen Infektionen. Das übergreifende Forschungsziel ist hierbei die Identifizierung molekularer und zellulärer Schlüsselmechanismen die Virus-induzierten Entzündungsreaktionen zugrunde liegen, als auch die Entwicklung neuartiger Perspektiven für klinische Anwendungen. Die Studien verfolgen einen multidisziplinären Forschungsansatz, bei dem zellbiologische, immunologische und genetische Methoden in Kombination mit Tier- und Krankheitsmodellen eingesetzt werden.
3. Molekulare Diagnostik (Leitung: Prof. Dr. Lichtinghagen)  
In diesen Projekten sollen molekulare Ansätze für verschiedene diagnostische Verfahren erarbeitet werden, z.B. Analyse der Pharmakogenetik bzw. Identifizierung diagnostischer und/oder prognostischer Marker bei verschiedenen Krankheitsbildern (Immunsuppression, Schlaganfall, chronische Entzündung).
4. Referenzsysteme und Drug Monitoring (Leitung: Prof. Dr. Schumann, Dr. Grote-Koska)  
In diesen Projekten wurden Referenzsysteme für Messgrößen im Serum untersucht und entwickelt, z.B. zur Bestimmung des pH, von Elektrolyt- und Substratkonzentrationen, sowie für verschiedene Pharmaka im Plasma oder Blut. Das Kalibrierlabor ist akkreditiert nach ISO 17025 und ISO 15195, seine Kompetenz für die Kalibrierung von standardisierten Verfahren zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen ist international anerkannt. Darüber hinaus wurde 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. Bezüglich des Drug Monitorings dieser vier Immunsuppressiva ist im Rahmen einer Firmenkooperation die Tauglichkeit eines neuartigen Messsystems für die Routine-Analytik von Patientenproben untersucht worden.

## Forschungsprojekte

### **Charakterisierung der posttranskriptionellen Regulationsmechanismen der C/EBPbeta-Expression während der monozytären Differenzierung**

Eines der zentralen Ziele unserer Arbeitsgruppe ist die Aufklärung der Regulation und spezifischen Funktion von C/EBPbeta in differenzierenden (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 nur leicht induzierten mRNA-Konzentrationen zeigen, was auf eine dominierende Rolle von posttranskriptionellen Regulationsmechanismen hinweist. Dabei wirken die entscheidenden Signalmodule, die diese C/EBPbeta-Expression regulieren, direkt auf die Translation und/oder nachgeschaltete Mechanismen ein.

### **Die Differenzierung von monozytären Zellen durch differenzierungsfördernde Stimuli führt zu einem deutlichen RSK-vermittelten und eIF4B-abhängigen Anstieg der C/EBPbeta-LAP\*/LAP-Proteinexpression**

Bei einer PMA-induzierten Differenzierung von prämonozytären THP-1-Zellen findet man einen dramatischen Anstieg der C/EBPbeta-Isoformen LAP\* und LAP sowie eine deutliche Zunahme der LAP/LIP-Ratio über einen Zeitraum von 72 h. Unter diesen Bedingungen wurde jedoch mittels qRT-PCR nur eine schwache Zunahme der C/EBPbeta-mRNA-Konzentrationen gemessen. Ein vergleichbares Expressionsmuster von C/EBPbeta-mRNA und -Protein konnten wir auch in PMA-stimulierten monozytären Mono Mac 6- bzw. Vitamin D3-stimulierten THP-1-Zellen nachweisen. Experimente zur Untersuchung der die C/EBPbeta-Proteinexpression regulierenden Signalwege zeigten nicht die erwartete Abhängigkeit der Translation von den klassischen Translationsregulatoren mTOR oder S6K, sondern einen starken dosisabhängigen Einfluss von MEK- und RSK-Inhibitoren auf die PMA-abhängige C/EBPbeta-Expression und die LAP/LIP-Ratio. Diese Ergebnisse konnten durch RSK-siRNA-Ansätze bestätigt werden. Zudem konnte eine PMA-abhängige Zunahme der Expression der phosphorylierten Form des Translationsinitiationsfaktors eIF4B nachgewiesen werden, die ebenfalls durch den Inhibitor dosisabhängig gehemmt werden konnte. Sowohl die Unterdrückung der eIF4B-Phosphorylierung als auch die Reduktion der eIF4B-Expression durch den RSK-Inhibitor bzw. durch eIF4B-siRNA führten zu einer Unterdrückung der C/EBPbeta-Expression. Interessanterweise scheint die Expression von eIF4B in Monozyten unter differenzierenden Bedingungen von einer nicht-klassischen (d.h. eIF2alpha-unabhängigen) PKR-Aktivität abhängig zu sein. Diese Ergebnisse deuten stark auf eine durch RSK regulierte und von eIF4B abhängige Regulation der C/EBPbeta-Translation unter PMA-Stimulation hin.

### **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 unter Einfluss von PMA eine signifikante Erhöhung der Proteinstabilität, wobei eine Inhibition des RSK-Signalwegs keinen Einfluss auf diese Stabilisierung hatte. Darüber hinaus konnte mithilfe von Protease-Inhibitoren gezeigt werden, dass der Abbau von C/EBPbeta hauptsächlich von der Aktivität der Proteasomen und von Calpainen abhängig ist. Weitergehende Untersuchungen mit Protease-Aktivitäts-Tests ergaben, dass diese proteolytischen Aktivitäten in Anwesenheit von PMA deutlich reduziert werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die posttranslationelle Regulation durch proteolytische Degradation eine wesentliche Rolle in der PMA-abhängigen C/EBPbeta-Expression spielt. Durch welche Signalwege diese Aktivitäten unter bestimmten zellulären Bedingungen reguliert werden, soll im weiteren Verlauf des Projekts eingehend untersucht werden.

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Huber, René (Dr. rer. nat.); Förderung: DGKL

## Weitere Forschungsprojekte

### **Einfluss von C/EBPbeta auf die monozytäre Differenzierung**

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Huber, René (Dr. rer. nat.); Förderung: DGKL

### **Charakterisierung von molekularen Mechanismen der TNF-Toleranz**

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Vogt, Nico (Dr. rer. nat.); Förderung: DGKL

### **Molekulare Diagnostik: Pharmakogenetik (Cytochrom P-450 beim Mammakarzinom bzw. bei psychiatrischen Erkrankungen); Genetische Polymorphismen (Zytokine und MMPs bei chronischen Lebererkrankungen); Auswirkung der Regulation von MMP-9 in Blutzellen auf den Einsatz als diagnostischer Marker; Diagnostische und prognostische Marker unter Berücksichtigung multi-parametrischer Ansätze bei chronischen Lebererkrankungen und beim Schlaganfall**

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med); Förderung: Siemens

### **Charakterisierung immunologisch relevanter Prozesse bei der Lungenentzündung und translationale Studien zur Testung neu entwickelter immunregulatorischer Reagenzien**

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Einzelantrag (LE 1254/2-2)

### **Translationale Studien zur Testung neu entwickelter immunregulatorischer Reagenzien**

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Excellence Cluster „Inflammation at Interfaces“ (EXC306\_LEE), Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik, DGKL-Nachwuchsakademie (Dr. Danisch)

### **Identifizierung neuartiger Regulationsmechanismen bei Entzündungsreaktionen und septischem Schock**

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Einzelantrag (LE1254/3-1)

### **Untersuchungen zur Funktion aktin-regulatorischer Proteine bei Mastzell-vermittelten allergischen Reaktionen**

■ Projektleitung: Föger, Niko (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Einzelantrag (FO 688/2-1)

### **Entwicklung von Referenzsystemen für international standardisierte Messverfahren zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen sowie für die Bestimmung von Pharmaka (z.B. Immunsuppressiva, Antiepileptika), Elektrolyt- und Substratkonzentrationen bzw. die pH-Messung**

■ Projektleitung: Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.); Grote-Koska, Denis (Dr. rer. nat.); Förderung: DGKL

### **Entwicklung eines Referenzsystems zur Bestimmung der katalytischen Konzentration von Lipase im Serum**

■ Projektleitung: Grote-Koska, Denis (Dr. rer. nat.); Klauke, Rainer; Förderung: IFCC, DGKL

### **Systemic analysis of E3 ubiquitin ligases required for monocyte differentiation**

■ Projektleitung: Christmann, Martin (Dr. rer. nat); Förderung: DGKL

### **Originalpublikationen**

Biethahn K, Orinska Z, Vigorito E, Goyeneche-Patino DA, Mirghomizadeh F, Föger N, Bulfone-Paus S. miRNA-155 controls mast cell activation by regulating the PI3Kgamma pathway and anaphylaxis in a mouse model. *Allergy* 2014;69(6):752-762

Gillmann HJ, Meinders A, Großhennig A, Larmann J, Bünte C, Calmer S, Sahlmann B, Rustum S, Aper T, Lichtinghagen R, Koch A, Teebken OE, Theilmeier G. Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients. *Crit Care Med* 2014;42(6):1498-1506

Grosse GM, Tryc AB, Dirks M, Schuppner R, Pflugrad H, Lichtinghagen R, Weissenborn K, Worthmann H. The temporal dynamics of plasma fractalkine levels in ischemic stroke: association with clinical severity and outcome. *J Neuroinflammation* 2014;11:74-2014;11:74

Grote-Koska D, Czajkowski S, Brand K. Performance of the new RapidFire(R) system for therapeutic monitoring of immunosuppressants. *Ther Drug Monit* 2014;DOI: 10.1097/FTD.0000000000000139

Grote-Koska D, Czajkowski S, Klauke R, Panten E, Brand K, Schumann G. A candidate reference measurement procedure for Cyclosporine A in whole blood. *Accred Qual Assur* 2014;19(3):147-157

Gu YM, Thijs L, Liu YP, Zhang Z, Jacobs L, Koeck T, Zürbig P, Lichtinghagen R, Brand K, Kuznetsova T, Olivi L, Verhamme P, Delles C, Mischak H, Staessen JA. The urinary proteome as correlate and predictor of renal function in a population study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(12):2260-2268

Günther J, Vogt N, Hampel K, Bikker R, Page S, Müller B, Kandemir J, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Huber R, Brand K. Identification of Two Forms of TNF Tolerance in Human Monocytes: Differential Inhibition of NF-kappaB/AP-1- and PP1-Associated Signaling. *J Immunol* 2014;192(7):3143-3155

Heberlein A, Käser M, Lichtinghagen R, Rhein M, Lenz B, Kornhuber J, Bleich S, Hillemacher T. TNF-alpha and IL-6 serum levels: Neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? *Alcohol* 2014;48(7):671-676

Kupfer P, Huber R, Weber M, Vlaic S, Haupt T, Koczan D, Guthke R, Kinne RW. Novel application of multi-stimuli network inference to synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis patients. *BMC Med Genomics* 2014;7:40-214;7:40

Müller-Deile J, Lichtinghagen R, Haller H, Schmitt R. Online Kt/V Monitoring in Haemodialysis by UV Absorbance: Variations during Intra-Dialytic Meals. *Blood Purif* 2014;37(2):113-118

Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Lichtinghagen R, Guenther D, Suero EM, Jagodzinski M, Krettek C. Preliminary results of a new test for rapid diagnosis of septic arthritis with use of leukocyte esterase and glucose reagent strips. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(24):2032-2037

Peters S, Guenther S, Kellermann K, Jungwirth B, Lichtinghagen R, Haverich A, Hagl C, Khaladj N. An experimental model of myocardial infarction and controlled reperfusion using a miniaturized cardiopulmonary bypass in rats. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;19(4):561-566

Siwy J, Schanstra JP, Argiles A, Bakker SJ, Beige J, Boucek P, Brand K, Delles C, Duranton F, Fernandez-Fernandez B, Jankowski ML, Al Khatib M, Kunt T, Lajer M, Lichtinghagen R, Lindhardt M, Maahs DM, Mischak H, Mullen W, Navis G, Noutsou M, Ortiz A, Persson F, Petrie JR, Roob JM, Rossing P, Ruggenenti P, Rychlik I, Serra AL, Snell-Bergeon J, Spasovski G, Stojceva-Taneva O, Trillini M, von der Leyen H, Winkhofer-Roob BM, Zurbig P, Jankowski J. Multicentre prospective validation of a urinary peptidome-based classifier

for the diagnosis of type 2 diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(8):1563-1570

Witt L, Glage S, Schulz K, Lichtinghagen R, Simann A, Pape L, Sumpelmann R. Impact of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Paediatr Anaesth* 2014;24(9):974-979

Woetzel D, Huber R, Kupfer P, Pohlers D, Pfaff M, Driesch D, Haupt T, Koczan D, Stiehl P, Guthke R, Kinne RW. Identification of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients by transcriptome-based rule set generation. *Arthritis Res Ther* 2014;16(2):R84

## Abstracts

2014 wurden 4 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Gutsch, Romina (Dr. rer. nat.): Die Rolle des Transkriptionsfaktors CEBPB bei der Regulation der Proliferation und Differenzierung von monozytären Zellen.

## 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 (Lehrstuhlbesetzungen, Habilitationsverfahren); Gutachter für folgende Zeitschriften: *BioMed Research International*; *Journal of the American Heart Association*; *Journal of Parasitology Research*; *Journal of Leukocyte Biology*.

Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen; Mitglied in der Weiterbildungskommission (Klinischer Chemiker) der DGKL; Veranstalter eines Repetitoriums für Klinische Chemiker und Laborärzte; Mitglied im Editorial Board folgender Zeitschriften: *Disease Markers* (Hindawi Publishing Corporation); Gutachter für folgende Zeitschriften: *Hepatology*; *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; *Journal of Laboratory Medicine*; *Pathology Research and Practice*; *International Journal of Medical Sciences*.

Schumann, Gerhard (Prof. Dr. rer. nat.): Eingeladener Redner und Chairman bei verschiedenen Veranstaltungen; Mitglied des Committee for Traceability in Laboratory Medicine (C-TLM) der IFCC; Stellvertretender Obmann im DIN Normenausschuss Medizin (NaMed 063); Delegierter des DIN und Experte für die Normung von Referenzsystemen bei der International Organization for Standardization (ISO), Technical Committee 212 (Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems), Working Group 2; Gutachter und wissenschaftlicher Berater für die Stiftung für Pathobiochemie und molekulare Diagnostik und für das Referenzinstitut für Bioanalytik der DGKL; Gutachter für folgende Zeitschriften: *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; *Clinical Biochemistry*; *Clinical Chemistry*; *Accreditation and Quality Assurance*.

Huber, René (Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Institutionen: Reumafonds/Dutch Arthritis Foundation; Gutachter für folgende Zeitschriften: *Rheumatology*; *British Journal of Haematology*.

Grote-Koska, Denis (Dr. rer. nat.): Mitglied des Committee for Reference Systems of Enzymes (C-RSE) der IFCC mit wesentlicher Beteiligung an der Entwicklung einer international anerkannten Referenzmethode zur Bestimmung der Lipase im Serum; Delegierter des DIN und Experte für die Normung von Referenzsystemen bei

der International Organization for Standardization (ISO), Technical Committee 212 (Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems), Working Group 2; Gutachter für folgende Institutionen: Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL.

## Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

### ■ Direktor: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511/532-6769 • E-Mail: [suerbaum.sebastian@mh-hannover.de](mailto:suerbaum.sebastian@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/mikrobiologie.html](http://www.mh-hannover.de/mikrobiologie.html)

■ Keywords: Mikrobiologie, Krankenhaushygiene, Pathogenese, Genomik, Infektionsimmunologie, Mikrobiom, Infektion

### Forschungsprofil

Die Hauptaufgaben des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der MHH (IMMKH) sind Forschung über Infektionskrankheiten (Infektionserreger und Infektabwehr), die Labordiagnostik von Infektionen durch Bakterien, Pilze und Parasiten, die Beratung der behandelnden Ärzte bei der Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten, die Krankenhaushygiene und die Lehre für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Biologie und anderer Fachrichtungen. Das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene hat seit vielen Jahren eine zentrale Stellung in der Forschungslandschaft der MHH, der Lehre und der klinischen Versorgung inne. Am Institut bestehen zurzeit sieben wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die ausnahmslos international angesehen und in bestehende Forschungsverbünde der MHH eingebunden sind. Schwerpunkt der Arbeitsgruppe von Prof. Suerbaum ist die genetische Variabilität von *Helicobacter pylori* sowie die molekulare Pathogenese der *Helicobacter hepaticus*-Infektion. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Franz-Christoph Bange untersucht die Mechanismen der Persistenz von *Mycobacterium tuberculosis*. Die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Christine Josenhans untersucht Erreger-Wirtsinteraktionen und angeborene Immunantwort in den Modellsystemen der chronischen *Helicobacter pylori*- und *Helicobacter hepaticus*-Infektion sowie das wirtsspezifische Erregerverhalten in *Campylobacter*-Infektionen. Prof. Dr. Andreas Klos charakterisiert mit seiner Gruppe Pathomechanismen von obligat intrazellulären Chlamydien, deren Interaktion mit dem Immunsystem, Antibiotika mit einem neuen Wirkprinzip in Mausmodellen für Pneumonie sowie im Bereich des Komplementsystems die Immunbiologie der Anaphylatoxine und ihrer Rezeptoren bei entzündlichen Erkrankungen. Die bis zum 30.09.2014 von Frau Prof. Dr. Iris Chaberny und ab 01.10.2014 von Herrn Prof. Dr. Franz-Christoph Bange geleitete Krankenhaushygiene führt Forschungsarbeiten zur Epidemiologie nosokomialer Infektionen und zur Transmission nosokomialer Krankheitserreger sowie zu systematischen umfassenden Interventionen durch. 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

#### Altersabhängige Empfindlichkeit gegenüber Infektionserregern

Obwohl in Industrieländern nach Einführung von Impfungen und der Verfügbarkeit von Antibiotika Herz-Kreislauf- und Tumorerkrankungen die wichtigsten Todesursachen darstellen, spielen Infektionserkrankungen weiterhin eine wichtige Rolle. V.a. in Entwicklungsländern belegen Tuberkulose, Malaria, HIV aber auch Infektionen des Gastrointestinal- und Respirationstraktes sowie des Zentralen Nervensystems nach wie vor die ersten Plätze in den Sterblichkeitsstatistiken. Insbesondere bei der Kindersterblichkeit spielen Infektionskrankheiten weltweit eine herausragende Rolle. Die Faktoren, die in einem sich entwickelnden Organismus zu einer besonderen Empfindlichkeit gegenüber Infektionskrankheiten beitragen, wurden bislang aber nur wenig untersucht. Unsere Arbeiten beschäftigen sich daher mit altersabhängigen

Faktoren der Infektionsempfindlichkeit. Dies v.a. gegenüber pathogenen Mikroorganismen im Gastrointestinaltrakt.

So konnten wir in der Vergangenheit zeigen, dass die Expression des angeborenen Immunrezeptors Toll-like Rezeptor (TLR) 3 im Darmepithel von erwachsenen Mäusen für die Resistenz gegenüber einer klinisch manifesten Infektion mit Rotaviren verantwortlich ist. Beim neugeborenen Tier, das eine hohe Empfindlichkeit gegenüber Rotaviren aufweist, fehlt hingegen die epitheliale Expression von TLR3 im Darm. TLR3 erkennt doppelsträngige RNA, Bestandteil der Rotaviruspartikel, und führt zu einer erhöhten Expression von antiviralen Effektormolekülen. Diese schützen die Zelle vor einer Virusinfektion und Replikation von Viruspartikeln. Da Rotaviren sich wegen des ausgeprägten Zelltropismus fast ausschließlich im Darmepithel replizieren, führt die TLR3-vermittelte epitheliale Immunstimulation und Induktion von antiviralen Effektormolekülen zu einem Schutz vor einem stärkeren Virusbefall. So fanden wir in neugeborenen Mäusen bei einer relativ gering ausgeprägten antiviralen Immunantwort eine hohe Virusreplikation, starke histopathologische Veränderungen und klinische Symptome. In adulten Wildtyp-Mäusen hingegen fand sich nach Infektion eine starke antivirale Immunabwehr bei niedriger Virusreplikation und kaum histopathologischen Veränderungen. Adulte Mäuse, denen die epitheliale TLR3 Expression fehlte, ähnelten jedoch neugeborenen Mäusen mit einer stark erhöhten Virusreplikation bei verminderter antiviraler Immunabwehr. Interessanterweise fand sich auch bei Menschen ein signifikanter altersabhängiger Anstieg der TLR3 Expression im Darmgewebe. Kinder unter fünf Jahren, die bekanntermaßen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Rotaviren zeigen, besaßen eine niedrigere Expression von TLR3 als ältere Kinder.

Im letzten Jahr führten wir ähnliche Untersuchungen zu einem anderen wichtigen humanen Krankheitserreger durch. Enterische Salmonellen führen beim Erwachsenen zu einer Durchfallerkrankung; die Salmonellen bleiben während der Infektion auf das Darmgewebe beschränkt. Bei Neugeborenen hingegen kann es nach Infektion mit enterischen Salmonellen zur Ausbreitung in die Blutbahn und dem klinischen Bild einer Sepsis bzw. Meningitis kommen. Dieses Krankheitsbild findet sich v.a. in Entwicklungsländern in Afrika, in denen die Inzidenz von Salmonellen-Erkrankungen in allen Altersschichten wegen der oft unzureichenden sanitären Bedingungen hoch ist. Der Grund für die altersabhängig unterschiedliche Verbreitung der Bakterien im Wirt wurde bislang nicht untersucht. Salmonellen besitzen unterschiedliche Mechanismen, die Wirtabwehr zu umgehen und die Darmmukosa zu penetrieren. So exprimieren sie Virulenzfaktoren, die die Invasion nicht-phagozytärer Zellen und die intrazelluläre Vermehrung selbst in Immunzellen ermöglichen und dabei helfen, die Barriere des Darmepithels zu überwinden. Alternativ lassen sich Salmonellen durch sogenannte M Zellen oder Dendritische Zellen aufnehmen, die entlang der Darmschleimhaut sitzen und die Bakterien anschließend im subepithelialen Gewebe wieder freisetzen.

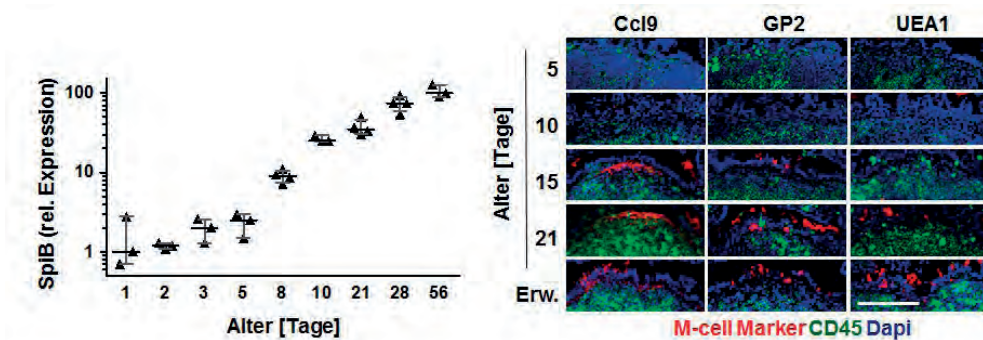
Zu Beginn etablierten wir ein orales Infektionsmodell mit *Salmonella Typhimurium* sowohl bei sechs Wochen alten, erwachsenen als auch einen Tag alten, neugeborenen Mäusen. Vergleichende Analysen zeigten, dass die Kolonisierung des Dün- und Dickdarmes nach Exposition mit Salmonellen in neugeborenen Mäusen viel ausgeprägter stattfand. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die verminderte Kolonisationsresistenz zurückzuführen, die durch die beim Neugeborenen nur gering ausgeprägte Darmflora entsteht. Passend dazu erfolgte auch die Ausbreitung in systemische Organe wie Leber und Milz beim Neugeborenen in höheren Keimzahlen. Interessant wurden die Arbeiten, als wir eine Salmonellenmutante untersuchten, der die Eigenschaft zur Infektion nicht-phagozytärer Zellen fehlt. Im adulten Wirt zeigten diese sogenannten *Salmonella pathogenicity island (SPI)1*-defizienten Salmonellen keinen Unterschied im Infektionsverlauf; offensichtlich nutzten die Salmonellen hier M Zellen oder Dendritische Zellen zur Translokation ins subepitheliale Gewebe. In neugeborenen Mäusen jedoch zeigten SPI1 defiziente Salmonellen stark verminderte Keimzahlen in systemischen Organen wie Milz, Leber und Lymphknoten. Das bedeutete, dass Salmonellen im neugeborenen und adulten Wirt unterschiedliche Wege der Translokation durch die Darmschleimhaut nutzen. M Zellen scheinen nur im adulten Tier eine effektive mukosale Translokation zu ermöglichen.

Die Bedeutung von M Zellen bei der Translokation von Salmonellen im adulten Wirt wurde bereits vor einigen Jahren gezeigt. Warum nutzten Salmonellen diesen Weg nicht auch in neugeborenen Mäusen? Histologische und

molekularbiologische Analysen gaben die überraschende Antwort: M Zellen entstehen in Mäusen erst nach der zweiten Lebenswoche. In den ersten Tagen sind die Salmonellen daher auf ihre SPI1 vermittelte Fähigkeit der Invasion von Epithelzellen angewiesen. Tatsächlich konnten wir immunhistologisch Salmonellen in Epithelzellen des Darms neugeborener Mäuse nachweisen. Das weckte unser Interesse, da intraepitheliale Salmonellen in adulten Mäusen nicht dargestellt werden können. Analysen zur Interaktion mit Epithelzellen basieren deshalb weitgehend auf Ergebnissen mit Zelllinien. Tatsächlich konnten wir in unserem in vivo Modell immunhistologisch und elektronenmikroskopisch die typischen, bislang experimentell in vivo nur bei Kühen und Meerschweinchen nachgewiesenen Salmonella containing vacuoles (SCV) darstellen und charakterisieren. Unser Infektionsmodell eröffnet damit neue experimentelle Möglichkeiten, die Interaktion von Salmonellen mit Darmepithelzellen in vivo zu untersuchen. Erste eigene Analysen identifizierten durch den Einsatz von Gen-defizienten Mäusen die bei der epithelialen Immunerkennung von Salmonellen beteiligten Immunrezeptoren, die Bedeutung der Invasion für die Rezeptorstimulation und die epitheliale Immunantwort.

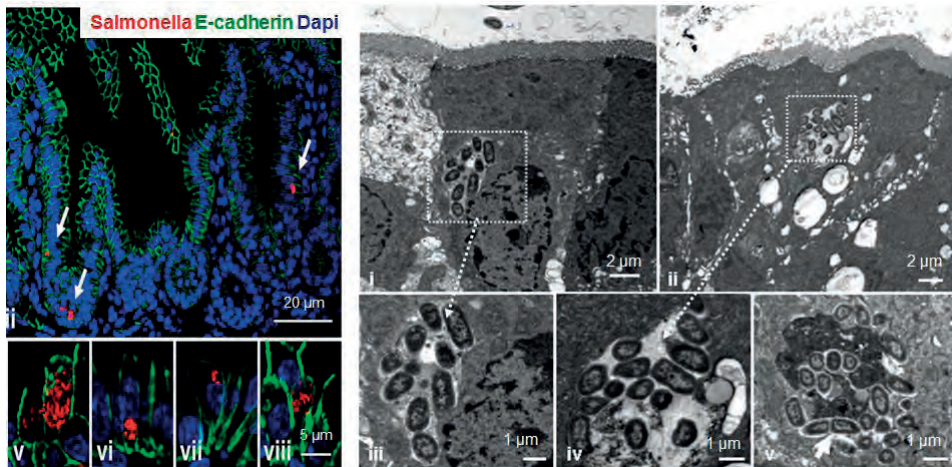
Warum aber lassen sich intraepitheliale Salmonellen bzw. die nach Invasion gebildeten SCVs nach Infektion von erwachsenen Mäusen so schwer darstellen? Auch wenn die Invasion von Epithelzellen für die mukosale Translokation wegen der vorhandenen M Zellen nicht notwendig ist, sollte sie aufgrund der vorliegenden Virulenzfaktoren der Salmonellen dennoch stattfinden. Verschiedene Beobachtungen könnten für die stark verminderte epitheliale Invasion von Salmonellen im erwachsenen Wirt verantwortlich sein. So konnten wir einen altersabhängigen Wechsel des Spektrums antimikrobieller Peptide nachweisen. Während neugeborene Mäuse ausschließlich das Cathelicidin Cramp exprimieren, finden sich in erwachsenen Mäusen durch Paneth Zellen produzierte Defensine. Defensine spielen aber bei der Wirtsabwehr gegenüber Salmonella eine wichtige Rolle. Darüber hinaus ist die Mukus-Schicht bei neugeborenen Mäusen stark vermindert. Antimikrobielle Peptide bilden jedoch zusammen mit der Mukus-Schicht eine funktionelle das Epithel schützende Einheit. Schließlich ist die Proliferation von Darmepithelzellen beim Neugeborenen stark vermindert. Die längere Lebensdauer von Epithelzellen im neugeborenen Wirt könnte es Salmonella erst ermöglichen, sich intraepithelial zu etablieren und SCVs auszubilden.

Unsere Ergebnisse erlauben erstmals die systematische Analyse der Interaktion zwischen Salmonellen und Darmepithelzellen in vivo. Darüber hinaus identifizieren sie wichtige altersabhängige Unterschiede des mukosalen Immunsystems, die zu einem besseren Verständnis der besonderen Infektionsanfälligkeit von Neugeborenen und Kindern beitragen und die Entwicklung altersspezifischer therapeutischer Strategien ermöglichen könnten.



**Abb. 1:** Altersabhängige Bildung von M Zellen im murinen Dünndarm. Quantitative RT PCR Analyse des für die M Zell Bildung essentiellen Transkriptionsfaktors SpiB in isolierten Darmepithelzellen von unterschiedlich alten Mäusen (links). Immunhistologische Färbung der M Zell-Marker Ccl9, Glykoprotein (GP)2 und Ulex Europaeus Lectin (UEA)1 im Dünndarm von 5, 10, 15, 21 und 28 Tage alten Mäusen (rechts). Aus: Zhang et al., PLoS Pathogens, 2014.





**Abb. 2:** Invasion von Darmepithelzellen durch enterische Salmonellen im neugeborenen Wirt. Immunhistologische Färbung von Salmonella Typhimurium (rot), dem Epithelzellmarker E-Cadherin (grün) und dem Zellkernmarker Dapi (blau) im Dünndarm von neugeborenen Mäusen vier Tage nach oraler Infektion (links). Elektronenmikroskopische Darstellung von infizierten Darmepithelzellen vier Tage nach oraler Infektion (rechts). Aus: Zhang et al., PLoS Pathogens, 2014.

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hensel, Michael (Prof. Dr. rer. nat.) - Universität Osnabrück; Leschner, Sarah, Dr. rer. nat., Lienenklaus, Stefan, Dr. rer. nat., Weiss, Siegfried Dr. rer. nat., Brinkmann, Melanie (Prof. Dr. rer. nat.)- HZI, Braunschweig; Kühnel, Mark (Prof. Dr. rer. nat.), MHH; Förderung: DFG Sachbeihilfe Ho 2236/8-1; ZIB Graduiertenschule, MHH; SPP1580 und SPP 1565, DFG; SFB900 (Sprecher: Prof. Schulz); N-RENNT Konsortium, VW Vorab, Land Niedersachsen; Niedersachsen-Israel Fond (VW Vorab); IRTG 1273, DFG

## Weitere Forschungsprojekte

### Mycobacterial adaptation to environmental changes during chronic infection

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A7

### Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 02.802 Preclinical test station: using in vitro and in vivo models for advancing anti-TB therapy

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Müller, Rolf (Prof. Dr. rer. nat.) - HZI, Saarbrücken; Herrmann, Jennifer (Dr. rer. nat.) - HZI, Saarbrücken; Stadler, Marc (Prof. Dr. rer. nat.) - HZI, Braunschweig; Hölscher, Christopher (Prof. Dr. rer. nat.) - FZ Borstel; Richter, Elvira (PD Dr. rer. nat.) - FZ Borstel; Förderung: BMBF, HZI

### The role of central carbon metabolism and cell wall metabolism of Salmonella typhimurium and Mycobacterium tuberculosis in the pathogens' response against host derived stress

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ehlers, Stefan (Prof. Dr. med.) - FZ Borstel; Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.) - TWINCORE; Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.) - Karolinska Institute, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

### Epidemiologie und Pathogenese nichttuberkulöser Mykobakterien bei Patienten mit Cystischer Fibrose

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kliniken der MHH; Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungen- und Bronchialerkrankungen e. V

**VerhaltensPSYchologisch optimierte Förderung der hyGIENischEn Händedesinfektion: eine 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

**The role of peptide catabolism on the colonization and growth dynamics of *Campylobacter jejuni***

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Biochemie, Biotechnologie und Bioinformatik, TU Braunschweig; Tegge, Werner (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Bertram, Ralph (Dr. rer. nat.), Abteilung für Mikrobielle Genetik, Universität Tübingen; Sharma, Cynthia (Dr. rer. nat.), Zentrum für Infektionsforschung, Universität Würzburg; Eisenreich, Wolfgang (PD Dr. rer. nat.), Fakultät für Chemie, TU München; Valentin- Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.), Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: DFG NV

**Effect of peptide and amino acid catabolism on the growth dynamic and colonization efficiency of *Campylobacter jejuni***

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Toxikologie, MHH; Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, FU Berlin; Gálan, Jorge E. (D.V.M., PhD.), Section of Microbial Pathogenesis, Yale University, USA; Förderung: DFG NV

**Food-borne zoonotic infections of humans (FBI-Zoo), zweite Förderphase, Teilprojekt Rolle des Stoffwechsels von *Campylobacter ssp.* für die habitatspezifische Kolonisierung**

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie, und Krankenhaushygiene, MHH; Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.), FU Berlin; Förderung: BMBF, DLR

**The effect of protease-mediated peptide and amino acid catabolism in *Campylobacter jejuni* on its proliferation, intracellular survival and persistence in a murine colonization model**

■ Projektleitung: Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat), TU Braunschweig; Rohde, Manfred (Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Gálan, Jorge E. (D.V.M., PhD.), Section of Microbial Pathogenesis, Yale University, USA; Förderung: Zentrum für Infektionsbiologie DEWIN

**Mechanisms of host-bacteria homeostasis at the intestinal epithelium**

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.), Infektionsimmunologie, Twincore; Schambach, Axel (Dr. med.), Experimentelle Hämatologie, MHH; Hauser, Hansjörg (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Janssen, Klaus-Peter (Dr. rer. nat.), TU München; Bäckhed, Fredrik (Prof. Dr. rer. nat.), Wallenberg Labor, Universität Göteborg, Schweden; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A4

**Intestinal Microbiota - a microbial ecosystem at the edge between immune homeostasis and inflammation, Teilprojekt Host control of the enteric microbiota during the postnatal period**

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, SPP 1656

**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

### **Niedersächsisch-israelisches Gemeinschaftsvorhaben: Perturbation of intestinal epithelial homeostasis by enteropathogenic *E. coli***

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Rosenshine, Ilan (Prof. Dr.), The Hebrew University, Jerusalem; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (Niedersächsisches Vorab)

### **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., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie, MHH; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

### **Interferon mediated intestinal epithelial gene expression under homeostatic and inducible conditions**

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Experimentelle Infektionsforschung, TWINCORE; Hauser, Hansjörg (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

### **Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT), Teilprojekt *Streptococcus agalactiae meningitis in newborns***

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH; Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med.-vet.), Institut für Mikrobiologie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: NMWK über Tierärztliche Hochschule (Niedersächsisches Vorab)

### **Relevanz von Enterozyten für die Invasion zoonotischer Streptokokken am Beispiel der Neugeborenen-sepsis**

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med.-vet.), Institut für Mikrobiologie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: Lichtenberg-Stipendium, EWI-Zoo Graduiertenprogramm über TiHo

### **Host modulatory factors of *Helicobacter* sp.**

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie, MHH; Masucci, Maria (Prof., M.D., Ph.D.), Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden; Terradot, Laurent (Ph.D.), IBCP Université Lyon; Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Zelluläre Chemie, MHH; Manstein, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), Strukturbiochemie, MHH; 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; Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Zelluläre Chemie, MHH; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

#### **Determinants of host specificity of Campylobacter species in colonisation and disease**

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie, MHH; Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie, MHH; Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), TU Braunschweig; Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.), FU Berlin; Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.), LMU München; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

#### **Functional characterization of novel immunomodulatory factors of the Helicobacter pylori cag pathogenicity island**

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Zelluläre Chemie, MHH; Terradot, Laurent (Dr. rer. nat.), Université Lyon; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

#### **Developing novel inhibitory approaches against colonization and virulence factors of pathogenic epsilonproteobacteria (Campylobacter ssp., Helicobacter pylori), and addressing novel factors of host interaction of H. pylori**

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, IRTG 1273/1

#### **Characterization of energy tactic abilities of Helicobacter pylori and their role in host colonization and gene regulation**

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Johnson, Mark (Prof., Ph.D.) 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; Malfertheiner, Peter (Prof., M.D.), Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten, Univ. Magdeburg; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

#### **Rolle des Stoffwechsels von Campylobacter ssp. für die habitatspezifische Kolonisierung, Projekt im Netzwerk FBI-Zoo, zweite Förderphase, zur Epidemiologie, Pathogenese u. Wirtsspezifität von bakteriell. zoonotisch. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.), FU Berlin; Tedin, Karsten (Dr. rer. nat.), FU Berlin; Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.), LMU München; Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr. med. vet.), Tierärztliche Hochschule Hannover; Alter, Thomas (Prof. Dr. med. vet.), FU Berlin; Wieler, Lothar (Prof. Dr. med. vet.), FU Berlin; Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.), LMU München; Schomburg, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), TU Braunschweig; Hofreuter, Dirk (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie, MHH; Förderung: BMBF, DLR

#### **Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.801 Identification of novel inhibitors targeting colonization and virulence of gastrointestinal pathogens**

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bilitewski, Ursula (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Sasse, Florenz (Prof. Dr. rer. nat.), HZI, Braunschweig; Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. rer. nat.), MHH, Med. Mikrobiologie; Förderung: BMBF, DZIF

### **Die Rolle von humanen, porcinen und aviären Mustererkennungsrezeptoren in der Campylobacter-Infektion**

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Tedin, Karsten (Dr. rer. nat.), Tierärztliche Fakultät, Freie Universität Berlin; Kaspers, Bernd (Prof. Dr. med. vet.), Tierärztliche Fakultät, LMU München; Rautenschlein, Silke (Prof. Dr. med. vet.), Geflügelklinik, Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: Land Niedersachsen MWK, EWI-Zoo Graduiertenprogramm

### **Identifizierung und Charakterisierung von kulturbedingungsabhängigen Virulenzfaktoren im Verbund Zoonotische Chlamydien**

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sachse, Konrad (Dr. rer. nat.), Friedrich Loeffler-Institut (Federal Research Institute for Animal Health), Jena; Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Wedekind, Dirk (PD Dr. med. vet.); Glage, Silke (Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH; Förderung: BMBF, DLR, Teilprojekt 9

### **Entwicklung einer neuen Klasse wirtsgerichteter antimikrobieller Medikamente auf der Grundlage vorliegender RNA-Interferenz-Hochdurchsatzdaten**

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Meyer, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.), Meyer, Michael (Dr. rer. nat.); Rother, Marion (Dr. rer. nat.), Steinbeis Innovation gGmbH, Stuttgart, sowie MPI-IB Berlin; Klebl, Bert (Dr. rer. nat.), Lead Discovery Center GmbH, Dortmund; Förderung: BMWI

### **Chlamydial virulence factors related to the complement system and culture conditions**

Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie, MHH; Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

### **Defense against Chlamydia: the role of complement and T cell responses AND Overexpression of virulence genes in transformed Chlamydia for functional studies**

■ Projektleitung: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie, MHH; Genth, Harald (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Toxikologie, MHH; Rhen, Mikael (Prof., Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

### **Konsiliarlabor Mukoviszidose**

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.); Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Würstl, Benjamin (Dr. med.) und Tintelnot, Kathrin (Dr. med.), Robert Koch-Institut; Haase, Gerhard (Prof. Dr. med.), Institut für Med. Mikrobiologie, Aachen; Steinmann, Jörg (Dr. med.), Institut für Med. Mikrobiologie, Essen; Schwarz, Carsten (Dr. med.), Christiane Herzog-Zentrum/Mukoviszidose, Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Berlin; Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Pädiatrische Pneumologie, MHH; Müller, Carsten (Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie, CF Ambulanz, MHH; Förderung: Robert-Koch-Institut, Berlin

### **Konsiliarlabor für Mukoviszidose-Bakteriologie im Rahmen des Netzwerkes Mykosen**

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.) / Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tintelnot, Kathrin (Dr. med.), Robert Koch-Institut Berlin; Hamprecht, Axel (Dr. med.), Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Köln; Förderung: Robert-Koch-Institut, Berlin

### **Genome and population dynamics during chronic infection with Helicobacter pylori**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Malfertheiner, Peter (Prof. Dr. med.), Universität Magdeburg; Didelot, Xavier (DPhil.), Imperial College, London; Overmann, Jörg (Prof. Dr. rer. nat.), DSMZ, Braunschweig; Förderung: DFG, SFB 900, Teilprojekt A1

### **Central facility for high-throughput sequencing and bioinformatics**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, SFB 900, Zentrales Projekt Z1

**Intestinal Microbiota - a microbial ecosystem at the edge between immune homeostasis and inflammation, Teilprojekt Mutual interactions between the pathobiont *Helicobacter hepaticus* and the mouse intestinal microbiota. Ecology, mechanisms and relevance to the induction of IBD**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Fox, James G. (Prof. DVM PhD.), MIT, Cambridge, MA; Bleich, André (Prof. Dr. med. vet.), Zentrales Tierlabor, MHH; Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Förderung: DFG, SPP 1656

**Mechanisms generating allelic diversity of *Helicobacter pylori* during chronic infection**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Engstrand, Lars (Prof., MD, Ph.D.), Karolinska Institute, Stockholm, Schweden; Förderung: DFG, IRTG 1273/1

**Mechanisms of host adaptation during chronic infection with *Helicobacter pylori***

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, IRTG 1273/1

**Diversität von *Helicobacter pylori*: Rolle in Pathogenese, Antibiotikaresistenz und der Umgehung natürlicher und impfstoffinduzierter Immunreaktionen (ERA-NET Pathogenomics/Verbund HELDIVPAT)**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Machado, José (Prof., Ph.D.), Univ. of Porto, Portugal; Boneca, Ivo (Dr.), Institut Pasteur, Paris, Frankreich; Haas, Rainer (Prof., Ph.D.), Max von Pettenkofer-Institut, München; Malfertheiner, Peter (Prof., M.D.), Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten, Univ. Magdeburg; Förderung: BMBF, Projektträger Jülich

**Multilocus-Sequenztypisierung von *Campylobacter* spp.-Isolaten, Projekt im Netzwerk FBI-Zoo, zweite Förderphase, zur Epidemiologie, Pathogenese und Wirtsspezifität von bakteriellen zoonotischen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Förderung: BMBF, DLR

**Epidemiology and systems biology of the bacterial pathogen *Clostridium difficile* (CDIFF), TP 12 Genomic adaptations of *C. difficile***

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: NMWK über TU Braunschweig (Niedersächsisches Vorab)

**Deutsches Zentrum für Infektionsforschung AD 01.003 Standortkoordination**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

**Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.701 CEGIMIR**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stecher, Bärbel (Prof. Dr. rer. nat.), Max von Pettenkofer-Institut, Ludwig-Maximilians Universität München; Frick, Julia-Stefanie (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Tübingen; Förderung: BMBF, HZI

**Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.802 Clinical phase I trial for a new vaccine against *Helicobacter pylori*: Batch release and clinical monitoring**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gerhard, Markus (Prof. Dr. med.), TU

München; Förderung: BMBF, HZI

**Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.803 Microbiota-based biomarkers and interventions against GI infections, WP 1: Multicenter prospective study**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bachmann, Oliver (PD Dr. med.) und Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Klinik für; Förderung: BMBF, HZI

**Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.001 TTU Koordination**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

**Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 08.801 Impact of reduced cephalosporin and fluoroquinolone use on infection due to third-generation cephalosporin-resistant enterobacteria**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

**Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.803.83, Microbiota-based biomarkers and interventions against GI infections, WP3 Gastric microbiota and the risk of gastric cancer in H. pylori infected individuals**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

**Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 08.801 Impact of reduced cephalosporin and fluoroquinolone use on infection due to third-generation cephalosporin-resistant enterobacteria**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

**Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 068.702 Associate professorship Medical Microbiomics**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

**Mukobiom - Culture-independent analysis of bacterial communities for optimized diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Pädiatrische Pneumologie, MHH; von Müller, Lutz (PD Dr. med.), Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes; Davenport, Colin (Dr.), Pädiatrische Pneumologie, MHH; Förderung: Mukoviszidose Institut über Universität des Saarlandes

**Abbott Next-PLEX-Studie**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kirschner, Philipp (Dr. med.), Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Picard-Maureau, Marcus (Dr.), Abbott, Wiesbaden; Förderung: Abbott

**MRSA plus Netzwerk der Region Hannover**

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.)/Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Yilmaz, Mustafa (Dr. med.) und Redlich, Constanze (Dr. med.), Fachbereich Gesundheit Region Hannover

**Aktion Saubere Hände - Compliance Beobachtungen und Surveillance nosokomialer Infektionen**

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.)/Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Mente, Jürgen - Abteilung Klinikangelegenheiten, MHH

**Azolresistenz von Aspergillus fumigatus bei CF-Patienten**

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.); Kooperationspartner: Steinmann, Jörg (Dr. med.), Institut für Medizinische Mikrobiologie Universität Essen; Hamprecht, Axel (Dr. med.), Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Köln

## Systematische Analyse von nosokomialen Ausbrüchen

■ Projektleitung: Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gastmeier, Petra (Prof. Dr. med.), Charité Berlin

## Erregerspektrum bei ERCP-assoziierten Cholangitiden

■ Projektleitung: Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Lankisch, Tim (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

### Originalpublikationen

Agarwal V, Sroka M, Fulde M, Bergmann S, Riesbeck K, Blom AM. Binding of *Streptococcus pneumoniae* Endopeptidase O (PepO) to Complement Component C1q Modulates the Complement Attack and Promotes Host Cell Adherence. *J Biol Chem* 2014;289(22):15833-15844

Basic M, Keubler LM, Buettner M, Achard M, Breves G, Schröder B, Smoczek A, Jörns A, Wedekind D, Zschemisch NH, Günther C, Neumann D, Lienenklaus S, Weiss S, Hornef MW, Mähler M, Bleich A. Norovirus triggered microbiota-driven mucosal inflammation in interleukin 10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(3):431-443

Blom AM, Bergmann S, Fulde M, Riesbeck K, Agarwal V. *Streptococcus pneumoniae* phosphoglycerate kinase is a novel complement inhibitor affecting the membrane attack complex formation. *J Biol Chem* 2014;289(47):32499-32511

Bubendorfer S, Koltai M, Rossmann F, Sourjik V, Thormann KM. Secondary bacterial flagellar system improves bacterial spreading by increasing the directional persistence of swimming. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(31):11485-11490

Crocker DE, Halai R, Kaeslin G, Wende E, Fehlhaber B, Klos A, Monk PN, Cooper MA. C5a2 can modulate ERK1/2 signaling in macrophages via heteromer formation with C5a1 and beta-arrestin recruitment. *Immunol Cell Biol* 2014;92(7):631-639

Dupont A, Kaconis Y, Yang I, Albers T, Woltemate S, Heinbockel L, Andersson M, Suerbaum S, Brandenburg K, Hornef MW. Intestinal mucus affinity and biological activity of an orally administered antibacterial and anti-inflammatory peptide. *Gut* 2015;64(2):222-232

Günther C, Buchen B, He GW, Hornef M, Torow N, Neumann H, Wittkopf N, Martini E, Basic M, Bleich A, Watson AJ, Neurath MF, Becker C. Caspase-8 controls the gut response to microbial challenges by Tnf-alpha-dependent and independent pathways. *Gut* 2015;64(4):601-610

Kleine M, Worbs T, Schrem H, Vondran FW, Kaltenborn A, Klempnauer J, Förster R, Josenhans C, Suerbaum S, Bektas H. *Helicobacter hepaticus* induces an inflammatory response in primary human hepatocytes. *PLoS One* 2014;9(6):e99713

Koc A, Bargin I, Suwandi A, Roderfeld M, Tschuschner A, Rath T, Gerlach GF, Hornef M, Goethe R, Weiss S, Roeb E. Systemic and mucosal immune reactivity upon *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* infection in mice. *PLoS One* 2014;9(4):e94624

Konnerth S, Rademacher G, Suerbaum S, Ziesing S, Sedlacek L, Vonberg RP. Identification of pathogens from blood culture bottles in spiked and clinical samples using matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass-spectrometry analysis. *BMC Res Notes* 2014;7(1):405

Krebs J, Didelot X, Kennemann L, Suerbaum S. Bidirectional genomic exchange between *Helicobacter pylori* strains from a family in Coventry, United Kingdom. *Int J Med Microbiol* 2014;304(8):1135-1146

Leibelt S, Friede ME, Rohe C, Gutle D, Rutkowski E, Weigert A, Kveberg L, Vaage JT, Hornef MW, Steinle A. Dedicated immunosensing of the mouse intestinal epithelium facilitated by a pair of genetically coupled lectin-like receptors. *Mucosal Immunol* 2015;8(2):232-242

Nell Sandra, Kennemann Lynn, Schwarz Sandra, Josenhans Christine, Suerbaum Sebastian. Dynamics of Lewis b Binding and Sequence Variation of the babA Adhesin Gene during Chronic *Helicobacter pylori* Infection in Humans. *Mbio* 2014;5(6):e02281-14

Pannewick P, Sedlacek L, Vonberg RP. Nosokomiale Ausbrüche durch *Clostridium difficile* und Noroviren - Ergebnisse eines systematischen Reviews. *Hyg Med* 2014;39(6):220-225

Petersson LP, Albrecht UV, Sedlacek L, Gemein S, Gebel J, Vonberg RP. Portable UV light as an alternative for decontamination. *Am J Infect Control* 2014;42(12):1334-1336

Sanchini A, Smith IM, Sedlacek L, Schwarz R, Tintelnot K, Rickerts V. Molecular typing of clinical *Cryptococcus neoformans* isolates collected in Germany from 2004 to 2010. *Med Microbiol Immunol* 2014;203(5):333-340

Schatz-Jakobsen JA, Yatime L, Larsen C, Petersen SV, Klos A, Andersen GR. Structural and functional characterization of human and murine C5a anaphylatoxins. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2014;70(Pt 6):1704-1717

Schwadtke L, Graf K, Lutze B, von Lengerke T, Chaberny IF. Hygienische Händedesinfektion - Leitlinien-Compliance auf Intensivstationen eines Universitätsklinikums mit chirurgischem Schwerpunkt. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(25-26):1341-1345

Seitz M, Beineke A, Singpiel A, Willenborg J, Dutow P, Goethe R, Valentin-Weigand P, Klos A, Baums CG. Role of capsule and suliyisin in mucosal infection of complement-deficient mice with *Streptococcus suis*. *Infect Immun* 2014;82(6):2460-2471



Skrípuletz T, Schwenkenbecher P, Pars K, Stoll M, Conzen J, Bolat S, Pul R, Vonberg RP, Sedlacek L, Wurster U, Stangel M, Trebst C. Importance of Follow-Up Cerebrospinal Fluid Analysis in Cryptococcal Meningoencephalitis. *Dis Markers* 2014;2014:ID 162576

Steinmann J, Giraud S, Schmidt D, Sedlacek L, Hamprecht A, Houbraeken J, Meis JF, Bouchara JP, Buer J, Rath P-M. Validation of a novel real-time PCR for detecting *Rasamsonia argillacea* species complex in respiratory secretions from cystic fibrosis patients. *New Microbes and New Infections* 2014;2(3):72-78

Stockinger S, Albers T, Duerr CU, Menard S, Putsep K, Andersson M, Hornef MW. Interleukin-13-Mediated Paneth Cell Degradation and Antimicrobial Peptide Release. *J Innate Immun* 2014;6(4):530-541

Stockinger S, Duerr CU, Fulde M, Dolowschiak T, Pott J, Yang I, Eibach D, Backhed F, Akira S, Suerbaum S, Brugman M, Hornef MW. TRIF Signaling Drives Homeostatic Intestinal Epithelial Antimicrobial Peptide Expression. *J Immunol* 2014;193(8):4223-4234

Suwandi A, Bargaen I, Roy B, Pils MC, Krey M, Zur Lage S, Basler T, Rohde M, Falk CS, Hornef MW, Goethe R, Weiss S. Experimental Colitis Is Exacerbated by Concomitant Infection with *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(11):1962-1971

Thorenz A, Chen R, Rong S, Jang M, Dutow P, Haller H, Klos A, Gueler F. P140Ischemia reperfusion injury and resulting progressive kidney fibrosis are attenuated by complement deficiency. *Cardiovasc Res* 2014;103 Suppl 1:S24-S24

Vorwerk H, Mohr J, Huber C, Wensel O, Schmidt-Hohagen K, Gripp E, Josenhans C, Schomburg D, Eisenreich W, Hofreuter D. Utilization of host-derived cysteine-containing peptides overcomes the restricted sulfur metabolism of *Campylobacter jejuni*. *Mol Microbiol* 2014;93(6):1224-1245

Yang Z, Conrad T, Zhou Z, Chen J, Dutow P, Klos A, Zhong G. Complement factor C5 but not C3 contributes significantly to hydrosalpinx development in mice infected with *Chlamydia muridarum*. *Infect Immun* 2014;82(8):3154-3163

Zhang K, Dupont A, Torow N, Gohde F, Leschner S, Lienenklaus S, Weiss S, Brinkmann MM, Kühnel M, Hensel M, Fulde M, Hornef MW. Age-dependent enterocyte invasion and microcolony formation by salmonella. *PLoS Pathog* 2014;10(9):e1004385

## Übersichtsarbeiten

Atreya R, Bülte M, Gerlach GF, Goethe R, Hornef MW, Köhler H, Meens J, Möbius P, Roeb E, Weiss S, on behalf of the ZooMAP Consortium. Facts, myths and hypotheses on the zoonotic nature of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*. *Int J Med Microbiol* 2014;304(7):858-867

de Bernard M, Josenhans C. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2014;19 Suppl 1:11-18

Dupont A, Heinbockel L, Brandenburg K, Hornef MW. Antimicrobial peptides and the enteric mucus layer act in concert to protect

the intestinal mucosa. *Gut Microbes* 2014;5(6):761-765

Fulde M, Hornef MW. Maturation of the enteric mucosal innate immune system during the postnatal period. *Immunol Rev* 2014;260(1):21-34

Gözl G, Rosner B, Hofreuter D, Josenhans C, Kreienbrock L, Löwenstein A, Schielke A, Stark K, Suerbaum S, Wieler LH, Alter T. Relevance of *Campylobacter* to public health-The need for a One Health approach. *Int J Med Microbiol* 2014;304(7):817-823

Hentrich M, Schalk E, Schmidt-Hieber M, Chaberny I, Mousset S, Buchheidt D, Ruhnke M, Penack O, Salwender H, Wolf HH, Christopeit M, Neumann S, Maschmeyer G, Karthaus M. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2012 updated guidelines on diagnosis, management and prevention by the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology. *Ann Oncol* 2014;25(5):936-947

Hofreuter D. Defining the metabolic requirements for the growth and colonization capacity of *Campylobacter jejuni*. *Front Cell Infect Microbiol* 2014;4:137

Hornef MW, Fulde M. Ontogeny of intestinal epithelial innate immune responses. *Front Immunol* 2014;5:474

Knittler MR, Berndt A, Böcker S, Dutow P, Hänel F, Heuer D, Kägebein D, Klos A, Koch S, Liebler-Tenorio E, Ostermann C, Reinhold P, Saluz HP, Schöfl G, Sehnert P, Sachse K. *Chlamydia psittaci*: New insights into genomic diversity, clinical pathology, host-pathogen interaction and anti-bacterial immunity. *Int J Med Microbiol* 2014;304(7):877-893

## Buchbeiträge, Monografien

Graf K, Vonberg RP. Infection control measures for the prevention of surgical site infections. In: Kon K, Rai M[Hrsg.]: *Microbiology for Surgical Infections: Diagnosis, Prognosis and Treatment*. London: Elsevier, 2014. S. 3-11

## Abstracts

2014 wurden 119 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Danzmann, Lisa (Dr. med.): Nosokomiale Ausbrüche durch *Personal* ein systematisches Review.

Dutow, Pavel (Dr. rer. nat. Dipl.Biol.): The role of complement and the receptor for the anaphylatoxin C3a in the defense against *Chlamydia* and the effect of chlamydial lung infection on allergic airway disease in mice.

Gripp, Eugenia (Dr. rer. nat. Dipl.Biol.): *Campylobacter jejuni* genetic and phenotypic diversity and novel host modulatory factors.

Hampel, Annegret (Dr. rer. nat.): Arginine assimilation in *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium smegmatis*.

Krebes, Juliane (Dr. rer. nat. Dipl. Humanbiol.): Molecular mechanisms generating genome and methylome variation in *Helicobacter pylori*.

Lüttel, Alexandra (Dr. med.): P. aeruginosa Morphotypen von Mukoviszidose Patienten ein Vergleich von Small Colony Variants, Revertanten und Wildtypen hinsichtlich ihrer Oberflächeneigenschaften sowie der Interaktion mit Pneumozysten und Makrophagen.

Seybold, Tim (Dr. med.): Klonierung und Expression möglicher Virulenzgene von Helicobacter hepaticus.

### Wissenschaftspreise

Graf, Karolin (Dr. med.): 1. Preis für den wissenschaftlich und didaktisch besten Vortrag im Rahmen des HiLF-Symposiums.

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Preisträger beim AStA-Lehrpreis Humanmedizin für Dozentinnen und Dozenten für das 3. Studienjahr.

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): 2. Platz beim Lehrpreis Medizin für Dozentinnen und Dozenten für das 3. Studienjahr.

### Auszeichnungen

Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.): Wahl zum Fellow der American Academy of Microbiology.

Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.): David B. Schauer Lecturer (Massachusetts Institute of Technology).

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.): Mitglied des Senatsausschusses für die Sonderforschungsbereiche der DFG; Präsident der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina - Nationale Akademie der Wissenschaften; Mitglied der Academia Europaea; Mitglied des Wiss. Beirats des Robert Koch-Instituts; Sprecher des IRTG 1273 „Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections“ der MHH und des Karolinska-Instituts, Stockholm; Koordinator im BMBF-Verbund HELDIVPAT im ERA-NET PathoGenomics; Mitglied des Wiss. Beirats des Zentrums für Infektionsforschung der Universität Würzburg (ZINF); Mitglied des Wiss. Beirats der BMBF-Fördermaßnahme Medizinische Infektionsgenomik; Mitglied des Norddeutschen Zentrums für Mikrobielle Genomforschung; Sprecher des Standorts "Hannover-Braunschweig" im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF); Ringversuchsleiter INSTAND e.V.; Editorial Board Mitglied des International Journal of Medical Microbiology; Editorial Board Member Scientific Reports (Nature Publishing Group).

Chaberny, Iris F. (Prof. Dr. med.): Benanntes Mitglied der Ständigen Arbeitsgemeinschaft "Allgemeine und Krankenhaushygiene" der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Gewählte Vorsitzende der Fachgruppe "Antibiotikaresistenzen und Infektionsprävention in der Krankenhaushygiene" der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Benanntes

Mitglied des Arbeitskreises „Krankenhaus- & Praxishygiene“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der HICARE Gesundheitsregion Ostseeküste Aktionsbündnis gegen multiresistente Bakterien; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des „SteariHealth Projekts“ der Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V.; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Hygienetzwerkes Südostniedersachsen; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der „MRSA Netzwerke Niedersachsen“ des Niedersächsischen Landesgesundheitsamtes.

Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von Journal of Innate Immunity; Editorial Board Mitglied von Microbes and Infection; Editorial Board Mitglied von Mucosal Immunology; Gutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft; Gutachter des European Research Council (ERC); Gutachter der Israel Science Foundation, Israel; Gutachter der Meningitis Foundation, Großbritannien; Gutachter des Institut Pasteur, Frankreich; Gutachter der Swiss National Science Foundation (SNF), Schweiz; Gutachter des Swiss Federal Institute of Technology (ETH), Schweiz; Gutachter der Universitäten Berlin (Charité) und Münster.

Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft; Gutachter für die A. von Humboldt Foundation; Gutachter für das BMBF im ERANet InfectERA (EU-Verbund); Gutachter für das Institut Pasteur, Frankreich; 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; Editorial Board Mitglied von PeerJ.

Klos, Andreas (Prof. Dr. med.): Editorial Board Mitglied von PLoS ONE.

Sedlacek, Ludwig (Dr. med.): Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Associate Editor für BMC Infectious Diseases.

Ziesing, Stefan (Dr. med.): Leiter Ringversuch Bakteriologie INSTAND e.V.; Mitglied der RiliBÄK-Kommission bei der Bundesärztekammer zu den Teilen B3 und D3; Mitglied der Lenkungsgruppe des Nationalen Antibiotika-Sensivitätstest-Komitees (NAK).

## Institut für Molekularbiologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Achim Gossler

Tel.: 0511/532-4322 • E-Mail: Gossler.Achim@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/218.html](http://www.mh-hannover.de/218.html)

- Keywords: Notch signaling, Delta1, Noto, Ziliogenese, Organogenese, transkriptionelle Kontrolle, Harnleiter, Lungenentwicklung, Angiogenese, Tbx, Zebrafisch, Endokardium, Herzmorphogenese, endotheliale Pathophysiologie, BMP, VEGF, CCM, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Ebola, Virologie

## Forschungsprofil

Der Arbeitsschwerpunkt der Abteilung liegt auf der Analyse molekularer Mechanismen, die der Ausbildung des Körperplans sowie der Zelldifferenzierung und Organogenese zugrunde liegen. Innerhalb dieser Thematik werden musterbildende Prozesse, die Entwicklung einzelner Organe und ihrer differenzierten Zelltypen sowie zellbiologische Aspekte der Ziliogenese mit molekularbiologisch-molekulargenetischen Techniken untersucht. Als Modellorganismus dient die Maus. Im August 2013 wurde eine weitere Arbeitsgruppe etabliert, die den Zebrafisch als Modellorganismus für Untersuchungen des kardiovaskulären Systems verwendet.

Darüber hinaus ist die Infektion der Leber und anderer epithelialer Gewebe durch humanpathogene Viren Thema einer Arbeitsgruppe, die in Kooperation mit der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie besteht.

## Forschungsprojekte

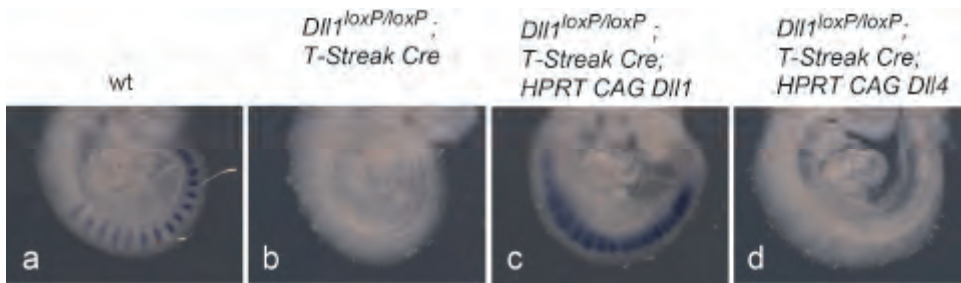
### Analyse der funktionellen Äquivalenz der Notchliganden DLL1 und DLL4

Der evolutionär konservierte Notch Signalübertragungsweg vermittelt die Kommunikation zwischen direkt benachbarten Zellen. Die Signalübertragung durch Notch ist von zentraler Bedeutung für eine Vielzahl von Entwicklungsprozessen in unterschiedlichen Organismen wie Nematoden, Insekten und Vertebraten, sowie für die Homeostase in adulten Geweben.

In Säugern gibt es vier Notchrezeptoren sowie vier Notch-aktivierende Liganden, sogenannte DSL Proteine, zwei des Jagged und zwei des Delta Typs. Sowohl die Rezeptoren als auch die Liganden sind Typ1 Transmembranproteine, die in ihren extrazellulären Domänen eine verschiedene Zahl EGF-ähnlicher Sequenzwiederholungen besitzen, die für die Interaktion von Rezeptoren mit Liganden essentiell sind. Die zwei Delta-Typ Liganden, DLL1 und DLL4 ähneln sich sowohl in ihrer Aminosäuresequenz (47% identische plus 14% ähnliche Aminosäuren) als auch in ihrer Domänenstruktur (beide enthalten die selbe Anzahl von EGF-Wiederholungen und eine C-terminale PDZ Domänenbindungsequenz) und beide sind in verschiedenen Tests funktionell und aktivieren Notch. Diese Liganden werden sowohl einzeln als auch in überlappenden Mustern während der Entwicklung und in adulten Geweben exprimiert. In Bereichen, in denen sie überlappend exprimiert werden, wirken sie entweder redundant, oder können auch spezifische Funktionen haben. Dies wirft die Frage auf, wie ähnlich diese beiden Liganden wirklich sind, und welche Mechanismen für die anscheinend kontext-abhängige funktionelle Ungleichheit verantwortlich sind.

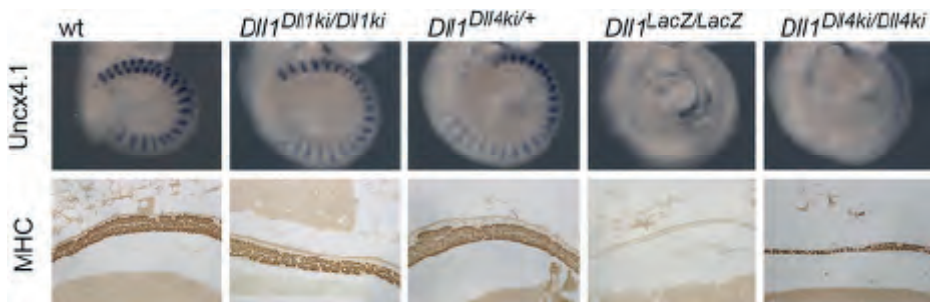
Um diese Frage zu untersuchen haben wir zwei Mausmodelle hergestellt. Das eine Mausmodell erlaubt die konditionelle (Cre-abhängige) Aktivierung der Expression von exogenem DLL1 bzw. DLL4, im anderen Modell haben wir das Dll1 Gen durch Dll4 ersetzt. Mit Hilfe des ersten Modells und eines konditionellen Dll1 Allels haben wir die Expression von DLL1 bzw. DLL4 früh in mesodermalen Vorläufern induziert, und gleichzeitig die Expression des endogenen DLL1

Proteins verhindert. Dabei zeigte sich, dass die Expression von exogenem DLL1 aber nicht die von DLL4 in der Lage ist, den Verlust des endogenen DLL1 Proteins zu kompensieren.



**Abb. 1:** Analyse der Somitogenese in Embryonen, die DLL1 oder DLL4 im Mesoderm aber dort kein endogenes DLL1 exprimieren. (a) Wild Typ Muster des Uncx4.1 Gens. (b) Deletion von Dll1 im Mesoderm führt zum Verlust der Uncx4.1 Expression in posterioren Somiten Hälften. (c) Gleichzeitige Expression von exogenem Dll1 in Dll1 mutanten Embryonen rettet die Expression von Uncx4.1. (d) Dll4 exprimierende Dll1 Mutanten zeigten nur schwache Expression von Uncx4.1, was anzeigt, dass DLL4 während der Somitogenese DLL1 nicht ersetzen kann.

Auch im zweiten Mausmodell, in dem DLL1 durch DLL4 Expression ersetzt wurde, konnte DLL4 den Verlust von DLL1 während der Somitogenese nicht kompensieren. Jedoch zeigte DLL4 während der Myogenese eine teilweise Rettung des Verlusts von DLL1.



**Abb. 2:** Analyse der Somitogenese und Skelettmuskelentwicklung in Dll1Dll4ki Embryos. Obere Reihe: Uncx4.1 Expression. Das Kontrollallel (Dll1Dll1ki/Dll1ki) exprimiert Uncx4.1 wie wild Typ (wt), während in Dll1Dll4ki/Dll4ki Embryonen nur schwache unregelmäßige Uncx4.1 Expression auftrat, ähnlich dem Dll1 null Allel (Dll1LacZ/LacZ). Untere Reihe: Färbung mit Anti-Myosin zum Nachweis von Skelettmuskeln (am Beispiel des Zwerchfells). In Dll1 null Mutanten fehlt Skelettmuskel, das Kontrollallel zeigt normale Muskeln, während in Dll1Dll4ki/Dll4ki Embryonen eine reduzierte Skelettmuskelbildung stattfindet.

Um eine mögliche Ursache für die unterschiedliche Aktivität von DLL1 und DLL4 während der Somitogenese zu erhalten, haben wir die Aktivität von DLL1 und DLL4 in verschiedenen Assays in Zellkultur verglichen. Dabei zeigte es sich, dass die gleichzeitige Expression von DLL1 oder DLL4 mit NOTCH in der selben Zelle den Notchrezeptor unterschiedlich beeinflusst: DLL4 aber nicht DLL1 verhinderte in diesen Analysen die effektive Aktivierung von Notch durch Liganden auf benachbarten Zellen. Dies ist eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Verhalten während der Somitogenese, da hier die Liganden und Rezeptoren auch gemeinsam exprimiert werden.

Weiterführende Arbeiten zielen zur Zeit darauf ab, die spezifischen Proteindomänen von DLL1 und DLL4, die diesen Liganden unterschiedliche biochemische Eigenschaften verleihen und dadurch kontextabhängig zu nicht redundanten und redundanten Funktionen führen, zu identifizieren und die dadurch beeinflussten biochemischen Eigenschaften zu charakterisieren.

Projektleiter: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Exzellenzcluster REBIRTH

- Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Exzellenzcluster REBIRTH

## Weitere Forschungsprojekte

### **Funktion eines neuen zentrosomalen Proteins**

- Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Exzellenzcluster REBIRTH, Grundausrüstung

### **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

### **Identification and characterization of novel components required for cilia formation and function**

- Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.), Stauber, Michael (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bengal, Eyal (Prof.), Keren, Aviad (Ph.D.), The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; Förderung: Land Niedersachsen

### **Analyse der funktionellen Redundanz der T-Box-Transkriptionsfaktoren Tbx15 und Tbx18 in der Entwicklung der Gliedmaßen in der Maus**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Grundausrüstung

### **Analyse der Funktion und Regulation von Tbx18 in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, MHH; Förderung: DFG

### **Analyse von Signalwegen in der Differenzierung des Uretermesenchyms in der Maus**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, MHH, Scherer, Gerd (Prof. Dr. med.), Institut für Humangenetik und Anthropologie, Universität Freiburg, Vanderhaeghen, Pierre (Dr.), Université Libre de Bruxelles, Kemler, Rolf (Prof. Dr. med. vet.), Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg, Taketo, Mark (Prof. Dr.), University of Kyoto, Fasano, Laurent (Dr.), Université de Marseille; Förderung: DFG

### **Analyse des Tbx18 Gens in der Entwicklung des Herzens der Maus**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Prof. Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam, Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, MHH; Förderung: DFG-Exzellenzcluster REBIRTH

### **Biochemische Charakterisierung der T-Box-Transkriptionsfaktoren Tbx18 und Tbx20**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Exzellenzcluster REBIRTH

### **Analyse der Funktion von Tbx2 in der Entwicklung der Maulsunge**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Prof. Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam, Schuster-Gossler, Karin (Dr. med.), Molekularbiologie, MHH; Förderung: DFG-Exzellenzcluster REBIRTH, DFG

### **Analyse von Tbx2 und Tbx3 in der Nierenentwicklung**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Prof. Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam, Moon, Anne (Prof. Dr.), University of Utah; Förderung: DFG

### **Analyse von Tbx2 und Tbx3 in der Innenohrentwicklung**

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Christoffels, Vincent (Prof. Dr.), Academic Medical Center, Amsterdam, Moon, Anne (Prof. Dr.), University of Utah; Förderung: DFG

### **Musterung und Differenzierung des periotischen Mesenchyms in der Maus**

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Taketo, Mark (Prof. Dr.), University of Kyoto; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schieffer, Bernhard (Prof. Dr. med.), Philipps-Universität Marburg; Förderung: DFG, Emmy Noether-Programm

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

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Becker, Stephan (Prof. Dr.), Philipps-Universität Marburg; Förderung: DFG, Emmy Noether-Programm

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

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

### **Enhancement of rabies virus entry by amiodarone**

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), MD Programm

### **Inhibition of hepatitis D virus cell entry by biliary acids**

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD Dr. med.), von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Sarrazin, Christoph (Prof. Dr. med.), Uni Frankfurt a.M.; Förderung: DFG, Emmy Noether-Programm

### **Oxidized LDL as a novel predictor of treatment response in chronic hepatitis C**

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Sarrazin, Christoph (Prof. Dr. med.), Uni Frankfurt a.M.; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), LOM

### **Use of tight junction components by epitheliotropic viruses**

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Zender, Lars (Prof. Dr. med.), Uni Tübingen, Hooper, Jay (Ph.D.), USARIID, Fort Detrick, USA

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

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med.), Päd. Pneumologie, MHH

### **Zebrafisch kardiovaskuläre Entwicklungsgenetik: Kontrolle der kardialen Lateralität durch TGF- $\beta$ Signale**

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schaefer, Liliana (Prof. Dr. rer. med.), Goethe Universität Frankfurt; Förderung: DFG, Heisenberg-Programm

### **Analyse der Morphogenese des Endokardiums im Zebrafisch**

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

## Aufklärung der pathophysiologischen Prozesse in zerebralen kavernösen Malformationen

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Albiges-Rizo, Corinne (Dr. rer. nat.), Institut Albert Bonniot, Grenoble, Tournier-Lasserve, Elisabeth (Prof. Dr. rer. med.), Universität Paris Diderot, Paris; Förderung: DFG

### Originalpublikationen

Airik R, Slaats GG, Guo Z, Weiss AC, Khan N, Ghosh A, Hurd TW, Bekker-Jensen S, Schroder JM, Elledge SJ, Andersen JS, Kispert A, Castelli M, Boletta A, Giles RH, Hildebrandt F. Renal-retinal ciliopathy gene *sdccag8* regulates DNA damage response signaling. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(11):2573-2583

Bennet M, Akiva A, Faivre D, Malkinson G, Yaniv K, Abdelilah-Seyfried S, Fratzl P, Masic A. Simultaneous Raman microspectroscopy and fluorescence imaging of bone mineralization in living zebrafish larvae. *Biophys J* 2014;106(4):L17-9

Bohnenpoll T, Trowe MO, Wojahn I, Taketo MM, Petry M, Kispert A. Canonical Wnt signaling regulates the proliferative expansion and differentiation of fibrocytes in the murine inner ear. *Dev Biol* 2014;391(1):54-65

Bolt CC, Elso CM, Lu X, Pan F, Kispert A, Stubbs L. A distant downstream enhancer directs essential expression of *Tbx18* in urogenital tissues. *Dev Biol* 2014;392(2):483-493

Braune EB, Schuster-Gossler K, Lyszkiewicz M, Serth K, Preusse K, Madlung J, Macek B, Krueger A, Gossler A. S/T phosphorylation of *DLL1* is required for full ligand activity in vitro but dispensable for *DLL1* function in vivo during embryonic patterning and marginal zone B cell development. *Mol Cell Biol* 2014;34(7):1221-1233

Briot A, Jaroszewicz A, Warren CM, Lu J, Touma M, Rudat C, Hofmann JJ, Airik R, Weinmaster G, Lyons K, Wang Y, Kispert A, Pellegrini M, Iruela-Arispe ML. Repression of *sox9* by *jag1* is continuously required to suppress the default chondrogenic fate of vascular smooth muscle cells. *Dev Cell* 2014;31(6):707-721

Chowdhury A, Herzog C, Hasselbach L, Khouzani HL, Zhang J, Hammerschmidt M, Rudat C, Kispert A, Gaestel M, Menon MB, Tudorache I, Hilfiker-Kleiner D, Mühlfeld C, Schmitto JD, Müller M, Theilmeier G. Expression of fibulin-6 in failing hearts and its role for cardiac fibroblast migration. *Cardiovasc Res* 2014;103(4):509-520

Dietrich AC, Lombardo VA, Abdelilah-Seyfried S. Blood flow and *Bmp* signaling control endocardial chamber morphogenesis. *Dev Cell* 2014;30(4):367-377

Gehring G, Rohrmann K, Atenchong N, Mittler E, Becker S, Dahmann F, Pohlmann S, Vondran FW, David S, Manns MP, Ciesek S, von Hahn T. The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(8):2123-2131

Menon MB, Sawada A, Chaturvedi A, Mishra P, Schuster-Gossler K, Galla M, Schambach A, Gossler A, Förster R, Heuser M, Kotlyarov A, Kinoshita M, Gaestel M. Genetic deletion of *SEPT7* reveals a cell type-specific role of septins in microtubule destabilization for

the completion of cytokinesis. *PLoS Genet* 2014;10(8):e1004558

Möbus S, Yang D, Yuan Q, Lütcke TH, Balakrishnan A, Sgodda M, Rani B, Kispert A, Arauzo-Bravo MJ, Vogel A, Manns MP, Ott M, Cantz T, Sharma AD. MicroRNA-199a-5p inhibition enhances the liver repopulation ability of human embryonic stem cell-derived hepatic cells. *J Hepatol* 2015;62(1):101-110

Morosan-Puopolo G, Balakrishnan-Renuka A, Yusuf F, Chen J, Dai F, Zoidl G, Lütcke TH, Kispert A, Theiss C, Abdelsabour-Khalaf M, Brand-Saberi B. *Wnt11* is required for oriented migration of dermogenic progenitor cells from the dorsomedial lip of the avian dermomyotome. *PLoS One* 2014;9(3):e92679

Rudat C, Grieskamp T, Röhr C, Airik R, Wrede C, Hegermann J, Herrmann BG, Schuster-Gossler K, Kispert A. *Upk3b* is dispensable for development and integrity of urothelium and mesothelium. *PLoS One* 2014;9(11):e112112

Weiss AC, Airik R, Bohnenpoll T, Greulich F, Foik A, Trowe MO, Rudat C, Costantini F, Adams RH, Kispert A. Nephric duct insertion requires *EphA4/EphA7* signaling from the pericloacal mesenchyme. *Development* 2014;141(17):3420-3430

### Übersichtsarbeiten

Bohnenpoll T, Kispert A. Ureter growth and differentiation. *Semin Cell Dev Biol* 2014;DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.07.014

### Abstracts

2014 wurden 19 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Van Nguyen, Dinh (PhD M.Sc.): Impact of inflammatory non-interferon mediators on the HCV replication cycle.

Zender, Steffen (Dr. med.): A critical role for Notch signaling in the formation of cholangiocellular carcinomas.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter DFG, Berufungen, Promotionen, J. Signal Transduction.

Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter DFG, Deutsche Herzstiftung, verschiedene Promotionen, Habilitationen, Berufungen; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften *Developmental Biology*, *Developmental Dynamics*, *European Journal of Medical Genetics*, *Journal of Developmental Biology*, *Nature Communications*, *Pediatric Nephrology*; Editor für *Development*, *Genes and Evolution*.

Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.): Gutachter DFG, German Israeli Foundation, Thyssen Foundation, verschiedene Promotionen, Diplomarbeiten, Berufungen; Gutachtertätigkeit für die Zeitschriften

Development, Developmental Biology, Developmental Cell, Current Biology, PLoS One.

von Hahn, Thomas (PD Dr. med.): Programmkomitee der German Association for the Study of the Liver (GASL), Gutachter für die Zeitschriften Antiviral Research, Clinical Practice, Current Hepatitis

Reports, International Journal of Cancer, Journal of Virology, PLoS Pathogens, Proceedings of the National Academy of Sciences USA, Viruses.



## Institut für Transfusionsmedizin

### ■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Blasczyk

Tel.: 0511/532-6700 • E-Mail: [blasczyk.rainer@mh-hannover.de](mailto:blasczyk.rainer@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de](http://www.mh-hannover.de)

■ Keywords: Organtransplantation, Stammzelltransplantation, Adoptive Zelltherapie, Regulation der Zellseneszenz, Regulation der MHC-Expression

### 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 Targets die Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen unter GMP-Bedingungen umgesetzt, so dass eine Herstellungserlaubnis nach Arzneimittelgesetz erteilt werden konnte, die auch multispezifische Antigen-spezifische T-Zellen umfasst.

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 als Modell komplette Corneas verwendet. In einem Mausmodell wird zudem untersucht, inwieweit diese modifizierten Corneas immunologisch inert sind und einer verminderten Abstoßung unterliegen. Derzeit laufen Untersuchungen zur Modifikation kompletter Organe in einem Organ-Care-System. In nicht-humanen Primaten befasst sich dieser regenerative Schwerpunkt mit der Charakterisierung embryonaler Stammzellen und der Reprogrammierung somatischer Zellen zu pluripotenten Zellen (iPS) im Weißbüschelaffen (Marmoset). Diese Arbeiten dienen insbesondere zur Entwicklung eines präklinischen Modells für regenerative Konzepte mit aus iPS Zellen differenzierten Zellen.

Der Schwerpunkt molekulare Immungenetik befasst sich mit der Strukturanalyse humaner MHC Moleküle durch massenspektrometrische Peptidanalytik und röntgenkristallographische Proteinanalytik zur Prädiktion von Funktionsunterschieden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die in bioinformatische Tools einfließen, können dazu beitragen, einzelnen Aminosäurepositionen individuelle Gewichtungen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Peptidselektionsverhalten zuzuordnen zu können, so dass ein Ranking für HLA-Mismatche entstehen kann, auf dessen Basis Spender mit dem geringsten GvHD Risiko identifiziert werden können. Die Arbeitsgruppe arbeitet eng mit dem Schwerpunkt Strukturbiologie zusammen, in dem neben röntgenkristallographischen Untersuchung von Proteinkristallen immuno-

logischer Schlüsselproteine insbesondere Proteine für die Kontrolle von Proliferation und Seneszenz identifiziert sowie deren Interaktionen untereinander und mit definierten Substanzen charakterisiert werden.

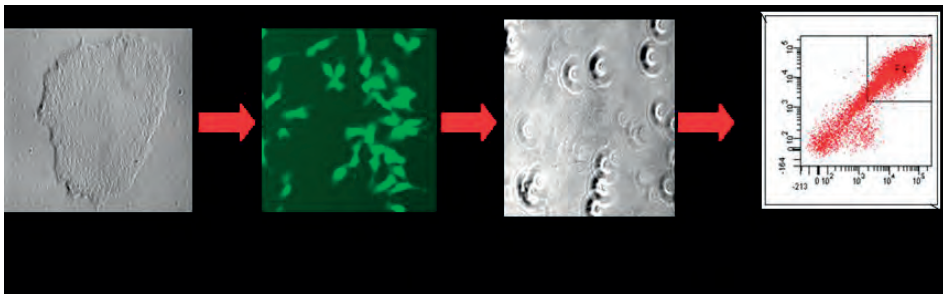
Der Schwerpunkt chronische Transplantatabstoßung befasst sich mit einer Verbesserung der Detektion von Antikörpern bei allogener Organtransplantation unter Verwendung rekombinanter Designer-Proteine sowie mit einer Verbesserung der funktionellen Charakterisierung dieser Antikörper. Zudem werden Untersuchungen 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, Lympozytensubpopulationen, Monozyten und Thrombozyten zum Einsatz kommen. Im Rahmen klinischer Studien wird hierbei untersucht, inwieweit der Zellertrag dieser Verfahren gesteigert werden kann und gleichzeitig Belastungen und Risiken für gesunde Blutspender vermindert werden können. Eine Optimierung dieser Verfahren spielt auch eine bedeutsame Rolle für die Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen innerhalb des immuntherapeutischen Forschungsschwerpunkts.

## Forschungsprojekte

### **Generierung abstoßungsresistenter, allogener Zelltherapeutika**

Die hohe Variabilität der Humanen Leukozyten Antigene (HLA) stellt nach wie vor ein signifikantes Hindernis für die klinische Anwendung allogener Zell-basierter Produkte dar. In unserem Institut haben wir daher eine Strategie entwickelt, um die Immunogenität von allogenen Zellen und Geweben zu reduzieren. Dafür haben wir die Expression von HLA mithilfe von lentiviral kodierten, HLA-Transkript-spezifischen short harpins RNAs herunterreguliert. Die Expression von HLA auf der Zelloberfläche ist die Basis für eine allogene Immunantwort, welche zur Abstoßung von fremden Zellen und Geweben führt. Wie wir bereits gezeigt haben, ermöglicht die Herunterregulierung der HLA-Expression das Engraftment und Überleben von allogenen Zellen nach allogener Transplantation in einem Maus- und Rattenmodell. Zellen mit reduzierter HLA-Expression sind unsichtbar für das Immunsystem des Transplantatempfängers, was ihre universelle Anwendung unabhängig vom genetischen Hintergrund des Patienten erlaubt.

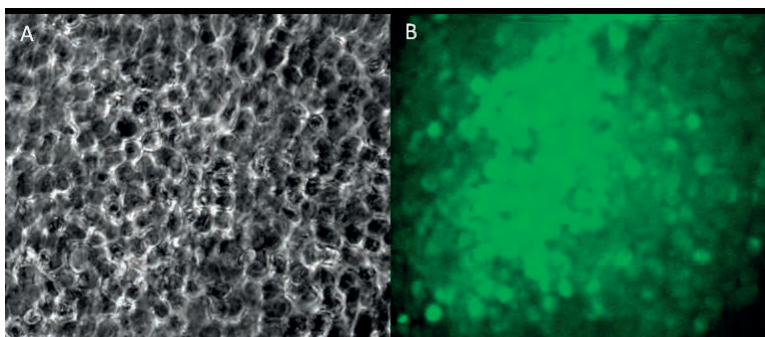
Die Refraktärität gegen Thrombozytentransfusionen ist in 40% der immunologisch bedingten Fälle auf die Anwesenheit von HLA-spezifischen Antikörpern zurückzuführen. Thrombozyten-Refraktärität ist mit erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem assoziiert und stellt ein bedeutendes Risiko für das Leben des Patienten dar. Eines unserer Forschungsziele ist die large-scale Produktion von HLA-universellen Thrombozyten. Wir haben bereits gezeigt, dass es möglich ist, HLA-universelle Thrombozyten aus CD34<sup>+</sup> Vorläuferzellen zu differenzieren. Diese HLA-universellen Thrombozyten waren sowohl vor Antikörper-vermittelter, Komplement-abhängiger Zytotoxizität als auch vor Zell-vermittelter, Antikörper-abhängiger Zytotoxizität effizient geschützt. Es konnte zudem gezeigt werden, dass HLA-universelle Thrombozyten in einem Mausmodell für Thrombozyten-Refraktärität in Gegenwart von HLA-spezifischen Antikörpern unbeeinflusst überleben können. Induzierte pluripotente Stammzellen (iPSCs) stellen eine unbegrenzte Zellquelle dar. Wir haben ein robustes Protokoll für die Differenzierung von Thrombozyten aus iPSCs etabliert (Abb. 1). Dieses Verfahren erlaubt die large-scale Produktion von HLA-universellen Thrombozyten, welche effizient vor Alloimmunantworten in Patienten mit Thrombozytenrefraktärität geschützt sind.



**Abb. 1:** Differenzierung von HLA-universellen Thrombozyten aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs). iPSCs aus einer Kolonie wurden auf Monolayer-Kultivierung adaptiert und mit einem  $\beta$  2-Mikroglobulin-spezifischen lentiviralen Vektor transduziert. Die Differenzierung von Megakaryozyten und Thrombozyten erfolgte durch eine Inkubation mit BMP-4 und VEGF für 4 Tage und weiteren 20 Tage mit TPO.

Ein weiteres Feld in dem die HLA-Inkompatibilität eine große Rolle spielt, ist die Verwendung von allogenen Endothelzellen für die Re-Endothelialisierung von Membranen und „nude“ scaffolds. Endothelzellen sind ein wichtiger Zelltyp, um die Biokompatibilität von Materialien in Biohybrid-Organen zu unterstützen. Da es schwierig ist, adäquate Mengen autologer Endothelzellen für die Re-Endothelialisierung zu gewinnen, müssen allogene Endothelzellen verwendet werden. Jedoch verursacht die Expression fremder HLA-Moleküle die Abstoßung der Endothelzellen und demzufolge wird die Funktion des Biohybrid-Organs gefährdet. In Kooperation mit der Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäß-Chirurgie haben wir ein Protokoll entwickelt, um HLA in Endothelzellen zu silencen und die Entwicklung einer Biohybrid Lunge zu unterstützen. HLA-universelle Endothelzellen zeigten einen Phänotyp und funktionelle Aktivitäten wie nicht-modifizierte Endothelzellen. Außerdem waren HLA-universelle Endothelzellen in der Lage, die Gas-Austauschmembranen einer Biohybrid-Lunge zu besiedeln. Entscheidend ist jedoch, dass HLA-universellen Endothelzellen sowohl vor humoralen als auch zellulären Alloimmunantworten geschützt sind. Diese Studie zeigt, dass HLA-universelle Endothelzellen eine ideale Strategie zur Steigerung der Biokompatibilität und Funktionalität von Biohybrid-Organen darstellen. Des Weiteren hilft dieser Ansatz, Komplikationen durch Alloimmunreaktionen zu vermeiden, welche eine zukünftige Therapie des Patienten, wie z.B. eine Organtransplantation, gefährden würden.

Ein weiteres Ziel dieses Projekts ist die Generierung HLA-universellen Gewebes. Die Herunterregulierung der HLA-Expression in Geweben und Organen würde ihre Allokation erleichtern und sogar die Transplantation von Patienten mit seltenen HLA-Haplotypen und/oder starker Alloimmunisierung ermöglichen. Im Rahmen dieser Studie haben wir die HLA-Expression von Corneas herunterreguliert. In vitro Tests haben bereits gezeigt, dass HLA-universelle Corneas gegen Antigen-spezifische T-Zellaktivität geschützt sind. Die genetische Modifikation der Corneas hat die Integrität der Endothelzellschicht nicht beeinträchtigt, was für die Transparenz der Kornea von hoher Relevanz ist (Abb. 2).



**Abb. 2:** Mikroskopische Analyse von einer MHC gesilenceten Maus-Cornea. (A) Lichtmikroskopische Aufnahme des Endothels einer MHC-gesilenceten Cornea; (B) Fluoreszenzmikroskopische Bild des MHC-gesilenceten Cornea-Endothels.

Diese Ergebnisse zeigten die Durchführbarkeit der genetischen Modifikation von Geweben in ihrer ursprünglichen 3D-Struktur und die Möglichkeit der Generierung von HLA-universellen Geweben und Organen. HLA-universelle Zellen und Gewebe sind Teil einer neuen Ära im Bereich der Transfusions- und Transplantationsmedizin. Außerdem ermöglichen HLA-universelle Zellen die Entwicklung und klinische Anwendung von innovativen, therapeutischen oder „bridging“ Strategien in der Regenerativen Medizin.

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte

### **Identification of adenoviral-specific T cell epitopes and generation of antiviral T cells for adoptive immunotherapy**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.), Heim, Albert (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

### **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-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

### **Charakterisierung spezifischer zellulärer anti-Tumor Immunantworten gegen das Leukämie-assoziierte Antigen WT-1 in gesunden Spendern und Patienten nach Stammzelltransplantation zur Entwicklung einer personalisierten T-Zell-Immuntherapie**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

### **Establishment of an allogeneic T-cell donor registry: alloCELL**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung

### **Generation of clinical-grade antiviral T cells: Selection of suitable T-cell donors and GMP-compliant manufacturing of antiviral T cells**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung, Industrie

### **Lentivirus-induced dendritic cell vaccine co-expressing GM-CSF/IFN- $\alpha$ /pp65 against cytomegalovirus in post-transplant patients**

■ Projektleitung: Striepecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Feuchtinger, Tobias (Prof. Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

### **New aspects of adoptive immunotherapy: Effects of G-CSF mobilization on antiviral T-cells**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Jose Carreras Leukämie-Stiftung

### **Decreasing the immunogenicity of progenitor cells by regulating MHC expression**

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy)

### **Large scale production of HLA-silenced platelets for universal use**

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung für Transfusionsmedizin

**Improving the engraftment of cellular therapeutics**

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy)

**Development of a bioartificial lung - Preventing rejection of endothelial cells through silencing HLA class I expression**

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Einzelförderung)

**Silencing MHC expression to prevent rejection after keratoplasty: evaluation in a mouse model**

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (Einzelförderung)

**Effect of Sema5A in the regulation of immune responses and in the pathogenesis of rheumatoid arthritis**

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH II, RG Tolerogenic Cell Therapy); HiLF, MHH

**Modulation of immunosurveillance by Semaphorin 3A**

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerogenic Cell Therapy)

**Role of miRNA in cornea scarring**

■ Projektleitung: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH, RG Tolerogenic Cell Therapy)

**Generation of hematopoietic progenitor cells and blood cell types from induced pluripotent stem cells (iPS) of the marmoset monkey**

■ Projektleitung: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat.); Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.)

**Genetische Modifikation und Langzeitlagerung von mesenchymalen Stammzellen aus Knochenmark und Plazenta für klinische Anwendungen**

■ Projektleitung: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF

**Effekte der kryologischen Langzeitkonservierung auf mit Nanopartikeln versetzte mesenchymale Stammzellen zur Verbesserung der therapeutischen Homing-Eigenschaften**

■ Projektleitung: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF

**Herstellung von epigenetisch stabilisierten pluripotenten Stammzellen aus somatischen multipotenten Zellen des Amnions und Knochenmarks des Menschen und des nicht-humanen Primaten**

■ Projektleitung: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF

**Influence of HLA class I polymorphism for the susceptibility to viral inhibitors**

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.)

**Biochemical and structural analysis of HLA-B\*44/\*35 subtypic alloresponses**

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.)

**Kinetics of HCMV immune evasions and their impact on viral-specific immune cell repertoire**

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.)

**Dysregulation of innate immune responses during viral infection**

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.)

**Impact of HCMV immune evasions on the repertoire of antigenic peptides and the CMV-specific immune cell repertoire**

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.)

### **Immunregulation durch HLA-E restringierte CD56+ Lymphozyten**

■ Projektleitung: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.)

### **Immune response to anti-cancer therapy**

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.), Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.)

### **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 CD7/SECTM1 immune system complex**

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

### **The role of pp32 family proteins in cellular proliferation**

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

### **Improving molecular modelling of peptide:HLA complexes**

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

### **The role of TAPBPL in HLA class I antigen presentation**

■ Projektleitung: Huyton, Trevor (Dr. phil.)

### **Rolle antioxidativer endothelialer Schutzproteine bei humoraler Abstoßung nach Organtransplantation**

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius Stiftung

### **MicroRNA expression profiles and HLA/non-HLA antibodies in chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation: role in pathogenesis and diagnostics**

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius Stiftung

### **Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: risk factors for progression of disease and response to treatment**

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (IFB-Tx\_ECT1)

### **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.)

#### **Originalpublikationen**

Bröcker V, Hirzallah M, Gwinner W, Bockmeyer CL, Wittig J, Zell S, Agustian PA, Schwarz A, Ganzenmüller T, Zilian E, Immenschuh S, Becker JU. Histopathological and clinical findings in renal transplants with Banff type II and III acute cellular rejection without tubulointerstitial infiltrates. *Virchows Arch* 2014;464(2):203-211

Buddaseth S, Gottmann W, Blasczyk R, Huyton T. Overexpression of the pp32r1 (ANP32C) oncogene or its functional mutant pp32r1Y140H confers enhanced resistance to FTY720 (Fingolimod). *Cancer Biol Ther* 2014;15(3):289-296

Drum M, Kranaster R, Ewald C, Blasczyk R, Marx A. Variants of a *Thermus aquaticus* DNA polymerase with increased selectivity for applications in allele- and methylation-specific amplification. *PLoS One* 2014;9(5):e96640

Figueiredo C, Blasczyk R. Genetically engineered blood pharming: generation of HLA-universal platelets derived from CD34+ progenitor cells. *J Stem Cells* 2014;9(3):149-161

Figueiredo C, Wedekind D, Müller T, Vahlsing S, Horn PA, Seltsam A, Blasczyk R. MHC universal cells survive in an allogeneic environment after incompatible transplantation. *Biomed Res Int* 2013;2013:796046

Frenzel E, Wrenger S, Immenschuh S, Koczulla R, Mahadeva R, Deeg HJ, Dinarello CA, Welte T, Marcondes AM, Janciauskiene S. Acute-Phase Protein alpha1-Antitrypsin-A Novel Regulator of Angiotensin-like Protein 4 Transcription and Secretion. *J Immunol* 2014;192(11):5354-5362

Gras C, Eiz-Vesper B, Jaimes Y, Immenschuh S, Jacobs R, Witte T, Blasczyk R, Figueiredo C. Secreted Semaphorin 5A Activates Immune Effector Cells and Is a Biomarker for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(6):1461-1471

Gryshkov O, Pogozhykh D, Hofmann N, Pogozhykh O, Mueller T, Glasmacher B. Encapsulating Non-Human Primate Multipotent Stromal Cells in Alginate via High Voltage for Cell-Based Therapies and Cryopreservation. *PLoS One* 2014;9(9):e107911

Gryshkov O, Pogozhykh D, Zernetsch H, Hofmann N, Mueller T, Glasmacher B. Process engineering of high voltage alginate encapsulation of mesenchymal stem cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2014;36:77-83

Huebner L, Engeli S, Wrann CD, Goudeva L, Laue T, Kielstein H. Human NK cell subset functions are differentially affected by adipokines. *PLoS One* 2013;8(9):e75703

Immenschuh S, Zilian E, Dämmrich ME, Schwarz A, Gwinner W, Becker JU, Blume CA. Indicators of Treatment Responsiveness to Rituximab and Plasmapheresis in Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2015;99(1):56-62

Ius F, Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Hallensleben M, Kieneke D, Greer M, Gottlieb J, Haverich A, Warnecke G. Early donor-specific antibodies in lung transplantation: Risk factors and impact on survival. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(12):1255-1263

Ius F, Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Hallensleben M, Kieneke D, Greer M, Gottlieb J, Kielstein JT, Boethig D, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Preemptive treatment with therapeutic plasma exchange and rituximab for early donor-specific antibodies after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(1):50-58

Kraemer T, Blasczyk R, Bade-Doeding C. HLA-E: a novel player for histocompatibility. *J Immunol Res* 2014;2014:352160

Kunze-Schumacher H, Blasczyk R, Bade-Doeding C. Soluble HLA Technology as a Strategy to Evaluate the Impact of HLA Mismatches. *J Immunol Res* 2014;2014:246171

Müller T, Schlahs L, Zhang HJ, Skaik Y, Eiz-Vesper B, Immenschuh S, Blasczyk R, Figueiredo C. Allogeneic and xenogeneic anti-tumor effect of callitrix jacchus natural killer cells is dependent on NKp30 and B7-H6 interaction. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014;28(2):183-193

Pape L, Becker JU, Immenschuh S, Ahlenstiel T. Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2015;30(3):417-424

Salguero G, Daenthanasanmak A, Münz C, Raykova A, Guzman CA, Riese P, Figueiredo C, Längler F, Schneider A, Macke L, Sundarasetty BS, Witte T, Ganser A, Striepecke R. Dendritic cell-mediated immune humanization of mice: implications for allogeneic and xenogeneic stem cell transplantation. *J Immunol* 2014;192(10):4636-4647

Saragih H, Zilian E, Jaimes Y, Paine A, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Larmann J, Theilmeier G, Burg-Roderfeld M, Andrei-Selmer LC, Becker JU, Santoso S, Immenschuh S. PECAM-1-dependent heme oxygenase-1 regulation via an Nrf2-mediated pathway in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2014;111(6):1077-1088

Schlahsa L, Zhang H, Battermann A, Verboom M, Immenschuh S, Eiz-Vesper B, Striepecke R, Engelmann K, Blasczyk R, Figueiredo C. Semaphorin 3A alters endothelial cell immunogenicity by regulating Class II transactivator activity circuits. *Transfusion* 2014;54(8):1961-1970

Seltsam A, Wagner F, Lambert M, Bullock T, Thornton N, Scharberg EA, Grueger D, Schneeweiss C, Blasczyk R. Recombinant blood group proteins facilitate the detection of alloantibodies to high-prevalence antigens and reveal underlying antibodies: results of an international study. *Transfusion* 2014;54(7):1823-1830

Skaik Y. Kinetics of HLA antibodies: A Titanic effort is required. *Pak J Med Sci* 2013;29(6):1468

Skaik Y. Medical literature review: Search or perish. *Pak J Med Sci* 2013;29(2):680-681

Skaik Y. The terminator „Non-sense mediate mRNA decay“: Its role in the termination of intron containing a premature termination codon. *Pak J Med Sci* 2013;29(2):698

Skaik Y, Chamsi-Pasha H. The effects of fasting in Muslim patients taking warfarin: comment. *J Thromb Haemost* 2014;12(5):807-808

Skaik Y, Vahlsing S, Goudeva L, Eiz-Vesper B, Battermann A, Blasczyk R, Figueiredo C. Secreted beta3-Integrin Enhances Natural Killer Cell Activity against Acute Myeloid Leukemia Cells. *PLoS One* 2014;9(2):e98936

Tischer S, Dieks D, Sukdolak C, Bunse C, Figueiredo C, Immenschuh S, Borchers S, Striepecke R, Maecker-Kolhoff B, Blasczyk R, Eiz-Vesper B. Evaluation of suitable target antigens and immunoassays for high-accuracy immune monitoring of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus-specific T cells as targets of interest in immunotherapeutic approaches. *J Immunol Methods* 2014;408:101-113

Tischer S, Priesner C, Heuft HG, Goudeva L, Mende W, Barthold M, Kloess S, Arseniev L, Aleksandrova K, Maecker-Kolhoff B, Blasczyk R, Koehl U, Eiz-Vesper B. Rapid generation of clinical-grade antiviral T cells: selection of suitable T-cell donors and GMP-compliant manufacturing of antiviral T cells. *J Transl Med* 2014;12(1):336

Wiegmann B, Figueiredo C, Gras C, Pflaum M, Schmeckebier S, Korossis S, Haverich A, Blasczyk R. Prevention of rejection of allogeneic endothelial cells in a biohybrid lung by silencing HLA-class I expression. *Biomaterials* 2014;35(28):8123-8133

Xu L, Port M, Landi S, Gemignani F, Cipollini M, Elisei R, Goudeva L, Müller JA, Nerlich K, Pellegrini G, Reiners C, Romei C, Schwab R, Abend M, Sturgis EM. Obesity and the Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Pooled Analysis of Three Case-Control Studies. *Thyroid* 2014;24(6):966-974

### Buchbeiträge, Monografien

Heuft HG, Blasczyk R. Versorgung mit Blutprodukten. In: Adams HA, Krettek C, Lange C, Unger C[Hrsg.]: *Patientenversorgung im Großschadens- und Katastrophenfall*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl, 2014. S. 572-578

## Abstracts

2014 wurden 42 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia (PD Dr. med.): Silencing HLA expression generation of stealth cells for regenerative applications.

## Promotionen

Antarianto, Radiana Dhewayani (PhD MD M.Sc. Biomed.): Immunoregulatory role of platelets and enhancing platelets biogenesis with chemical modifiers.

Buddaseth, Salma A (PhD M.Sc.): Cellular and therapeutic relevance of the oncogene pp32r1 and its functional mutant.

Skaik, Younis (Dr. rer. nat.): Role of [beta] 3 integrin in the regulation of natural killer cell activity and development of a diagnostic test.

## Stipendien

Aljabri, Abid (M.Sc.): Stipendiat des Ministry of Health von Saudi Arabien.

Badrinath, Soumya (M.Sc.): Stipendiatin des DAAD.

Bunse, Carola (M.Sc.): Stipendiatin der Jose Carreras-Leukämie-Stiftung.

Lahrberg, Julia (M.Sc.): Stipendiatin der HBRS.

Manandhar, Trishna (M.Sc.): Stipendiatin des DAAD.

Mangare, Caroline (M.Sc.): Stipendiatin des DAAD.

Pogozhykh, Denys (Dr. rer. nat.): Stipendiat des BMBF.

Pogozhykh, Olena (Dr. rer. nat.): Stipendiatin des BMBF.

Skaik, Younis (M.Sc.): Stipendiat des DAAD.

## Wissenschaftspreise

Abels, Wiebke: Studienpreis der Gesellschaft der Freunde der MHH e.V., Hannover.

Bunse, Carola: Reisestipendium für die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), Frankfurt/M.

Eiz-Vesper, Britta: Basic Science Award der Österreichischen Gesellschaft für Transplantation, Transfusion und Genetik, Bad Ischl.

Figueiredo, Constanca: Best Abstract Award der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Dresden.

Kraemer, Thomas: Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI), Stockholm (Schweden).

Rokitta, Dörte; Kramer, Marina; Neumann, Nicole; Lukis, Sarina: MTA Award der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), Frankfurt.

Zhang, Haijiao: Best Abstract Award der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), Frankfurt/M.

Zhang, Haijiao: Travel Bursary für den 19. Kongress der European Hematology Association, Mailand (Italien).

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.): ist 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), 2. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Mitglied des Scientific Committee der European Federation for Immunogenetics (EFI), Mitherausgeber der Zeitschrift Transfusionsmedizin, Mitglied des Editorial Boards der Zeitschrift Tissue Antigens sowie für zahlreiche Förderinstitutionen und wissenschaftliche Fachzeitschriften gutachterlich tätig.

Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für nationale und internationale Forschungsorganisationen sowie für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Hallensleben, Michael (Dr. med.): ist Vorsitzender der Sektion Automation und Datenverarbeitung (ADV) der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI).

Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.): ist Associate Editor der Zeitschrift Transfusion Medicine and Hemotherapy, Vorsitzender der Kommission 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 (Prof. Dr. med.): ist als Gutachter für verschiedene wissenschaftliche Forschungsorganisationen und Fachzeitschriften tätig.

Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat.): ist Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der Deutsch-Indonesischen Gesellschaft für Medizin (DIGM) und für verschiedene wissenschaftliche Fachzeitschriften gutachterlich tätig.

Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.): ist als Gutachter für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

Huyton, Trevor (Dr. phil.): ist als Editor und Gutachter für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.



## Institut für Versuchstierkunde

### ■ Direktor: Prof. André Bleich, PhD

Tel.: 0511/532-6567 • E-Mail: [bleich.andre@mh-hannover.de](mailto:bleich.andre@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/ztl.html](http://www.mh-hannover.de/ztl.html)

■ Keywords: Versuchstierkunde

### Forschungsprofil

Die Abteilung Versuchstierkunde sieht ihre Aufgabe in der Förderung tierexperimenteller Forschung einerseits und Umsetzung eines angewandten Tierschutzes andererseits. Sie fungiert somit als Mittlerin zwischen Human- und Veterinärmedizin mit spezifischen Projekten der vergleichenden Medizin. Besondere Themenschwerpunkte sind Prävention, Diagnose, Kontrolle von und sofern vertretbar, therapeutische Interventionen bei Erkrankungen der Versuchstiere. Da insbesondere virale und parasitäre Infekte den Versuchstierhaltungen durch den intensiven Austausch gentechnisch modifizierter Tierstämme Probleme bereiten, muss die hygienische Überwachung der verschiedenen Kollektive effizient gestaltet und permanent optimiert werden. Zu den prävalenten Infektionen bei Nagern zählen weiterhin neben Oxyuren und Protozoen vor allem Infekte mit Corona-, Parvo-, Rota-, und Noroviren.

Da tierexperimentelle Untersuchungen einen breiten Raum in der Forschung an der MHH einnehmen besteht auch der Bedarf nach einer effizienten pathologischen Diagnostik der untersuchten Versuchstiere. In Kooperation mit der Abteilung Pathologie steht daher die kooperative Einheit xPa (experimentelle Pathologie) koordiniert von der Abteilung Versuchstierkunde bei Bedarf den verschiedenen Arbeitsgruppen für die pathologisch-morphologische Phänotypisierung von Versuchstieren zur Verfügung und stützt sich dabei auf die spezifische Expertise der beteiligten veterinär- und humanmedizinischen Mitarbeiter beider Abteilungen.

Die große Zahl gentechnisch modifizierter Stämme, überwiegend mit identischer (schwarzer) Fellfarbe, kann leicht zu unbewussten genetischen Kontaminationen durch Fehlverpaarungen führen. Hier ist sowohl bei der Eingangsuntersuchung möglichst eine Überprüfung der Authentizität als auch nachfolgend eine permanente genetische Überwachung erforderlich. Dazu sind praktikable und ökonomisch tragbare Lösungen zu erarbeiten und bereitzustellen. Wir bieten die Untersuchung von SNPs und STRs sowie bei Bedarf weitere geeignete Kontrollverfahren zur Genotypisierung bzw. zur Authentizitätskontrolle an.

Die Erkennung, Vermeidung, und/oder Behandlung von Schmerzzuständen bei den Versuchstieren ist eine unverzichtbare und eine durch die Tierschutzgesetzgebung geforderte Aufgabe. Die Abteilung Versuchstierkunde schenkt diesem Aspekt besondere Beachtung, berät und unterstützt im Sinne des Refinements durch optimale Narkose- und Analgesieverfahren.

Ein weiterer Aufgabenschwerpunkt wird in der Identifizierung, Entwicklung und Beschreibung neuer Tiermodelle gesehen, die pathophysiologische Prozesse bei Menschen analog oder homolog abbilden. Diese Modelle sollen zur Aufklärung der fundamentalen Ursachen dieser Funktionsstörungen bzw. Erkrankungen beitragen. Ihre funktionelle und genetische Charakterisierung steht dabei im Mittelpunkt. Viele dieser Tiermodelle beruhen auf spontanen oder induzierten Veränderungen im Genom der jeweiligen Spezies, bzw. in der Interaktion von mutierten Allelen mit dem Restgenom und/oder Umweltfaktoren, wodurch ggf. besondere Haltungsmethoden (axenisch, gnotoxenisch) erforderlich werden und bereitgestellt werden können.

## Forschungsprojekte

### Funktionelle und genetische Charakterisierung der LEW.1AR1-iddm Ratte - Ein Tiermodell für den T1D

Die LEW.1AR1-iddm Ratte ist 1997 durch eine spontane Mutation in dem intra Mhc rekombinanten congenen Inzuchtstamm LEW.1AR1 entstanden. In der LEW.1AR1-iddm Population manifestiert bei etwa 60% der Tiere ein autoimmuner Diabetes um den 60. Lebensstag, der ohne Insulinbehandlung innerhalb von ca. 10 Tagen zum Tod führt. Darüber hinaus sind alle Tiere der Population durch eine hohe Varianz der T-Zellfrequenz im peripheren Blut gekennzeichnet. Auffällig dabei ist, dass jedes Tier durch einen individuellen Verlauf der T-Zellfrequenz gekennzeichnet ist. Der adoptive Transfer von T-Zellen aus LEW.1AR1-iddm Ratten auf athymische LEW.1AR1.Cg-FoxN1rnu Empfänger hat bestätigt, dass der autoimmune Diabetes T-Zell vermittelt ist, wobei die krankheitsvermittelnden Zellen die CD4<sup>+</sup> T Zellen sind. CD8<sup>+</sup> T-Zellen üben einen protektiven Effekt auf die Tiere aus. Mit Hilfe einer Kopplungsanalyse von zwei Rückkreuzungspopulationen [(LEW.1AR1-iddm x BN) x LEW.1AR1-iddm ] und [(LEW.1AR1-iddm x PAR) x LEW.1AR1-iddm ] unter Einsatz von Mikrosatelliten wurden drei Suszeptibilitätsbereiche für den autoimmunen Diabetes im Genom der LEW.1AR1-iddm Ratte identifiziert. Auf Chromosom 20 (RNO20) ist der Mhc (Iddm1) an der Entwicklung der Krankheit beteiligt und auf RNO1 wurde Iddm9 im centromeren Bereich (RNO1p11 - q11) identifiziert. Die genetischen Veränderungen in der LEW.1AR1-iddm Ratte, die für die Pathophysiologie des Modells verantwortlich sind, wurden im telomeren Bereich von RNO1 identifiziert (RNO1q43 - q55).

Der Suszeptibilitätsbereich Iddm8 umfasst ungefähr 60 Mb (225 Mb bis 290 Mb). Nach einer Feinkartierung mit SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) und anschließenden Sequenzanalysen dieses Bereichs konnten zwei Punktmutationen und ein Suszeptibilitätsgen ermittelt werden. Eine Punktmutation befindet sich in dem codierenden Bereich von Dock8 (dedicator of cytokinesis 8) und die andere (g.RGSCBNRnor\_5.0 242,319,497 A>G) liegt in einem nicht-codierenden Bereich auf der DNA, dessen Funktion noch nicht geklärt ist. Darüber hinaus wurde in Iddm8 bei ca 285 Mb in 1q55 der LEW.1AR1-iddm Ratte eine bisher unbekannte Genvariante von Vwa2 (von Willebrand factor A containing 2) identifiziert. Dieses Allel konnte nunmehr in mehreren Inzucht Rattenstämmen nachgewiesen werden und ist charakteristisch für die T1D Rattenmodelle wie BB-DP, KDP und LEW.1WR1.

Die ersten Computer-gestützten Analysen zur Funktion des nicht codierenden DNA Abschnitts deuten darauf hin, dass es sich hier um eine regulatorische DNA Sequenz handelt. Die Mutation g.BNRnor\_5.0 242,319,497 A>G führt demnach zu einem Verlust einer Cebp/beta (CCAAT Enhancer binding protein beta) Bindungsstelle. Zurzeit wird diese Vermutung mit Hilfe eines EMSA (Electrophoretic mobility shift assay) und im Thermophoreseverfahren geprüft. Die zweite Punktmutation befindet sich in dem codierenden Bereich von Dock8 (dedicator of cytokinesis 8) (Fig. 1). Die Segregationsanalyse einer (LEW.1AR1 x LEW.1AR1-iddm) F2 Population zeigte, dass die Mutation in Dock 8 den autoimmunen Diabetes und die Varianz der T-Zellfrequenz im peripheren Blut vermittelt.

Die Thymusanlage von pränatalen LEW.1AR1-iddm Ratten wurde unter die Nierenkapsel von athymischen LEW.1AR1.Cg-FoxN1rnu Ratten transplantiert, um die Rolle des Thymus an der Entwicklung des autoimmunen Diabetes genauer zu untersuchen (Fig.2). Insgesamt wurden zehn Rezipienten transplantiert von denen sechs diabetisch geworden sind (Blutglucose > 8mmol). Die anschließenden histologischen Untersuchungen bestätigten infiltrierte Pankreata (Fig.2) der diabetischen Rezipienten.

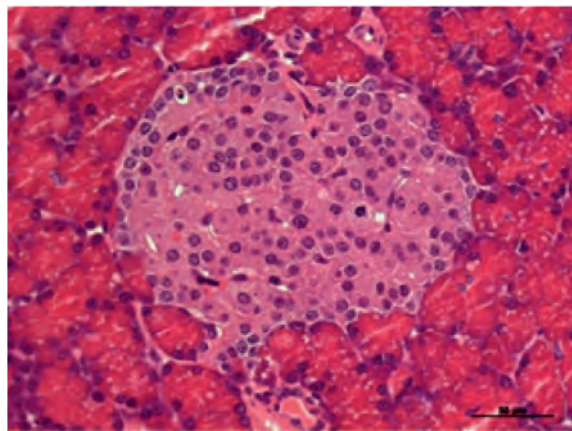
```

1 gcctacatacagatcactttt 21 PAR
  A Y I G I T F
1 gcctacatacagatcactttt 21 BN
  A Y I G I T F
1 gcctacatacagatcactttt 21 LEW.1AR1
  A Y I G I T F
1 gcctacatagagatcactttt 21 LEW.1AR1-iddm
  A Y I E I T F
  
```

**Abb. 1:** Basenaustausch im Exon 44 des Gens Dock8. Der Austausch von C -> G führt in der hochkonservativen DHR2 Domäne des Proteins zu einem Gln -> Glu Austausch.



**Abb. 2:** Transplantation der Thymusanlage aus pränatalen (d15 – d17) Ratten unter die Nierenkapsel von athymischen, juvenilen Ratten (d21)



**Abb. 3:** Infiltrierte Langerhanssche Insel einer transplantierten LEW.1AR1.Cg-FoxN1tm

- Projektleitung: Wedekind, Dirk (PD Dr. rer. nat); Kooperationspartner: Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.), Jörns, Anne (Prof. Dr.)

## Weitere Forschungsprojekte

### A gnotobiology unit within the SPP 1656

- Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Förderung: DFG Schwerpunktprogramm 1656

### Charakterisierung eines neuen immundefizienten Rattenmodells, der LEW-Rag1em1/Ztm Ratte.

- Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM); Förderung: Rebirth2

### Experimentelle Pathologie

- Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM); Förderung: Rebirth2

### 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 Antikörperpanels für die Immun- und Fluoreszenzhistologie zur Charakterisierung der Pluripotenz von Stammzellen im Teratomassay**

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM); Förderung: Rebirth2

**In vivo studies of biodegradable magnesium based implant materials (MetBioMat)**

■ Projektleitung: M. Meier (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: F. Witte (Prof. Dr. med.), Charité Berlin, W. Dreher (PD Dr. rer. nat.), Universität Bremen; Förderung: Virtuelles Helmholtz-Institut, VH-VI-523

**Bildgebung in organspezifischen Tiermodellen für humane Erkrankungen**

■ Projektleitung: M. Meier (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: REBIRTH Projekte; Förderung: Rebirth2

**In-vitro Untersuchungen zur Temperaturabhängigkeit der Konzentration volatiler Anästhetika (Isofluran, Sevofluran) mit dem Ziel der Objektivierung der MAC-Wert gesteuerten Narkosetiefe.**

■ Projektleitung: Otto, Klaus (Prof. Dr. med. vet., DACVAA, Dip. ECVAA, Dip. ECLAM), Höffler, Hans-Klaus; Förderung: ECLAM/ESLAV-Foundation

**Keratinocytes and Matrix metalloproteinases: driving force of skin wound contraction**

■ Projektleitung: Wedekind, Dirk (PD Dr. rer. nat.), Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Kooperationspartner: Mirastschijski, Ursula (PD Dr. phil. Dr. med.); Förderung: EU 243195

**Der Einfluss von Lymphknoten spezifischen Stromazellen auf die Funktion der darm-drainierenden Lymphknoten unter fettreicher Ernährung**

■ Projektleitung: Büttner, Manuela (Dr. re. nat.); Förderung DFG, BO 1866/3-1

**Charakterisierung des Hauptsuszeptibilitätslocus Cdc5l für chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM)

**Success of timed monogamous versus polygamous mating regimes in mice**

■ Projektleitung: Dorsch, Martina (PD Dr. rer. nat.)

**Einfluss der Superovulation auf die Embryonalentwicklung und den Erfolg der Kryokonservierung**

■ Projektleitung: Dorsch, Martina (PD Dr. rer. nat.)

**Molekulargenetische Differenzierung von Inzuchtstämmen der Labornager zur Qualitätssicherung tierexperimenteller Arbeiten im Sinn der drei R**

■ Projektleitung: Wedekind, Dirk (PD Dr. rer. nat., Fachwissenschaftler Versuchstierkunde, GV-SOLAS)

**Multimodale Bildgebung Etablierung von Methoden, von der Datenerfassung zur Dateninterpretation für multimodale Bildgebung im Imaging Center des ZTL**

■ Projektleitung: M. Meier (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: diverse Arbeitsgruppen der MHH

**Originalpublikationen**

Arndt T, Jörns A, Hedrich HJ, Lenzen S, Wedekind D. Variable immune cell frequencies in peripheral blood of LEW.1AR1-iddm rats over time compared to other congenic LEW strains. Clin Exp Immunol 2014;177(1):168-178

Basic M, Keubler LM, Buettner M, Achard M, Breves G, Schröder B, Smoczek A, Jörns A, Wedekind D, Zschemisch NH, Günther C, Neumann D, Lienenklaus S, Weiss S, Hornef MW, Mähler M, Bleich A. Norovirus triggered microbiota-driven mucosal inflammation in interleukin 10-deficient mice. Inflamm Bowel Dis 2014;20(3):431-443

Bruns F, Meier M, Sommer T, Werner M, Pabst R, Domingos Hadamitzky C. Induktion eines sekundären Lymphödems der Extremitäten im Tiermodell. Experimentelle Strahlentherapie und klinische Strahlenbiologie 2014;23:102-105

Buettner M, Dittrich-Breiholz O, Falk CS, Lochner M, Smoczek A, Menzel F, Bornemann M, Bode U. Stromal cells as trend-setters for cells migrating into the lymph node. Mucosal Immunol 2014;DOI: 10.1038/mi.2014.97

Bussey KA, Reimer E, Todt H, Denker B, Gallo A, Konrad A, Ottinger M, Adler H, Stürzl M, Brune W, Brinkmann MM. The gammaherpesviruses Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and murine gammaherpesvirus 68 modulate the Toll-like receptor-induced proinflammatory cytokine response. *J Virol* 2014;88(16):9245-9259

Chatterji B, Dickhut C, Mielke S, Krüger J, Just I, Glage S, Meier M, Wedekind D, Pich A. MALDI imaging mass spectrometry to investigate endogenous peptides in an animal model of Usher's disease. *Proteomics* 2014;14(13-14):1674-1687

Dannappel M, Vlantis K, Kumari S, Polykratis A, Kim C, Wachsmuth L, Eftychi C, Lin J, Corona T, Hermance N, Zelic M, Kirsch P, Basic M, Bleich A, Kelliher M, Pasparakis M. RIPK1 maintains epithelial homeostasis by inhibiting apoptosis and necroptosis. *Nature* 2014;513(7516):90-94

Dutow P, Fehlhaber B, Bode J, Laudeley R, Rheinheimer C, Glage S, Wetsel RA, Pabst O, Klos A. The complement C3a receptor is critical in defense against *Chlamydia psittaci* in mouse lung infection and required for antibody and optimal T cell response. *J Infect Dis* 2014;209(8):1269-1278

Ganesh V, Baru AM, Hesse C, Friedrich C, Glage S, Gohmert M, Janke C, Sparwasser T. Salmonella enterica serovar Typhimurium infection-induced CD11b<sup>+</sup> Gr1<sup>+</sup> cells ameliorate allergic airway inflammation. *Infect Immun* 2014;82(3):1052-1063

Günther C, Buchen B, He GW, Hornef M, Torow N, Neumann H, Wittkopf N, Martini E, Basic M, Bleich A, Watson AJ, Neurath MF, Becker C. Caspase-8 controls the gut response to microbial challenges by Tnf-alpha-dependent and independent pathways. *Gut* 2015;64(4):601-610

Guseva D, Holst K, Kaune B, Meier M, Keubler L, Glage S, Buettner M, Bleich A, Pabst O, Bachmann O, Ponimaskin EG. Serotonin 5-HT7 receptor is critically involved in acute and chronic inflammation of the gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(9):1516-1529

Hartwig C, Munder A, Glage S, Wedekind D, Schenk H, Seifert R, Neumann D. The histamine H<sub>2</sub>-receptor (H<sub>2</sub>R) regulates eosinophilic inflammation in ovalbumin-induced experimental allergic asthma in mice. *Eur J Immunol* 2014;DOI: 10.1002/eji.201445179

Hueper K, Peperhove M, Rong S, Gerstenberg J, Mengel M, Meier M, Gutberlet M, Tewes S, Barrmeyer A, Chen R, Haller H, Wacker F, Hartung D, Gueler F. T1-mapping for assessment of ischemia-induced acute kidney injury and prediction of chronic kidney disease in mice. *Eur Radiol* 2014;24(9):2252-2260

Jörns A, Akin M, Arndt T, Terbish T, Zu Vilsendorf AM, Wedekind D, Hedrich HJ, Lenzen S. Anti-TCR therapy combined with fingolimod for reversal of diabetic hyperglycemia by beta cell regeneration in the LEW.1AR1-iddm rat model of type 1 diabetes. *J Mol Med (Berl)* 2014;92(7):743-755

Rong S, Hueper K, Kirsch T, Greite R, Klemann C, Mengel M, Meier M, Menne J, Leitges M, Susnik N, Meier M, Haller H, Shushakova N, Gueler F. Renal PKC-epsilon deficiency attenuates acute kidney

injury and ischemic allograft injury via TNF-alpha-dependent inhibition of apoptosis and inflammation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014;307(6):F718-26

Talluri TR, Kumar D, Glage S, Garrels W, Ivics Z, Debowski K, Behr R, Kues WA. Non-viral reprogramming of fibroblasts into induced pluripotent stem cells by Sleeping Beauty and piggyBac transposons. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;450(1):581-587

Warlich E, Schambach A, Lock D, Wedekind D, Glage S, Eckardt D, Bosio A, Knöbel S. FAS-based cell depletion facilitates the selective isolation of mouse induced pluripotent stem cells. *PLoS One* 2014;9(7):e102171

Winkler C, Bahlmann O, Viereck J, Knudsen L, Wedekind D, Hoymann HG, Madsen J, Thum T, Hohlfeld JM, Ochs M. Impact of a Met(11)Thr single nucleotide polymorphism of surfactant protein D on allergic airway inflammation in a murine asthma model. *Exp Lung Res* 2014;40(4):154-163

Witt L, Glage S, Schulz K, Lichtinghagen R, Simann A, Pape L, Sumpelmann R. Impact of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Paediatr Anaesth* 2014;24(9):974-979

Wunderlich S, Kircher M, Vieth B, Haase A, Merkert S, Beier J, Göhring G, Glage S, Schambach A, Curnow EC, Pääbo S, Martin U, Enard W. Primate iPSCs as tools for evolutionary analyses. *Stem Cell Res* 2014;12(3):622-629

Yeruva S, Chodiseti G, Luo M, Chen M, Cinar A, Ludolph L, Lünemann M, Goldstein J, Singh AK, Riederer B, Bachmann O, Bleich A, Gereke M, Bruder D, Hagen S, He P, Yun C, Seidler U. Evidence for a causal link between adaptor protein PDZK1 downregulation and Na/H exchanger NHE3 dysfunction in human and murine colitis. *Pflugers Arch* 2014;DOI: 10.1007/s00424-014-1608-x

Zschemisch NH, Eisenblätter R, Rudolph C, Glage S, Dorsch M. Immortalized tumor derived rat fibroblasts as feeder cells facilitate the cultivation of male embryonic stem cells from the rat strain WKY/Ztm. *SpringerPlus* 2014;3(1):588

## Abstracts

2014 wurden 4 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Basic, Marijana (Dr. rer. nat. Dipl. Ing. Biol.): Dynamic interaction of microbiota and intestinal barrier.

## Stipendien

Marijana, Basic: ZIB-DEWIN.

Inga, Brusch: HBRS.

Garrels, Wiebke: DAAD.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bleich, André (Prof. Dr. PhD; DipECLAM): Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS): Mitglied des Beirates und des Ausschuss für Hygiene; Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Strategie; ECLAM

(European College of Laboratory Animal Medicine); Mitglied des „Training Committee“ und des „Examination Committee“; Mitglied des wissenschaftlichen und/oder Organisations-Komitees für Tagungen relevanter Fachgesellschaften. Tierschutzbeauftragter der MHH; Tierschutzbeauftragter Nife; stellvertretender Strahlenschutzbeauftragter (RöVO) für das ZTL. Issue editor für das ILAR-Journal, Gutachtertätigkeiten für Fachzeitschriften, Fördereinrichtungen und Hochschulorgane.

Martina, Dorsch (PD Dr. rer. nat.): Fachwissenschaftler für Versuchstierkunde): Mitglied des Vorstandes der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS) seit 2006, Mitglied der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM); Mitglied der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V. (DVG) seit 2007; Member of the Council 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 an 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; Strahlenschutzbeauftragter für das ZTL.

Otto, Klaus (Prof. Dr. med. vet.; DACVAA; Dip. ECVAA; Dip. ECLAM): ACVAA (American College of Veterinary Anesthesia and Analgesia), ECVAA (European College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia); Präsident des Colleges (bis April 2014); Past-Präsident des Colleges (seit April 2014), 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, WCVA (World Congress Veterinary Anaesthesia & Analgesia)-Council; Vertreter des ECVAA in dem Council (seit Sept. 2014) Reviewer; American Journal of Veterinary Research, ASN Neuro, Research in Veterinary Science, Tierärztliche Praxis, Veterinary Anaesthesia and Analgesia, Wiener Tierärztliche Monatsschrift; Gutachterliche Tätigkeit; ex-

terner Gutachter, Berufungsverfahren an der Ludwig-Maximilians-Universität München; Strahlenschutzbeauftragter (RöV) und Leiter der tierärztlichen Hausapotheke im ZTL; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH; Mitglied des Promotionsausschusses 2.2.1 „Innere Medizin“ der MHH.

Wedekind, Dirk (PD Dr. rer. nat.; Fachwissenschaftler für Versuchstierkunde): Mitglied der Gesellschaft für Versuchstierkunde (GV-SOLAS); seit 2004 Mitarbeit im Ausschuss für Genetik und Labortierzucht; seit 2008 Mitarbeit im Wissenschaftlichen Beirat der GV-SOLAS; seit 2009 Mitarbeit im Arbeitskreis „Strategie“; seit 2014 Vorsitzender der FELASA Arbeitsgruppe Quality assurance and genetic monitoring of laboratory murines. Mitglied des Verbandes Biologie; Biowissenschaften & Biomedizin 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 an Welfare, Immunology, Mammalian Genome. Stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH und Tierschutzbeauftragter der Justus von Liebigschule; Standort Höfestr.

Silke Glage (Dr. med. vet, DipECLAM): Mitglied der European Society for Laboratory Animal Veterinarians (ESLAV), Mitglied der Scientific Working Group (ESLAV), National Representative (ESLAV); Mitglied der ESTP (European Society of Toxicologic Pathology); Mitglied der GV-Solas; 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.

Martin Meier (Dr. rer. nat.): Mitglied in der ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine), Mitglied in der NWG (Neurowissenschaftlichen Gesellschaft); Mitglied in der SfN (Society for Neuroscience), Mitglied in der Naturwissenschaftlichen Vereinigung Bremen; Vorsitzender im Landesverband Bremen und Niedersachsen des VBIO, Verband Biologie, Biowissenschaften und Biomedizin in Deutschland e.V., Div. Reviewer Tätigkeiten.

## Institut für Virologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Schulz

Tel.: 0511/532-6736 • E-Mail: [schulz.thomas@mh-hannover.de](mailto:schulz.thomas@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/virologie.html](http://www.mh-hannover.de/virologie.html)

■ Keywords: Herpesviren, Zellbiologie, Virusgenetik, Klinische Virologie, Molekulare Virologie

### Forschungsprofil

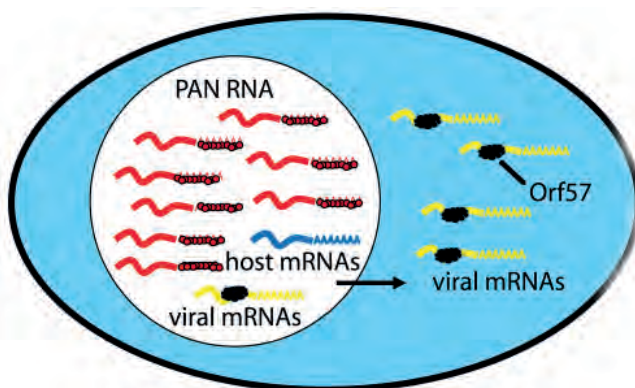
Forschungsschwerpunkte des Instituts für Virologie sind die Untersuchung der Pathogenese der Herpesvirus- und Adenovirus-Infektionen sowie der molekularen Mechanismen des Zelleintritts, der Latenz und der Assemblierung dieser Viren. Des Weiteren werden die Zell- und Molekularbiologie von Retroviren und des Hepatitis C Virus analysiert. Infektionen mit Herpes- und Adenoviren stellen ein großes, teilweise lebensbedrohliches Risiko für immunsupprimierte Patienten wie z.B. Transplantat-Empfänger dar, einer für die MHH besonders wichtigen Patientengruppe. Im Jahr 2014 waren am Institut acht Arbeitsgruppen tätig: - Dr. rer. nat. Jens Bohne (Zell- und Virusgenetik) - Dr. med. Tina Ganzenmüller (Klinische Virologie) - PD Dr. med. Albert Heim (Adenoviren, Enteroviren) - Prof. Dr. rer. nat. Martin Messerle (Cytomegalovirus) - Prof. Dr. med. Thomas F. Schulz (Kaposi-Sarcoma-assoziiertes Herpesvirus / Humanes Herpesvirus 8) - Prof. Dr. rer. nat. Beate Sodeik (Zellbiologie viraler Infektionen, Herpes-simplex-Virus) - Prof. Dr. Abel Viejo-Borbolla (Alphaherpesviren Immune und Neuromodulation) - Dr. med. Benno Wölk (Hepatitis C Virus, Hepatotrope Viren). In den Jahren 2011 bis 2013 wurden durchschnittlich 1,4 Mio. € begutachtete Drittmittel von der DFG, der EU, dem BMBF, dem Land Niedersachsen, der Helmholtz-Gesellschaft, dem Robert-Koch-Institut und dem DAAD ausgegeben. An dem im Jahr 2010 konstituierten DFG-Sonderforschungsbereich SFB 900 „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle“ ist das Institut mit 5 Projekten beteiligt (M. Messerle einmal als alleiniger Projektleiter, einmal zusammen mit Prof. Förster, Institut für Immunologie; B. Sodeik; T. F. Schulz; B. Wölk, zusammen mit Prof. H. Wedemeyer, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Abel Viejo-Borbolla). Sprecher des SFB 900 ist der Leiter des Instituts für Virologie, Prof. Dr. Thomas Schulz. 2014 wurde der SFB 900 nach einer Begutachtung durch die DFG für weitere 4 Jahre mit der Option auf eine 3. Förderperiode verlängert. Weiterhin ist das Institut mit Forschungsprojekten am Virtual Institute VISTRIE (Viral Strategies of Immune Evasion; Martin Messerle) der Helmholtz-Gesellschaft, am DFG-Exzellenzcluster REBIRTH (B. Sodeik; Unit 8.1), an N-RENNT (Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology; T.F. Schulz, B.Sodeik, A. Viejo-Borbolla) und im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung in den Themenbereichen ‚Infektionen des immunkompromittierten Wirts‘ und ‚Emerging Infections‘ vertreten. Im Institut forschten 27 naturwissenschaftliche Doktoranden (mit Förderung aus dem internationalen Graduiertenkolleg DFG-IRTG 1273 (T.F. Schulz, M. Messerle), dem SFB900, DFG Einzelanträgen, dem DAAD und dem Chinese Scholarship Council, sowie der „HBRS - Hannover Biomedical Research School“ in den Graduiertenprogrammen „Infektionsbiologie“ (A. Heim, M. Messerle, T. F. Schulz, B. Sodeik, B. Wölk, A. Viejo-Borbolla) und „Molecular Medicine“ (J. Bohne, T. F. Schulz, B. Wölk). Das Institut verfügt über besondere Expertise in der molekularen Virologie (J. Bohne, M. Messerle, B. Sodeik, T. F. Schulz, A. Viejo-Borbolla), der Zellbiologie von DNA- (B. Sodeik) und RNA-Viren (B. Wölk), der Virusgenetik (J. Bohne, Martin Messerle, A. Viejo-Borbolla), 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

### Die Regulation der viralen RNA-Expression beim Kaposi Sarkoma Herpesvirus

Kaposi Sarkoma Herpesvirus (KSHV) ist ein humanes Virus aus der Familie der  $\gamma$ -Herpesviren. Es wurde zuerst in Biopsien aus Patienten mit dem Kaposi-Sarkom isoliert. Diese Patienten waren gleichzeitig HIV-positiv und zeigten das Krankheitsbild AIDS. KSHV ist außerdem vergesellschaftet mit zwei lymphoproliferativen Krankheiten: dem primären Effusionslymphom und der Plasmazellvariante der multizentrischen Castleman-Krankheit. Die KSHV-assoziierten Krebsarten sind in immun-kompetenten Menschen selten, aber häufiger unter andauernder Immunsuppression, wie z. B. in HIV- oder transplantierten Patienten. Der virale Lebenszyklus ist durch eine latente und eine lytische Phase gekennzeichnet. Während der latenten Phase persistiert das Virus als Episom im Zellkern infizierter Zellen. Es werden nur wenige KSHV-Proteine exprimiert. Unter bestimmten Bedingungen kann es zu einer Reaktivierung kommen. Während dieser lytischen Phase werden neue Viruspartikel gebildet und das virale Genom massiv repliziert. Herpesviren sind komplexe DNA-Viren und somit kommt es in der lytischen Phase zur Expression von über 100 verschiedenen viralen mRNAs. Während die virale DNA-Replikation durch eine KSHV-kodierte DNA-Polymerase erfolgt, nutzt das Virus für die Transkription und die RNA-Expression die zellulären Maschinerien. Durch verschiedene Mechanismen werden diese so beeinflusst, dass sie der viralen Genexpression nutzen und die zelluläre vernachlässigen. Man spricht auch vom host shutoff (Wirtsabschaltung).

Wir wollen in diesem Forschungsprojekt verstehen, wie es KSHV gelingt, diesen shutoff herbeizuführen und gleichzeitig die virale Genexpression zu steigern. Schon kurz nach der Entdeckung von KSHV wurde eine nukleäre, nicht-kodierende RNA (PAN) beschrieben, die während der lytischen Phase stark akkumuliert. Die Funktion war lange Zeit völlig unklar. Zunächst haben wir versucht, die PAN RNA auf KSHV Genomebene zu deletieren. Dazu bedient man sich bei Herpesviren der sogenannten BAC (bacterial artificial chromosome)-Technik. In das zirkuläre herpesvirale Genom ist eine BAC-Kassette eingebracht worden, die die Replikation und Mutagenese in Bakterien erlaubt. Nach der erfolgreichen Deletion war aber immer noch PAN RNA nachweisbar. Die nachfolgenden Untersuchungen ergaben, dass der PAN-Lokus dupliziert im KSHV-BAC vorliegt. Dies war der Auslöser für eine genauere Charakterisierung dieses BACs mit dem weltweit viele Labore arbeiteten. Durch DNA-Tiefensequenzierung konnte die Duplikation von uns bestimmt werden (1). Wir deletierten dann den zweiten PAN-Lokus und analysierten den Phänotyp. Doppel-PAN knockouts zeigten eine schlechtere Reaktivierung in B-Zellen, jedoch nicht in 293T-Zellen. Ein ähnliches Ergebnis wurde parallel von einer amerikanischen Gruppe publiziert (2). Unklar ist jedoch nach wie vor, warum die PAN RNA im Zellkern verbleibt und nicht ins Zytoplasma transportiert wird (Abb. 1). Dieser Fragestellung werden wir in Zukunft nachgehen. Die PAN RNA könnte auch als Modell dienen, um Kernretention auf zelluläre Ebene zu verstehen. In Kooperation mit dem MPI für biophysikalische Chemie in Göttingen soll die mechanistische Basis der Retention an der Kernpore analysiert werden.

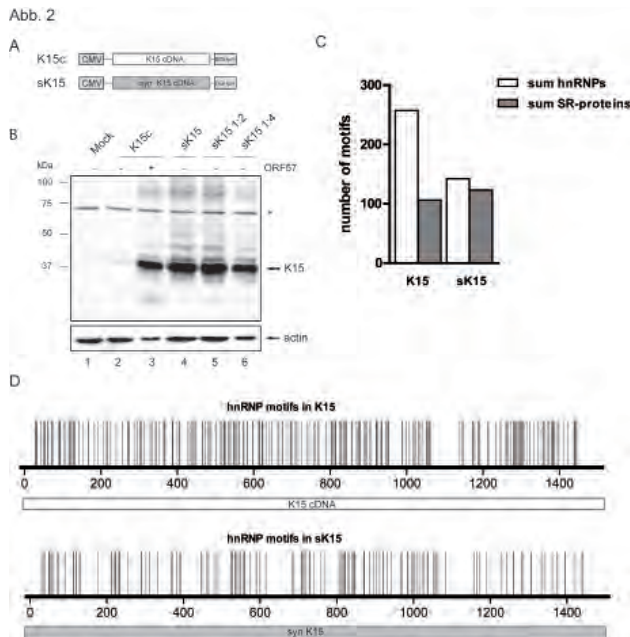


**Abb. 1:** Die Regulation der RNA-Expression in KSHV-infizierten Zellen: Eine KSHV-infizierte Zelle ist dargestellt. Das Zytoplasma ist blau und der Zellkern weiß eingefärbt. Die Wirtszell-mRNAs sind als blaue und die viralen mRNAs als gelbe Linien gezeigt. Die nicht-kodierende virale PAN RNA ist rot. Die Akkumulation von PAN im Kern führt zu einer Blockade des zellulären RNA-Exports (host mRNAs). ORF57 in schwarz bindet die viralen mRNAs (gelb) und induziert deren Stabilisierung und Export ins Zytoplasma. Abgewandelt von Borah et al., Plos Pathogens. 2011



Für die Translation der viralen Proteine muss die virale mRNA effizient ins Zytoplasma gelangen. Auf zellulärer Ebene geschieht dies durch eine Koppelung von Spleißen (Entfernung der Introns) und Export. Im Durchschnitt enthalten zelluläre Gene 8 Introns und nur 3% aller humanen Gene sind intron-los. Im Gegensatz dazu ist die Mehrheit der herpesviralen Gene intron-los. Damit auch die intron-losen viralen RNAs effizient exportiert werden, kodieren alle Herpesviren für ein RNA-Regulatorprotein. Das ist in KSHV ORF57. Für ORF57 wurden viele Funktionen beschrieben: Stabilisierung der viralen RNAs im Kern (Abb. 1), Export der viralen mRNAs (Abb. 1) und Erhöhung der Translationsrate. Es ist aber völlig unklar wie ORF57 die viralen RNAs erkennt. Einerseits fehlt es allen KSHV RNAs an einer gemeinsamen, klar definierten Erkennungssequenz, andererseits bindet ORF57 nur in Anwesenheit von Kernextrakt an RNA. Letzteres lässt darauf schließen, dass ein zellulärer Faktor an der RNA-Erkennung beteiligt ist. Wie kann aber dieser zelluläre Faktor eine Präferenz für virale mRNAs haben?

Wir schauten uns zunächst das K15-Gen an, welches untypischerweise 7 Introns enthält. Auch dieses Gen ist von ORF57 abhängig. Interessanterweise galt dies auch für die K15 cDNA (Abb. 2). Das hieß für uns zunächst, dass die Sequenzen, die eine ORF57-Abhängigkeit bewirken, in der cDNA zu finden sind. Eine genaue Analyse der cDNA durch unsere Kooperationspartnerin Prof. Mandel-Gutfreund (Technion, Haifa) ergab, dass sie sehr A/T-reich ist und dadurch eine hohe Anzahl an Bindungsstellen für hnRNPs hat. hnRNPs sind zelluläre RNA-bindende Proteine, die eher die Expression von RNAs vermindern. Wir modifizierten dann die Sequenz hin zu G/C-reich. Bioinformatisch gesehen führen diese Nukleotid-Austausche zu verringerter Bindung von hnRNPs (Abb. 2) und experimentell konnte eine ORF57-unabhängige Expression beobachtet werden. Der hin zu einer A/T-reichen Sequenz verschobenen Nukleotidbias konnte von uns auch für andere KSHV Gene gezeigt werden. Statt einer konkreten Sequenz als Bindungsmotiv für ORF57, folgen die KSHV RNAs einem Nukleotidbias, der eine Art Signatur darstellt.



**Abb. 2:** Die synthetische K15-Sequenz führt zur ORF57-Abhängigkeit: HEK 293T-Zellen wurden ko-transfiziert mit den angegebenen Konstrukten und ORF57. (A) Zeichnung der K15 und sK15 Expressionskonstrukte. Die graue Schattierung zeigt immer die G/C-reiche, optimierte Sequenz an. (B) Immunoblot-Analyse der angezeigten Transfektionen. Der rechte Teil des Blots zeigt serielle Verdünnungen des sK15-Lysats. Aktin ist die Ladekontrolle. (C) Vergleich der Gesamtanzahl der vorhergesagten hnRNP-Motive (weiss) und SR-Proteinmotive (grau) zwischen K15 cDNA und der synthetischen Sequenz. (D) Vorhergesagte hnRNP-Motive in der K15-Wildtyp-Sequenz und der synthetischen Sequenz. Die Nummerierung an der X-Achse entspricht der Nukleotidposition der jeweiligen Sequenz. Jede Linie repräsentiert den Mittelpunkt eines Clusters von Bindungsmotiven für die analysierten RNA-bindenden Proteine.

Wir entwickelten die Hypothese, dass ORF57 die viralen RNAs als trimeren Komplex erkennt, bestehend aus RNA, ORF57 und einem zellulären RNA-bindenden Protein (Abb. 3). Dem zellulären Protein kommt dabei die Rolle des initialen Targetings zu, da alle lytischen KSHV die gleiche Nukleotid-Signatur haben. Diese Ergebnisse konnten vor kurzem publiziert werden (3). Im weiteren Verlauf des Projektes möchten wir gerne den Interaktionspartner von ORF57 bestimmen. Vergleiche mit anderen Herpesviren zeigten, dass der Targeting-Mechanismus nicht konserviert ist, da zum Beispiel das RNA-Regulatorprotein vom humanen Zytomegalievirus direkt an RNA bindet. Generell wird dieses Projekt auch die Regulation der zellulären Genexpression weiter beleuchten. Auch hier ist es so, dass RNA-bindende Proteine nur bestimmte RNAs erkennen und so das weitere Schicksal der RNAs beeinflussen.



**Abb. 3:** Modell für die ORF57 RNA-Erkennung: Die virale RNA ist als schwarze Linie dargestellt. Der Kreis am 5' Ende zeigt das Cap und der polyA-Schwanz ist am 3' Ende. Der besondere Nukleotidbias der KSHV RNAs ist angedeutet. Die Sequenz wird durch eine zelluläres hnRNP (blau) und ORF57 (grün) gebunden.

#### Referenzen

1. Yakushko, Y., Hackmann, C., Gunther, T., Ruckert, J., Henke, M., Koste, L., Alkharsah, K., Bohne, J., Grundhoff, A., Schulz, T.F. & Henke-Gendo, C. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus bacterial artificial chromosome contains a duplication of a long unique-region fragment within the terminal repeat region. *J Virol* 85, 4612-7 (2011).
2. Borah, S., Darricarrere, N., Darnell, A., Myoung, J. & Steitz, J.A. A viral nuclear noncoding RNA binds re-localized poly(A) binding protein and is required for late KSHV gene expression. *PLoS Pathog* 7, e1002300 (2011).
3. Vogt, C., Hackmann, C., Rabner, A., Koste, L., Santag, S., Kati, S., Mandel-Gutfreund, Y., Schulz, T.F. & Bohne, J. ORF57 overcomes the detrimental sequence bias of Kaposi sarcoma herpesvirus lytic genes. *J Virol* (2015).

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Mandel-Gutfreund, Y. (Prof. Dr.), Technion University, Haifa, Israel; Förderung: Land Niedersachsen MWK: VW ZN2628

## Weitere Forschungsprojekte

### Molekularer Mechanismus der U1 snRNP-vermittelten Unterdrückung der 3' Endprozessierung

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Einzelförderung (Bo 2512/6-1)

### Regulation of RNA export: the interplay of quality control and processing signals

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Cordes, V. (Dr. rer. nat.), Department of MPI für biophysikalische Chemie Göttingen; Förderung: LOM

### Molecular dissection of non-coding mutations causing immuno- and hematological disorders (NONCODIS)

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Klein, Christoph (Prof. Dr.), Dr. Hauners Kinderhospital, LMU München; Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (2014\_A88)

### Post-transcriptional regulation of Trim5alpha expression and usage of Trim proteins to prevent HIV infection

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Towers, G. (Prof. Dr.), Molecular Virology, University College of London; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS „Molecular Medicine“

**Analysis of the human cytomegalovirus genome by next generation sequencing directly from clinical samples**

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.); Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Andrew Davison (Prof. Dr.), University of Glasgow, Centre for Virus Research, UK; Förderung: Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (BMBF DZIF)

**Next-Generation Sequenzierung von Respiratory-Syncytial-Virus-Isolaten von Patienten mit interessantem klinischem Verlauf**

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.); Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Gesine Hansen (Prof. Dr.) und Martin Wetzke (Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie MHH; Sibylle Haid (Dr. rer. nat.) und Thomas Pietschmann (Prof. Dr.), Twincore Hannover; Förderung: LOM

**Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Atemwegs-Infektionen**

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Robert-Koch-Institut, Netzwerk Atemwegsinfektionen

**Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Gastroenteritis**

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Robert-Koch-Institut, Netzwerk Enterale Infektionen

**Identification of adenoviral T-cell epitopes and generation of adenovirus-specific T cells for adoptive immunotherapy**

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff (Dr. med.), Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DKS 2011.05

**Genomic analysis of Human Adenovirus type 70: A novel, multiple recombinant species D adenovirus isolated from diarrheal faeces of a multiple myeloma patient**

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Liebert, Uwe G. (Prof. Dr.med.), Institut für Virologie, Universität Leipzig; Förderung: LOM

**Complete genomic sequencing and phylogenetic analysis of adenovirus type 8 isolates of the 2012/2013 epidemic keratconjunctivitis (EKC) outbreak**

■ Projektleitung: Heim, Albert (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Espelage, Werner (Dr.), Robert-Koch-Institut, Berlin; Förderung: LOM

**HCMV-mediated immunosuppression: a viral protein targets lymphocyte**

■ Projektleitung: Kay-Fedorov, Penelope (PhD); Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: HiLF, MHH

**Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort sowie deren Modulation**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet., Institut für Immunologie, MHH); Förderung: DFG SFB 900, TP B1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

**Role of cytomegalovirus UL25 protein family members in latency and reactivation**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP C6; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

**Mechanisms of human cytomegalovirus capsid maturation**

■ Projektleitung: Borst, Eva (Dr.biol.hum.); Förderung: DFG Einzelförderung (BO4196/1-2); Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

**Interference of CMV with CD8 TCR Signaling and with costimulation**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Luka Cicin-Sain (Prof. Dr. med; Helmholtz-Institut, Braunschweig); Förderung: Helmholtz-Gesellschaft; VISTRIE - Viral Strategies of Immune Evasion

### **Identification of novel epitope-specific T cell populations correlating with disease control**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), 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

### **Becoming entrepreneurial: Knowledge transfer from universities to biotech**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Jonjic, Stipan (Prof. Dr. med.); Förderung: IPA-Subcontract of CFCA and EU

### **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 SCHU 1668/3-1

### **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

### **KSHV und die zelluläre DNA-Reparaturmaschinerie**

■ 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)

### **Die Modulation eines DNA Sensorproteins des angeborenen Immunsystems durch das Kaposi Sarkom Herpesvirus Latente Nukleäre Antigen**

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: Chinese Scholarship Foundation

### **Der Zelleintritt der Herpes-Simplex-Viren in Epithelzellen und die Etablierung der Infektion in Ganglien des peripheren Nervensystems**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Michael Bader (Prof. Dr.), MDC, Berlin; Enno Hartmann (Prof. Dr.), Universität Lübeck; Abel Viejo-Borbolla (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 900, TP C2; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

### **Identifizierung und Charakterisierung zellulärer Wirtsfaktoren als potentielle Zielstrukturen für eine anti-virale Therapie von Herpesvirus-Infektionen**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Pelkmans, Lucas (Prof. Dr.), ETH Zürich, Schweiz; Förderung: DFG-MHH REBIRTH EXC 62/1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

### **Genom-Freisetzung von Herpesviren - Rolle der Importfaktoren und Kernporenproteinen**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Wuite, Gijs (Prof. Dr. rer. nat.), Vrije Universiteit Amsterdam, Holland; Grünewald, Kay (Dr. rer. nat.), Oxford University, Großbritannien; A. Harel, Amnon (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG EraNet NanoSci-E+ (So 403/4-1)

### **Funktionen des inneren Teguments für Assemblierung und Zelleintritt von Herpesviren**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.), Abteilung für Zellbiologie, MHH; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, N-RENNT (Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology) Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

### **Host-Pathogen Interactions, Neuroimmunology and Neuropathology during Herpes-Simplex-Virus Infections**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer.nat.); Kooperationspartner: Ulrich Kalinke, Twincore; Reinhold Förster, Immunologie, MHH; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, N-RENNT (Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology)

### **Cytosolic factors restricting infection and transduction by Herpes Simplex Virus**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ileana Cristae, Princeton University; Søren Paludan, Aarhus University, Denmark; Förderung: DFG-MHH REBIRTH EXC 62/1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

### **Neue Inhibitoren der Herpes-Simplex-Viren**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ruzsics, Zsolt (PD Dr. med.), LMU München; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

### **Varicella Zoster Virus Immune and Neuromodulators**

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Thomas F. Schulz (Prof. Dr. med.), Beate Sodeik (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, N-RENNT (Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology)

### **Immune and Neuromodulation Mediated by Alphaherpesviruses (INMA)**

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Förderung: Marie Curie Career Integration Grant (#631792). FP7-PEOPLE-2013-CIG

### **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

### **Originalpublikationen**

Anderson F, Savulescu AF, Rudolph K, Schipke J, Cohen I, Ibricic I, Rotem A, Grunewald K, Sodeik B, Harel A. Targeting of viral capsids to nuclear pores in a cell-free reconstitution system. *Traffic* 2014;15(11):1266-1281

Chatterjee D, Marquardt N, Tufa D, Beauclair G, Low H, Hatlapatka T, Hass R, Kasper C, von Kaisenberg C, Schmidt R, Jacobs R. Role of gamma-secretase in human umbilical-cord derived mesenchymal stem cell mediated suppression of NK cell cytotoxicity. *Cell Commun Signal* 2014;12(1):63

Dag F, Dolken L, Holzki J, Drabig A, Weingartner A, Schwerk J, Lienenklaus S, Conte I, Geffers R, Davenport C, Rand U, Koster M, Weiss S, Adler B, Wirth D, Messerle M, Hauser H, Cicin-Sain L. Reversible silencing of cytomegalovirus genomes by type I interferon governs virus latency. *PLoS Pathog* 2014;10(2):e1003962

Dekhtiarenko I, Cicin-Sain L, Messerle M. Use of recombinant approaches to construct human cytomegalovirus mutants. *Methods Mol Biol* 2014;1119:59-79

Devadas D, Koithan T, Diestel R, Prank U, Sodeik B, Döhner K. Herpes simplex virus internalization into epithelial cells requires Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers and p21-activated kinases but neither clathrin- nor caveolin-mediated endocytosis. *J Virol* 2014;88(22):13378-13395

Döring M, Lessin I, Frenz T, Spanier J, Kessler A, Tegtmeyer P, Dag F, Thiel N, Trilling M, Lienenklaus S, Weiss S, Scheu S, Messerle M, Cicin-Sain L, Hengel H, Kalinke U. M27 expressed by cytomegalovirus counteracts effective type I interferon induction of myeloid cells but not of plasmacytoid dendritic cells. *J Virol* 2014;88(23):13638-13650

Drori A, Messerle M, Brune W, Tirosh B. Lack of XBP-1 impedes murine cytomegalovirus gene expression. *PLoS One* 2014;9(10):e110942

Elbasani E, Gabaev I, Steinbrück L, Messerle M, Borst EM. Analysis of essential viral gene functions after highly efficient adenofection of cells with cloned human cytomegalovirus genomes. *Viruses* 2014;6(1):354-370

Gabaev I, Elbasani E, Ameres S, Steinbrück L, Stanton R, Döring M, Lenac Rovis T, Kalinke U, Jonjic S, Moosmann A, Messerle M. Expression of the Human Cytomegalovirus UL11 Glycoprotein in Viral Infection and Evaluation of Its Effect on Virus-Specific CD8 T Cells. *J Virol* 2014;88(24):14326-14339

Genzenmueller T, Kluba J, Becker JU, Bachmann O, Heim A. Detection of cytomegalovirus (CMV) by real-time PCR in fecal samples for the non-invasive diagnosis of CMV intestinal disease. *J Clin Virol* 2014;61(4):517-522

Hage E, Huzly D, Genzenmueller T, Beck R, Schulz TF, Heim A. A human adenovirus species B subtype 21a associated with severe pneumonia. *J Infect* 2014;69(5):490-499

Hävemeier A, Gramolelli S, Pietrek M, Jochmann R, Stürzl M, Schulz TF. Activation of NF-kappaB by the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K15 protein involves recruitment of the NF-kappaB-inducing kinase, IkkappaB kinases, and phosphorylation of p65. *J Virol* 2014;88(22):13161-13172

Hellert J, Krausze J, Schulz TF, Lührs T. Crystallization, room-temperature X-ray diffraction and preliminary analysis of Kaposi's sarcoma herpesvirus LANA bound to DNA. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun* 2014;70(Pt 11):1570-1574

Jorge Ruben Cabrera JR, Viejo-Borbolla A. Herpes simplex Virus and neurotrophic factors. *Journal of Human Virology & Retrovirology* 2014;2(1):0027

Kelly BJ, Bauerfeind R, Binz A, Sodeik B, Laimbacher AS, Fraefel C, Diefenbach RJ. The interaction of the HSV-1 tegument proteins pUL36 and pUL37 is essential for secondary envelopment during viral egress. *Virology* 2014;454-455:67-77

Krawczyk A, Dirks M, Kasper M, Buch A, Dittmer U, Giebel B, Wildschutz L, Busch M, Goergens A, Schneeweis KE, Eis-Hubinger AM, Sodeik B, Heiligenhaus A, Roggendorf M, Bauer D. Prevention of herpes simplex virus induced stromal keratitis by a glycoprotein B-specific monoclonal antibody. *PLoS One* 2015;10(1):e0116800

Lumley S, Madge S, Nugent D, Ainsworth J, Dervisevic S, Schmitt C, Schulz TF, Johnson MA, Cwynarski K, Webster DP. High-level human herpesvirus-8 viremia and multicentric Castlemans disease following initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2014;28(11):1698-1700

Murugan D, Albert MH, Langemeier J, Bohne J, Puchalka J, Järvinen PM, Hauck F, Klenk AK, Prell C, Schatz S, Diestelhorst J, Sciskala B, Kohistani N, Belohradsky BH, Müller S, Kirchner T, Walter MR, Büfler P, Muise AM, Snapper SB, Koletzko S, Klein C, Kotlarz D. Very early onset inflammatory bowel disease associated with aberrant trafficking of IL-10R1 and cure by T cell replete haploidentical bone marrow transplantation. *J Clin Immunol* 2014;34(3):331-339

Nagel CH, Pohlmann A, Sodeik B. Construction and characterization of bacterial artificial chromosomes (BACs) containing herpes simplex virus full-length genomes. *Methods Mol Biol* 2014;1144:43-62

Pasedag T, Weissenborn K, Wurster U, Genzenmueller T, Stangel M, Skripuletz T. Varicella Zoster Virus Meningitis in a Young Immunocompetent Adult without Rash: A Misleading Clinical Presentation. *Case Rep Neurol Med* 2014;2014:686218

Radtke K, Anderson F, Sodeik B. A precipitation-based assay to analyze interactions of viral particles with cytosolic host factors. *Methods Mol Biol* 2014;1144:191-208

Stahl FR, Keyser KA, Heller K, Bischoff Y, Halle S, Wagner K, Messerle M, Förster R. Mck2-dependent infection of alveolar macrophages promotes replication of MCMV in nodular inflammatory foci of the neonatal lung. *Mucosal Immunol* 2015;8(1):57-67

Zarama A, Perez-Carmona N, Farre D, Tomic A, Borst EM, Messerle M, Jonjic S, Engel P, Angulo A. Cytomegalovirus m154 Hinders CD48 Cell-Surface Expression and Promotes Viral Escape from Host Natural Killer Cell Control. *PLoS Pathog* 2014;10(3):e1004000

## Übersichtsarbeiten

Gramolelli S, Schulz TF. The role of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in the pathogenesis of Kaposi sarcoma. *J Pathol* 2015;235(2):368-380

Ojala PM, Schulz TF. Manipulation of endothelial cells by KSHV: implications for angiogenesis and aberrant vascular differentiation. *Semin Cancer Biol* 2014;26:69-77

## Buchbeiträge, Monografien

Heim A. Adenovirus-Erkrankungen. In: Hofmann F[Hrsg.]: Hand-

buch der Infektionskrankheiten: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prophylaxe, gesetzliche Regelungen. 57. Erg.-Lfg. Landsberg/Lech: ecomed, 2014. S. VIII - 6.1.

Podbielski A, Abele-Horn M, Bückler A, Devide A, Donat M, Ellenrieder M, Erbersdobler A, Frommelt L, Gärtner B, Haenle M, Heim A, Herrmann M, Hübner NO, Huppertz HI, Kohlschien P, Krenn V, Loderstädt U, Mittelmeier W, Modrow S, Redanz S, Trampuz A. Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis Teil 1. München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2014. ( MiQ / Expertengremium Mikrobiologische-Infektiologische Qualitätsstandards (MiQ); Fachgruppe „Diagnostische Verfahren in der Mikrobiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM): Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik / Im Auftr. hrsg. von H. Mauch.; 18 )

Podbielski A, Abele-Horn M, Bückler A, Devide A, Donat M, Ellenrieder M, Erbersdobler A, Frommelt L, Gärtner B, Haenle M, Heim A, Herrmann M, Hübner NO, Huppertz HI, Kohlschien P, Krenn V, Loderstädt U, Mittelmeier W, Modrow S, Redanz S, Trampuz A. Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis Teil 2. München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer, 2014. (MiQ / Expertengremium Mikrobiologische-Infektiologische Qualitätsstandards (MiQ); Fachgruppe „Diagnostische Verfahren in der Mikrobiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM): Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik / Im Auftr. hrsg. von H. Mauch.; 19)

### Abstracts

2014 wurden 36 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Dag, Franziska (Dr. rer. nat.): Control of latent cytomegalovirus infection by Type I interferons.

Dekhtiarenko, Iryna (Dr. rer. nat.): Factors defining the immunodominance hierarchy during cytomegalovirus infection.

Gnirß, Kerstin (Dr. rer. nat. M.Sc. Biomedicine): Analysis of ebola and influenza A virus counteraction of the cellular restriction factor tetherin.

Gupta, Saumyashree (PhD MRes. Biomedical and Life Sciences): Bromo- and Extraterminal domain (BET) chromatin regulators serve as cofactors for murine leukemia virus integration.

Kleine-Albers, Jennifer (Dr. rer. nat. B.Sc. Biomedical Sciences): Dynamic changes of protein-protein interactions during cytomegalovirus capsid maturation.

Langemeier, Jörg (Dr. med.): Molekulare Mechanismen des P14-Immundefizienzsyndroms.

Markel, Dominik (Dr. med.): Typ-abhängige Persistenzmuster von humanen Adenoviren in T-Lymphozyten Zelllinien.

Schmidt, Merle Karen (Dr. med.): Molekularepidemiologische Studie südafrikanischer Sequenzvarianten des Kaposi Sarkom assoziierten Herpesvirus (KSHV).

### Master

Krooss, Simon Alexander (M.Sc.): Molecular Pathomechanismus of a 3'UTR Mutation in the Coagulation Factor IX Gene.

Srivaratharajan, Sangar (M.Sc.): Generation and Characterization of Glycoprotein G2 and Glycoprotein G2 deficient Herpes simplex Virus type 2.

Tarp, Theresa (M.Sc.): Modulation der Rev-Abhängigkeit der HIV Genexpression durch Variationen im Nukleotid-Bias.

### Bachelor

Dahlke, Julia (B.Sc.): Herstellung und Charakterisierung einer m42-Mutante des murinen Cytomegalievirus.

### Stipendien

Elsner Carina: Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Virologie für die Jahrestagung in Innsbruck.

Zischke Jasmin: Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Virologie für die Jahrestagung 204 in Innsbruck.

### Wissenschaftspreise

Jörg Langemeier, (Dr. med.): Promotionspreis der MHH.

### Auszeichnungen

Zischke Jasmin: Human Cytomegalovirus-mediated immunosuppression: a viral protein targets immune cell functions: Immunology special AWARD.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bohne, Jens (Dr. rer. nat.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Molecular Therapy, Gene Therapy, Current Opinions in Molecular Therapeutics, Journal of Virology, Journal of General Virology und PLoS One Gutachter für die DFG und BRIDGE (Österreichische Forschungsförderung).

Genzenmüller, Tina (Dr. med.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Transplantation, PLoS One, International Journal of Infectious Diseases, Viral Immunology.

Heim, Albert (PD Dr. med.): Mitglied der Diagnostikkommission der GfV und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV), Vorsitzender des Arbeitskreises Klinische Virologie der GfV. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Infectious Diseases, Journal of General Virology, Journal of Clinical Virology, Journal of Clinical Microbiology, Journal of Medical Virology, Journal of Virological Methods, Medical Microbiology and Immunology, Clinical Infectious Diseases.

Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied im Editorial Board von Virus Genes. Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Virology, Journal of General Virology, Viruses, Journal of Clinical Investigations, Journal of Medical Virology, European Journal of Immunology, Nucleic Acids Research, PLoS Pathogens, and PLoS One. Gutachter der DFG und der Mercator-Stiftung.

Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.): Vorsitz des Wissenschaftlichen Beirats des Deutschen Primatenzentrums; Vorsitz des Wissen-

schaftlichen Beirats des Heinrich-Pette-Instituts für Virologie; Sprecher des DFG Sonderforschungsbereichs 900 ‚Chronische Infektionen‘; Koordinator des Projekts ‚New Antivirals‘ im Rahmen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung; 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, Wellcome Trust.

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-For-

schungskommission; Mitglied in den Editorial Boards von *Cellular Microbiology*, *Traffic* und *Journal of General Virology*; Gutachter für die European Commission FP7, DFG,; Israel Science Foundation; Gutachter für die wissenschaftliche Fachzeitschriften, *Cellular Microbiology*, *Nature Communications*, *PLoS Pathogens*, *Journal of General Virology*, *Virology*, *Journal of Visualized Experiments*.

Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr. rer. nat.): Managing Editor of *Frontiers in Biosciences*. Editor in *E-Cronicon* and *Journal of Human Virology and Retrovirology*. Reviewer for *Viruses*.

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*.



## Institut für Allgemeinmedizin

### ■ Direktor: Prof. Dr. Nils Schneider

Tel.: 0511/532-2744 • E-Mail: [allgemeinmedizin@mh-hannover.de](mailto:allgemeinmedizin@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/allgemeinmedizin.html](http://www.mh-hannover.de/allgemeinmedizin.html)

■ Keywords: Allgemeinmedizin, Palliativversorgung, Klinische Studien, Versorgung älterer Patienten, Versorgungsforschung und Methoden

## Forschungsprofil

Das Institut für Allgemeinmedizin forscht und lehrt auf dem Gebiet der hausärztlichen Versorgung. Als erste medizinische Kontaktstelle im Gesundheitssystem gewährleisten Hausärzte einen offenen Zugang für alle Nutzer und alle Gesundheitsprobleme. In der Langzeitbetreuung ihrer Patienten koordinieren sie die Zusammenarbeit mit anderen Berufsgruppen des Gesundheitssystems.

Aufgrund des demografischen Wandels und den damit veränderten Krankheitsspektren ist die komplexe Rolle der Hausarztmedizin neuen Belastungen ausgesetzt. Wir, im Institut für Allgemeinmedizin, entwickeln innovative Behandlungs- und Versorgungsstrategien und fördern somit eine sich modernisierende Hausarztversorgung, die den Ansprüchen der Patienten und der Gesellschaft gerecht werden soll. Das Institut stellt für diese Aufgabe vier Arbeitsgruppen: „Gesundheit im Alter“, „klinische Studien in der Primärversorgung“, „Palliativversorgung“ sowie „Medizinische Statistik und IT-Infrastruktur“.

Die AG „Gesundheit im Alter“ beschäftigt sich mit dem Phänomen der Multimorbidität und daraus entstehenden Herausforderungen für die hausärztliche Versorgung. In einem BMBF geförderten Projekt wurde in Kooperation mit anderen Forschungseinrichtungen die Priscus-Liste entwickelt, die Wirkstoffe benennt, welche für ältere Patienten potentiell ungeeignet sind. Derzeit überprüfen wir den Nutzen einer Kurzversion für Patienten mit Polypharmazie unter Praxisbedingungen (Priscus II, BMBF). In weiteren Projekten werden Änderungen der Medikation in der Schnittstelle ambulant/stationärer Versorgung untersucht sowie Möglichkeiten des Absetzens von Medikamenten bei Polypharmazie. Dem Thema, wie gesundheitliche Probleme im Alter schnell und praktikabel aber dennoch möglichst umfassend erhoben werden können, widmen sich zwei Projekte. Zum einen wird das geriatrische Assessmentinstrument (MAGIC) für die Praxis evaluiert, zum anderen werden in Zusammenarbeit mit der PMV-Forschungsgruppe, der DEGAM und dem hessischen hausärztlichen Qualitätszirkel eine Leitlinie zum Assessment in Hausarztpraxen verfasst. Eine weitere Studie befasst sich mit Altersbildern. Hier wird untersucht, inwieweit Altersbilder auf wichtige Therapieentscheidungen, wie z.B. eine Krankenhauseinweisung, einwirken.

Die AG „Palliativversorgung“ widmet sich den Herausforderungen, Versorgungsrealitäten und Bedürfnissen von Menschen mit schweren progredienten Erkrankungen und in späten Phasen chronischer Erkrankungen im hohen Lebensalter. Ein Schwerpunkt liegt auf der Durchführung qualitativer Längsschnittstudien, die der Ermittlung der Patienten- und Angehörigenperspektive und ihrer Veränderung in Zeitverlauf dienen. So befasst sich die qualitativ angelegte ELFOP-Studie (End of Life Care for Frail Older People) mit der Versorgungssituation und dem Bedarf bei fortgeschrittener Altersgebrechlichkeit (Frailty), wobei die Perspektiven der Patienten und ihrer Angehörigen, ebenso wie die Sicht der Hausärzte untersucht werden. In einer weiteren Studie stehen die Versorgungssituation und Bedürfnisse von Menschen in fortgeschrittenen Stadien chronisch-progredient verlaufender Lungenerkrankungen im Mittelpunkt. Wie sich die Bedürfnisse in späten Krankheitsphasen und im hohen Lebensalter wandeln und in welchem Umfang Patienten und Angehörige „am Ende des Lebens“ hausärztliche Leistungen in Anspruch nehmen (möchten), ist bislang wenig untersucht, jedoch für eine bedarfsgerechte familienorientierte Gestaltung der hausärztlichen Versorgung relevant.

Die AG „Klinische Studien in Hausarztpraxen“ befasst sich damit, klinische Forschung in den Versorgungsalltag hausärztlicher Praxen zu etablieren. Um hierfür methodische Qualitätsstandards zu schaffen, nimmt das Institut eine aktive

Rolle im DFG-Netzwerk „Klinische Studien in der Allgemeinmedizin“ ein. In der klinischen Studie „ICUTI“ (Immediate versus conditional antibiotic therapy in uncomplicated urinary tract infection) wird geprüft, ob eine zunächst symptomatische Therapie eines unkomplizierten Harnwegsinfektes eine Verminderung der Antibiotikaeinnahme bewirken kann, ohne dass negative Einflüsse auf den Symptomverlauf bestehen. In Zusatzprojekten wird die Motivation von Patienten zur Teilnahme an der doppelblinden Arzneimittelstudie untersucht (PatMoS, PatStud).

Die AG „Medizinische Statistik und IT-Infrastruktur“ begleitet mehrere universitätsübergreifende Forschungsprogramme mit dem Aufbau einer maßgeschneiderten IT-Infrastruktur, einem umfassenden Datenqualitätsmanagement und weiterführenden statistischen Auswertungen.

Der Forschungsschwerpunkt liegt dabei auf verschiedenen Aspekten der Gesundheit im Alter. Beispielsweise untersuchen die BMBF-geförderten Projekte die Erkennung und dem Verlauf von den Demenzen (Kompetenznetz Degenerative Demenzen), Multimorbiditätsmustern in der hausärztlichen Versorgung (MultiCare) und Depressionen im Alter (AgeMooDe). Die BMBF-geförderte Studie „Simvastatin bei leichter kognitiver Störung“ soll zeigen, ob Simvastatin die Entwicklung einer Demenz aus einer leichten kognitiven Störung verzögern kann. Während das BfArM-geförderte Projekt „Pharmakovigilanz in der Gerontopsychiatrie“ zur Sicherheit von Arzneimittel, die in der Gerontopsychiatrie eingesetzt werden, beitragen soll.

Im Zuge der steigenden Zahl von Patienten in der Zentralen Notaufnahme beteiligt sich das allgemeinmedizinische Institut nun auch an der Behandlung dieser Patienten. Begleitend erfolgt eine Evaluation, um Charakteristika der Patienten zu explorieren, Versorgungsabläufe darzustellen und den spezifischen Beitrag der Allgemeinmedizin abzubilden. Unser Institut pflegt ein Forschungs- und Lehrärztepraxisnetz, das je aus über 200 Praxen in Niedersachsen besteht. Wir halten engen Kontakt zu unseren Hausärzten, indem wir Fortbildungen zu aktuellen Lehrthemen und -techniken sowie Austausch zur Forschung und in Forschungsprojekten anbieten.

## Forschungsprojekte

### **Understanding the needs of older patients with severe heart failure in the last phase of life: a prospective qualitative interview study**

Heart failure affects approximately 2-5% of people aged 65-75 and more than 10% of those aged 80 and above. In advanced stages (NYHA III-IV), patients often suffer from severe physical and psychosocial symptoms such as fatigue, pain, breathlessness, fear and social isolation as well as from difficulties with daily activities. The aim of this study was to better understand the individual needs of elderly patients with advanced heart failure. A particular focus was to identify information and psychosocial needs, and the utilization of lay and professional end of life-care services.

A qualitative longitudinal study was carried out with 25 elderly patients (14 female, average age 85 years/range 71-98 years) with severe heart failure (NYHA III-IV). Interviews took place quarterly over a period of 18 months, resulting in a maximum of 7 interviews per patient. Overall, 95 qualitative interviews were carried out (average time: 60 minutes, range 17-132 min.). The attrition rate at the end of the investigation period was 60% (15 patients). For analysis, we made use of an inductive approach according to principles of qualitative analysis.

The results demonstrate that patients do not experience heart failure as a life-limiting disease - in marked contrast to cancer. Often, patients have a lack of knowledge about their disease, the prognosis and possible treatments. Open discussions about end-of-life issues are particularly difficult in older patients with advanced heart failure. So far, palliative care and communication about end-of-life care preferences are widely neglected for these patients.

Therefore, a disease-specific advance care planning (ACP) program may be an option to improve patient-centred care in severe heart failure patients. ACP is an approach to facilitate discussions about end-of-life care preferences between patients, families and caregivers - going beyond advance directives. ACP aims to achieve patients' autonomy and self-determination in medical decision-making at the end of life. An ACP program tailored to patients with heart

failure has the potential to improve the understanding of the illness trajectory and to clarify the patient's values, goals and preferences regarding treatment. By planning for anticipated deteriorations in health and communicating these decisions a provision of health care services consistent with the patient's preferences can be attained.

Despite various benefits of ACP, it is hardly introduced in Germany and until now omitted in the health care delivery for patients with heart failure. Hence we will start a follow-up project to integrate a disease-specific ACP program for these patients aged 70 years and older. The objective of this study will be to evaluate the ACP program, and match the patient experiences with their needs and expectations. We also expect to identify facilitators and barriers of integrating ACP programs into routine care for older patients with advanced heart failure.

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH), Klindtworth, Katharina (Gesundheitswissenschaftlerin); Kooperationspartner: Hager, Klaus (Prof. Dr. med.), Klinik für Geriatrie und Zentrum für Altersmedizin, Henriettenstiftung Hannover; Oster, Peter (Prof. Dr. med.), Bethanien Krankenhaus, Geriatrie, Heidelberg; Förderung: Robert Bosch Stiftung, Forschungskolleg Geriatrie

### Weitere Forschungsprojekte

**ELFOP: End of life care for frail older people/Gebrechliche alte Menschen in der Hausarztpraxis - eine qualitative Längsschnittstudie zu Bedürfnissen und Versorgungsangeboten am Lebensende**

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

**Bedürfnisse und Sichtweisen von Menschen am Lebensende und ihren Angehörigen besser verstehen: Eine qualitative Studie am Beispiel von Menschen mit unheilbaren Lungenerkrankungen**

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nauck, Friedemann (Prof. Dr. ) Universität Göttingen, Abteilung Palliativmedizin; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, Förderprogramm PRO\* Niedersachsen

**Physiotherapie in der Palliativversorgung: Rollenverständnis, Potenziale und Entwicklungsperspektiven**

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med.); Förderung: Jackstädt Stiftung

**Understanding the needs of older patients with severe failure in the last phase of life: a prospective qualitative interview study**

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Scott Murray (Prof. Dr.), Edinburgh; Förderung: Robert-Bosch-Stiftung

**Advance Care Planning für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz**

■ Projektleitung: Schneider, Nils (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Neitzke, Gerald (Dr. med.), Werdecker, Lena Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin; Förderung: Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendium für das Promotionsprogramm GESA

**Reduktion inadäquater Medikamente bei älteren Hausarztpatienten (Priscus-Verbund)**

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Universität Düsseldorf; Abteilung für Informatik, Biometrie u. Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum; Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie, Universität Witten-Herdecke; Marienhospital Herne, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum; Förderung: BMBF

**Wahrnehmung und Behandlung von Erkrankungen im Alter: Einstellungen und Erfahrungen von Hausärzten und Patienten am Beispiel der ungeplanten Krankenhauseinweisung**

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung; Förderung: Promotionsprogramm GESA, MWK Niedersachsen

**Das ambulante geriatrische Assessment: ein Positionspapier der DEGAM**

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Frese Thomas, Abteilung Allgemeinmedizin Leipzig, Engeser, Peter, Institut für Allgemeinmedizin Heidelberg; Förderung: DEGAM

**ICUTI: Immediate vs. conditional use antibiotics in uncomplicated urinary tract infections/Sofortige vs. bedarfsangepasste Antibiotikatherapie beim unkomplizierten Harnwegsinfekt. Eine vergleichende Effektivitätsstudie in hausärztlichen Praxen**

■ Projektleitung: Bleidorn, Jutta (Dr. med.); Kooperationspartner: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.) Abteilung Allgemeinmedizin der Universität Göttingen; Förderung: BMBF

**Kompetenznetz Degenerative Demenzen: Früherkennung, natürlicher Verlauf und Versorgungsaufwand der degenerativen Demenz in der hausärztlichen Versorgung: IT-Management und Biometrie**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Universität Bonn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Sprecher des Kompetenznetzes: Wolfgang Maier (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

**Komorbidität und Multimorbidität in der hausärztlichen Versorgung: IT Management und Biometrie**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Scherer, Martin (Prof. Dr.), UKE Hamburg, Institut für Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

**Verbesserung der medizinischen Versorgung multimorbider Patienten mithilfe des Chronic Care Modells - Cluster-randomisierte, multizentrische, kontrollierte Interventionsstudie: IT Management und Biometrie**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Kaduskiewicz, Hanna (Prof. Dr. med.), UKE Hamburg/Universitätsklinikum Kiel, Institut für Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

**Simvastatin bei leichter kognitiver Störung: Eine multizentrische randomisierte kontrollierte klinische Studie: IT Management und Biometrie**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Heuser, Isabella (Prof. Dr.), Charite Berlin, Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie; Förderung: BMBF

**Entwicklung eines medikationsbezogenen Chronic Disease Scores (Med-CDS): Biometrie**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Haefeli, Walter E. (Prof. Dr.), Universität Heidelberg, Abteilung Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie; Förderung: BMBF

**Verbundprojekt Depression im Alter: Versorgungsbedarf, Inanspruchnahme, Gesundheitsleistungen und Kosten**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Riedel-Heller, Steffi (Prof. Dr.), Universität Leipzig, Institut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Public Health (ISAP); Förderung: BMBF

**Pharmakovigilanz bei gerontopsychiatrischen Patienten**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Bleich, Stefan (Prof. Dr.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Förderung: BfArM

**Bedarf, Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen, direkte Kosten und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei hochaltrigen Hausarztpatienten (85+)**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Riedel-Heller, Steffi (Prof. Dr.), Universität Leipzig, Institut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Public Health (ISAP); Förderung: BMBF

**Selbstmanagementförderung bei Patienten mit angstbedingten, depressiven und somatoformen Störungen in der Primärversorgung**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Zimmermann, T. (Dr.), UKE Hamburg, Institut für Allgemeinmedizin; Förderung: BMBF

**Deutsches Mukoviszidose-Register: Datenmanagement und Statistik**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Mukoviszidose-Institut; Förderung: Mukoviszidose e.V.

**VMSE-CF-Studie: Evaluation eines ganzheitlichen patientenzentrierten Versorgungsmodells für Patienten mit seltenen Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der psychosozialen Versorgung am Beispiel Mukoviszidose - IT Management und Biometrie**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Mukoviszidos-Institut; Förderung: BMG

**Pharmbiova: Pharmabiotics for the prevention of women urogenital tract infections-application of statistical methodology, bilaterales Wissenschaftler-Austauschprojekt**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Centro de Referencia para Lactobacilos, Tucumán, Argentinien; Förderung: BMBF und Conicet (Argentinien)

**Qualitätssicherung Mukoviszidose**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Brigitte Sens, Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen (ZQ), Ärztekammer Niedersachsen

**Hausärztliche Leitlinien Geriatrisches Assessment**

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: PMV-Forschungsgruppe, Leitliniengruppe Hessen, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin, Muth Christiane, Institut für Allgemeinmedizin - Universität Frankfurt

**Evaluation eines kurzen geriatrischen Assessments für die Hausarztpraxis "MAGIC"**

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Wilm, Stefan (Prof. Dr. med.) Institut für Allgemeinmedizin, Universität Düsseldorf

**Polypharmazie und Heuristiken zum Ansetzen bei multimorbiden Patienten**

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Donner-Banzhoff, Norbert (Prof. Dr. med.) Abteilung Allgemeinmedizin Universität Marburg, Stichtenoth, Dirk (Prof. Dr. med.) Institut für Klinische Pharmakologie Medizinische Hochschule Hannover

**Polypharmazie - Medikamentenverordnungen an der Schnittstelle ambulant hausärztlicher und stationärer Versorgung**

■ Projektleitung: Olaf Krause (Dr. med.), Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.)

## Originalpublikationen

Bleidorn J, Heim S, Lingner H, Hummers-Pradier E, Hauswaldt J. Wie sehen Hausärzte allgemeinmedizinische Forschung im Praxennetz? ZFA 2014;90(9):348-353

Bleidorn J, Költzsch C, Hummers-Pradier E, Gágyor I, Theile G. Family Physicians as Clinical Trial Investigators? - A Qualitative Study of Physicians' Experiences with a Double-Blind Clinical Trial. Fam Med Med Sci Res 2014;3:122

Bleidorn J, Termühlen C, Wiese B, Schneider N. PJ-Pflichtabschnitt Allgemeinmedizin - Ergebnisse einer Befragung unter Hausärzten in Niedersachsen. ZFA 2014;90(11):469-474

Bock JO, Luppá M, Brettschneider C, Riedel-Heller S, Bickel H, Fuchs A, Gensichen J, Maier W, Mergenthal K, Schäfer I, Schön G, Weyerer S, Wiese B, van den Bussche H, Scherer M, König HH. Impact of depression on health care utilization and costs among multimorbid patients-from the MultiCare Cohort Study. PLoS One 2014;9(3):e91973

Czachowski S, Le Reste LY, Sowinska A, Nabbe P, Lazić D, Lygidakis C, Lingner H, Assenova R, Argyradiou S, Doerr C, Claveria A, Deriennic J, Munoz M, Van Marwijk H, Lietard C, Van Royen P. The EGPRN new concept of multimorbidity in General Practice. The Polish Study. Probl Med Rodz 2014;9(3):77-80

Doll A, Müller-Mundt G. Informieren, beraten, schulen. Das Leben mit chronischen Schmerzen erfordert Selbstmanagementkompetenzen. Diese zu fördern, ist auch eine Aufgabe der Pflege. Pflegezeit-schrift 2014;67(9):524-527

Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, Brettschneider C, König HH, Werle J, Weyerer S, Luppá M, Riedel-Heller SG, Fuchs A, Pentzek M, Weeg D, Bickel H, Broich K, Jessen F, Maier W, Scherer M. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2014;DOI: 10.1007/s00406-014-0554-0

Hansen H, Schäfer I, Schön G, Riedel-Heller S, Gensichen J, Weyerer S, Petersen JJ, König HH, Bickel H, Fuchs A, Höfels S, Wiese B, Wegscheider K, van den Bussche H, Scherer M. Agreement between self-reported and general practitioner-reported chronic conditions among multimorbid patients in primary care - results of the MultiCare Cohort Study. BMC Fam Pract 2014;15:39-2296-15-39

Heinen I, van den Bussche H, Koller D, Wiese B, Hansen H, Schafer I, Scherer M, Schon G, Kaduszkiewicz H. Morbiditätsunterschiede bei Pflegebedürftigen in Abhängigkeit von Pflegesektor und Pflege-stufe: eine Untersuchung auf der Basis von Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. Z Gerontol Geriatr 2014;DOI: 10.1007/s00391-013-0556-y

Hoffmann F, van den Bussche H, Wiese B, Glaeske G, Kaduszkiewicz H. Diagnoses indicating pain and analgesic drug prescription in patients with dementia: a comparison to age- and sex-matched controls. BMC Geriatr 2014;14:20-2318-14-20

Kaduszkiewicz H, Eisele M, Wiese B, Prokein J, Luppá M, Luck T, Jessen F, Bickel H, Mosch E, Pentzek M, Fuchs A, Eifflaender-Gorfer S,

Weyerer S, König HH, Brettschneider C, van den Bussche H, Maier W, Scherer M, Riedel-Heller SG, Study on Aging Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe) Study Group. Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: results of the German AgeCoDe study. Ann Fam Med 2014;12(2):158-165

Lingner H, Ernst S, Großhennig A, Djanghiri N, Scheub D, Wittmann M, Schultz K. Asthma Control and Health related Quality of Life one year after inpatient pulmonary rehabilitation: the ProKAR Study. J Asthma 2014;1-27

Luck T, Riedel-Heller SG, Luppá M, Wiese B, Köhler M, Jessen F, Bickel H, Weyerer S, Pentzek M, König HH, Prokein J, Ernst A, Wagner M, Mösch E, Werle J, Fuchs A, Brettschneider C, Scherer M, Maier W. Apolipoprotein E epsilon 4 genotype and a physically active lifestyle in late life: analysis of gene-environment interaction for the risk of dementia and Alzheimer's disease dementia. Psychol Med 2014;44(6):1319-1329

Mand P, Roth K, Biertz F, Kersting M, Kruschinski C, Schmiemann G, Hummers-Pradier E. Drug-disease interaction in elderly patients in family practice. Int J Clin Pharmacol Ther 2014;52(5):337-345

Marx G, Stanze H, Nauck F, Schneider N. Understanding the Needs and Perspectives of Patients with Incurable Pulmonary Disease at the End of Life and their Relatives: Protocol of a Qualitative Longitudinal Study. J Palliat Care Med 2014;4(3):1-6

Murray SA, Firth A, Schneider N, Van den Eynden B, Gomez-Batiste X, Brogaard T, Villanueva T, Abela J, Eychmuller S, Mitchell G, Downing J, Sallnow L, van Rijswijk E, Barnard A, Lynch M, Fogen F, Moine S. Promoting palliative care in the community: Production of the primary palliative care toolkit by the European Association of Palliative Care Taskforce in primary palliative care. Palliat Med 2015;29(2):101-111

Nützel A, Dahlhaus A, Fuchs A, Gensichen J, König HH, Riedel-Heller S, Maier W, Schafer I, Schon G, Weyerer S, Wiese B, Scherer M, van den Bussche H, Bickel H. Self-rated health in multimorbid older general practice patients: a cross-sectional study in Germany. BMC Fam Pract 2014;15:1-2296-15-1

Oelke M, Wiese B, Berges R. Nocturia and its impact on health-related quality of life and health care seeking behaviour in German community-dwelling men aged 50 years or older. World J Urol 2014;32(5):1155-1162

Petersen JJ, Paulitsch MA, Mergenthal K, Gensichen J, Hansen H, Weyerer S, Riedel-Heller SG, Fuchs A, Maier W, Bickel H, König HH, Wiese B, van den Bussche H, Scherer M, Dahlhaus A, MultiCare Study Group. Implementation of chronic illness care in German primary care practices-how do multimorbid older patients view routine care? A cross-sectional study using multilevel hierarchical modeling. BMC Health Serv Res 2014;14:336-6963-14-336

Sikorski C, Luppá M, Hesel K, Ernst A, Lange C, Werle J, Bickel H, Mösch E, Wiese B, Prokein J, Fuchs A, Pentzek M, König HH, Brettschneider C, Scherer M, Maier W, Weyerer S, Riedel-Heller SG, AgeCoDe Study Group. The role of spousal loss in the development

of depressive symptoms in the elderly - implications for diagnostic systems. *J Affect Disord* 2014;161:97-103

Wicke FS, Güthlin C, Mergenthal K, Gensichen J, Löffler C, Bickel H, Maier W, Riedel-Heller SG, Weyerer S, Wiese B, König HH, Schön G, Hansen H, van den Bussche H, Scherer M, Dahlhaus A. Depressive mood mediates the influence of social support on health-related quality of life in elderly, multimorbid patients. *BMC Fam Pract* 2014;15:62-2296-15-62

Wöbkenberg J, Schneider N. Ambulante Gesundheitszentren in Deutschland. *ZFA* 2014;90(5):226-230

Wöbkenberg J, Schneider N. Krankenhauseinweisungen und Verweildauer von Patienten eines Medizinischen Versorgungszentrums im Vergleich zu „klassischen“ Hausarztpraxen - ein Praxisbeispiel. *Gesundheitswesen* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1390462

Wünsch A, Woitha K, Volsek S, Schneider N, Müller-Mundt G. Die Rolle der Physiotherapie auf Palliativstationen - Ergebnisse einer qualitativen Untersuchung. *Z Palliativmed* 2014;15(05):224-231

## Übersichtsarbeiten

Bleidorn J, Schmiemann G, Hummers-Pradier E, Gágyor I. Hausarzt und Präfazart? - Grundlagen und Entscheidungshilfen zu Arzneimittelstudien in der Allgemeinmedizin. *ZFA* 2014;90(3):134-140

## Buchbeiträge, Monografien

Schneider N, Maier BO. Gesundheitssystemische und -ökonomische Perspektiven. In: Schnell MW, Schulz C [Hrsg.]: *Basiswissen Palliativmedizin*; mit 74 Tabellen; [relevant für QB13]. 2., bearb. u. erw. Aufl. Berlin u.a.: Springer Medizin, 2014. S. 324-332 (Springer-Lehrbuch)

## Abstracts

2014 wurden 30 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Schmiemann, Guido (PD): Das Modell der Evidenzbasierten Medizin in der hausärztlichen Versorgungsrealität.

## Promotionen

Gatz, Inje Jasmin (Dr. med.): Zufriedenheit von Patienten in Einzelpraxen und medizinischen Versorgungszentren.

## Master

Vogelsang, Ulrike (M. Sc.): Gesundheits- und Behandlungsprioritäten aus Sicht älterer Patienten: ein mixed-method-research Ansatz.

## Stipendien

Schleef, Tanja: Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendium für das Promotionsprogramm GESA - Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer und Responsiveness des Gesundheitssystems aus

Public-Health-Perspektive. Gefördert durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur.

Bleidorn, Jutta (Dr. med.): Habilitationsförderung der MHH über das "Ellen-Schmidt-Habilitationsprogramm".

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schneider, Nils (Prof. Dr. med.): Mitarbeit im Gremium der Leopoldina Akademie der Wissenschaften. Arbeitsgruppe: Palliativmedizin; Mitarbeit im Gremium der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin, S3-Leitlinie Palliativmedizin; Mitarbeit im Gremium der European Association for Palliative Care, Task Force "Palliative Care in Primary Care"; Mitglied im Editorialboard der Fachzeitschriften *BMC Geriatrics* und der Zeitschrift für Palliativmedizin; Mitglied im Kongresskomitee für den 10. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin und dem 13. Deutschen Kongress für Versorgungsforschung in Düsseldorf vom 24. bis 27. Juni 2014; Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, *Zeitschrift für Palliativmedizin*, *Der Schmerz*, *Palliative Care Research and Treatment*, *Journal of Pain and Symptom Management*, *BMJ Supportive & Palliative Care*, *Health Policy*, *Palliative Medicine*; Reviewen für die DFG; Ordentliches Mitglied im Promotionsausschuss 4.2.1 der Medizinischen Hochschule Hannover.

Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.): Mitglied im Demenzzentrum Aktiv Hannover, Reviewtätigkeit für internationale Zeitschriften: *BMC Geriatrics*, *Eur J Gen Pract*, *BMC Palliative Care*.

Bleidorn, Jutta (Dr. med.): Leitung des Netzwerkes "Klinische Studien in der Allgemeinmedizin" (DFG); Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: *BMC Family Practice*, *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*.

Müller-Mundt, Gabriele (Dr. PH, MA Soz.): Mitarbeit als Expertin an der Arbeitsgruppe Tumorschmerz für die S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer Krebserkrankung; Mitglied der Expertenarbeitsgruppe des Deutschen Netzwerks für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP) zur Entwicklung des Expertenstandards "Management chronischer Schmerzen in der Pflege"; Mitglied im Vorstand der Sektion Pflege der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) als Beisitzerin; Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: *Patient Education and Counseling*; *The Lancet*.

Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.): Mitglied der Arbeitsgruppe IT-Infrastruktur und Qualitätsmanagement der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF) e.V.; Mitglied des Vorstandes des vom BMBF geförderten Kompetenznetzes Demenzen.

Klindtworth, Katharina: Mitarbeit in der Arbeitsgruppe "Qualitative Medizin des DNVH (Dt. Netzwerk Versorgungsforschung)"; Mitarbeit bei DGP Land Niedersachsen - Fachreferat "Konzeptuelle Fragen und Entwicklung in der Hospiz- und Palliativversorgung".

## Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung

### ■ Direktor: Prof. Dr. Ulla Walter

Tel.: 0511/532-4455 • E-Mail: [walter.ulla@mh-hannover.de](mailto:walter.ulla@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/epi.html](http://www.mh-hannover.de/epi.html)

■ Keywords: Epidemiologie; Public Health; Sozialmedizin; Gesundheitssystemforschung; Gesundheitsökonomie;

### Forschungsprofil

Das Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung im Zentrum für öffentliche Gesundheitspflege beschäftigt sich aus Public Health-Perspektive mit der Gesundheit der Gesamtbevölkerung oder ausgewählter Bevölkerungsgruppen, mit dem Management von Institutionen und Gesundheitssystemen (auch im internationalen Vergleich) und der Qualität der gesundheitlichen Versorgung auf der Struktur-, Prozess- und Ergebnisebene. Weitere Schwerpunkte sind die Prävention und Rehabilitation, die systematische Bewertung von Technologien, gesundheitsökonomische Bewertungen und schließlich die Perspektive der Bürger, Versicherten und Patienten im Gesundheitswesen.

Das von dem Institut seit 1989 inaugurierte Public Health-Konzept führte zur Einrichtung eines 10-jährigen Forschungsschwerpunktes 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 Mitglied im Center for Health Economic Research Hannover (CHERH) - eines von vier gesundheitsökonomischen Zentren in Deutschland. Das vom BMBF geförderte Zentrum ist ein Kooperationsprojekt der Medizinischen Hochschule Hannover und der Leibniz Universität Hannover mit den Forschungsschwerpunkten GKV-Routinedatenanalysen, Gesundheitsökonomische Evaluation und Verteilungsgerechtigkeit sowie Patient Reported Outcomes.

Das Institut ist Kompetenzzentrum für Health Technology Assessment in Deutschland. Von 2004 bis 2010 war der Stiftungslehrstuhl Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung (Prof. Dr. Ulla Walter) am Institut angesiedelt. Im Jahr 2006 wurde auf Initiative des Instituts die „Patientenuniversität“ gegründet. Sie ist eine unabhängige Bildungseinrichtung und hat das Ziel die Gesundheitskompetenz der Bevölkerung und ausgewählter Teilgruppen systematisch zu verbessern, über Patientenrechte aufzuklären und die Menschen in ihrem Umgang mit Gesundheit, Krankheit und vor allem dem für viele Betroffene unübersichtlichen Gesundheitssystem zu unterstützen.

### Forschungsprojekte

#### **Schwer zu versorgende Regionen: Erwartungen und Präferenzen hinsichtlich der hausärztlichen Versorgung sowie Akzeptanz der Einführung neuer Versorgungsformen**

Hintergrund

In Deutschland gibt es vier vom BMBF geförderte gesundheitsökonomische Zentren, die sich in Hannover, Hamburg, Duisburg-Essen und Berlin befinden. Das Center for Health Economics Research Hannover (CHERH) ist ein Kooperationsprojekt zwischen der Medizinischen Hochschule Hannover und der Leibniz Universität Hannover. Das Projekt „Schwer zu versorgende Regionen: Erwartungen und Präferenzen hinsichtlich der hausärztlichen Versorgung sowie Akzeptanz der Einführung neuer Versorgungsformen“ ist eins von mehreren Projekten im Rahmen des CHERH.

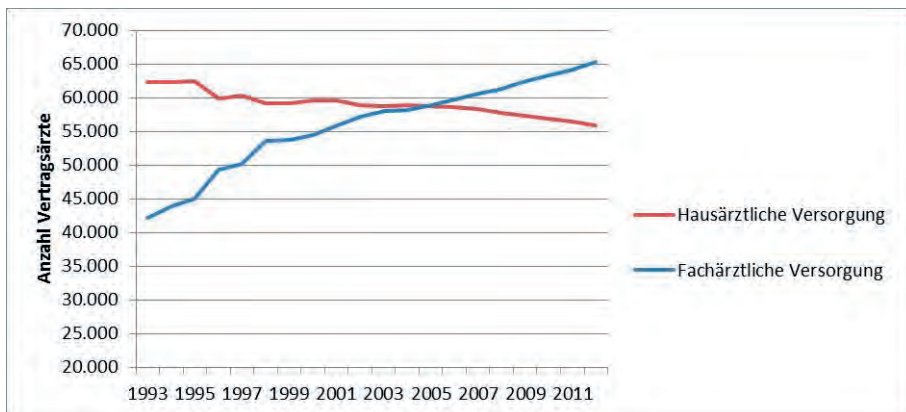


Das deutsche Gesundheitssystem zeichnet sich im internationalen Vergleich durch eine hohe Ärztedichte und eine gute Erreichbarkeit der Arztpraxen aus. Dennoch gibt es eine wachsende Diskussion um einen zukünftig drohenden Ärztemangel und die Sicherstellung einer wohnortnahen ärztlichen Versorgung in ländlichen Regionen. Diese Diskussion basiert auf zwei Ursachen: Zum einen dem demographischen Wandel der Bevölkerung, zum anderen der fachlichen und geographischen Verteilung der ambulant tätigen Ärzte.

Der demographische Wandel führt zu einer alternden und künftig auch schrumpfenden Bevölkerung bedingt durch eine längere Lebensdauer einerseits und sinkende Geburtenraten andererseits. Mit dieser sich wandelnden Altersverteilung geht eine vermehrte Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen einher, da chronische Erkrankungen und Multimorbidität im Alter zunehmen. Ländliche Regionen sind aufgrund sinkender Geburtenzahlen und einer Verlagerung von Arbeitsplätzen in die Metropolregionen insbesondere von Alterung und Abwanderung betroffen.

Dieser Prozess der Alterung und Abwanderung spiegelt sich auch bei den Ärzten wider. Entsprechend lassen sich immer weniger junge Ärztinnen und Ärzte in ländlichen, strukturschwachen Regionen nieder. Wie eine große Umfrage ergeben hat, kommt für viele Medizinstudent/innen eine ländliche Region als Arbeitsort nicht in Frage. Zudem erfolgte in den letzten Jahren eine immer stärkere Spezialisierung innerhalb der medizinischen Fachbereiche. Während Anfang der 1990er Jahre der Anteil der Hausärzte den der sonstigen Fachärzte weit überstieg, verschiebt sich die Verteilung immer stärker zu Lasten der Hausärzte. Die ursprünglich angestrebte Verteilung von 60 % hausärztlichen zu 40 % fachärztlichen Vertragsärzten hat sich nunmehr in die Relation von 46 % Hausärzten zu 54 % Fachärzten gewandelt [vgl. Abbildung 1]. Ohne steuernde Eingriffe wird der altersbedingte Abgang von Hausärzten voraussichtlich nicht durch ein entsprechendes Angebot an Neuzugängen zu decken sein.

Die Bedarfsplanung, die im Jahre 1993 in Zeiten einer „Ärztenschwemme“ eingeführt wurde, sieht ein Verhältnis



**Abb. 1:** Entwicklung der Anzahl hausärztlicher und fachärztlicher Vertragsärzte.

von einem Hausarzt zu 1.671 Einwohnern vor. Seit der Reform im Jahr 2012 wird diese Verhältniszahl um einen Demographiefaktor angepasst. Somit wird der erhöhte Versorgungsbedarf der über 65-jährigen Bevölkerung abgebildet. Mit der Begrenzung von Zulassungen sieht die Bedarfsplanung ein Instrument vor, um eine Überversorgung - die ab einem Versorgungsgrad von 110% vorliegt - zu vermeiden. Instrumente zur Vermeidung einer Unterversorgung - eine Unterschreitung des Versorgungsgrades von 25% in der hausärztlichen und 50% in der fachärztlichen Versorgung - sind allerdings nicht in der Bedarfsplanung geregelt, sondern ergeben sich aus dem Sicherstellungsauftrag. Der Sicherstellungsauftrag der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung liegt nach §75 SGB V in der Verantwortung der Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen). Um diesem nachzukommen, erhalten die KVen die Möglichkeit, die vertragsärztliche Versorgung mittels Sicherstellungszuschlägen, Umsatzgarantien sowie Investitionskostenzuschüssen zu fördern.

Als Weiterentwicklung der für die heutigen Anforderungen unzureichenden Bedarfsplanung soll ein Modell zur

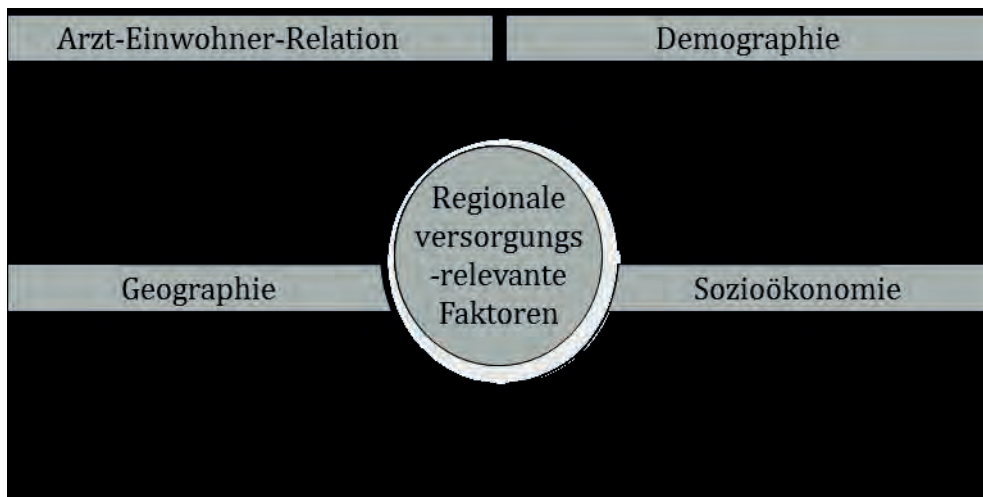
Identifikation von schwer zu versorgenden Regionen entwickelt werden. Diese Regionen lassen sich dadurch charakterisieren, dass der Versorgungsbedarf künftig nicht mehr ausreichend über die traditionellen Versorgungsformen sichergestellt werden kann. Eine regionale Analyse versorgungsrelevanter Aspekte dient der Identifikation schwer zu versorgender Regionen. Somit können die Versorgungsstrukturen frühzeitig angepasst werden und ein Beitrag zur flächendeckenden Sicherstellung der Versorgung geleistet werden.

In anderen Ländern werden Patienten in die Planung lokaler Versorgungsangebote einbezogen. In Deutschland wird die Perspektive der Patienten bislang nicht in vergleichbarer Weise berücksichtigt. Das Ziel dieses Projektes besteht daher darin, die Erwartungen und Präferenzen der Patienten an die hausärztliche Versorgung, sowie ihre Akzeptanz hinsichtlich der Einführung von alternativen Versorgungsformen zu ermitteln sowie einen Vergleich der Erwartungen und Präferenzen in unterschiedlichen Regionen zu ziehen.

### Methodik

In einem ersten Schritt fand eine Auswahl von schwer zu versorgenden Regionen in Niedersachsen anhand eines zweistufigen Verfahrens statt. Zunächst erfolgte auf Grundlage einer Prognose der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen eine Vorauswahl der Regionen, in denen die künftige Versorgungssituation hinsichtlich der Arzt-Einwohner-Relation, des Alters der Ärzte und des Alters der Bevölkerung als herausfordernd beschrieben wird. In einem zweiten Schritt wurden diese Regionen hinsichtlich versorgungsrelevanter regionaler Faktoren analysiert. Diese Faktoren wurden anhand einer Literaturrecherche identifiziert und lassen sich in die Dimensionen Arzt-Einwohner-Relation, Demographie, Geographie und Sozioökonomie einteilen [vgl. Abbildung 2].

In einem zweiten Schritt wurden in schwer zu versorgenden Regionen Fokusgruppendifkussionen mit der Bevölke-



**Abb. 2:** Regionale versorgungsrelevante Faktoren.

rung geführt, um deren Sichtweise auf die Versorgungssituation zu ermitteln. Diese qualitative Methode zeichnet sich dadurch aus, dass das Thema der Diskussion von außen an die Gruppe herangetragen wird und die dort generierten Daten Ergebnis der Interaktion der Diskussionsteilnehmer sind. Für die Fokusgruppendifkussionen wurde ein Leitfaden entwickelt, der konkrete Fragen zu den bisherigen Erfahrungen, Erwartungen und Präferenzen bezüglich der ärztlichen Versorgung sowie alternativer Versorgungskonzepte enthielt.

Auf Grundlage der Ergebnisse der qualitativen Befragung erfolgt in einem dritten Schritt eine quantitative Erhebung von Patientenpräferenzen und -erwartungen. Diese werden anhand einer Befragung sowie eines Discrete-Choice-

Experiments ermittelt.

## Erste Ergebnisse aus dem Projekt

Im Rahmen des Projektes wurden die Samtgemeinden Gartow (Landkreis Lüchow-Dannenberg) und Butjadingen (Landkreis Wesermarsch) als schwer zu versorgende Regionen ausgewählt. Die Versorgungssituation in Gartow ist hinsichtlich aller vier oben genannter Dimensionen problematisch. Die Erreichbarkeit der Hausarztpraxen ist besonders in den peripheren Regionen Lüchow-Dannenburgs im Vergleich zu anderen Regionen Niedersachsens ungünstig. So benötigen im gesamten Landkreis etwa 7 % der Einwohner mehr als 15 Minuten, um mit dem PKW von ihrem Wohnsitz zu der nächstgelegenen Hausarztpraxis zu kommen [vgl. Abbildung 3].

Im Planungsbereich Nordenham hingegen benötigen lediglich 0,06 % der Bevölkerung mehr als 15 Minuten, um

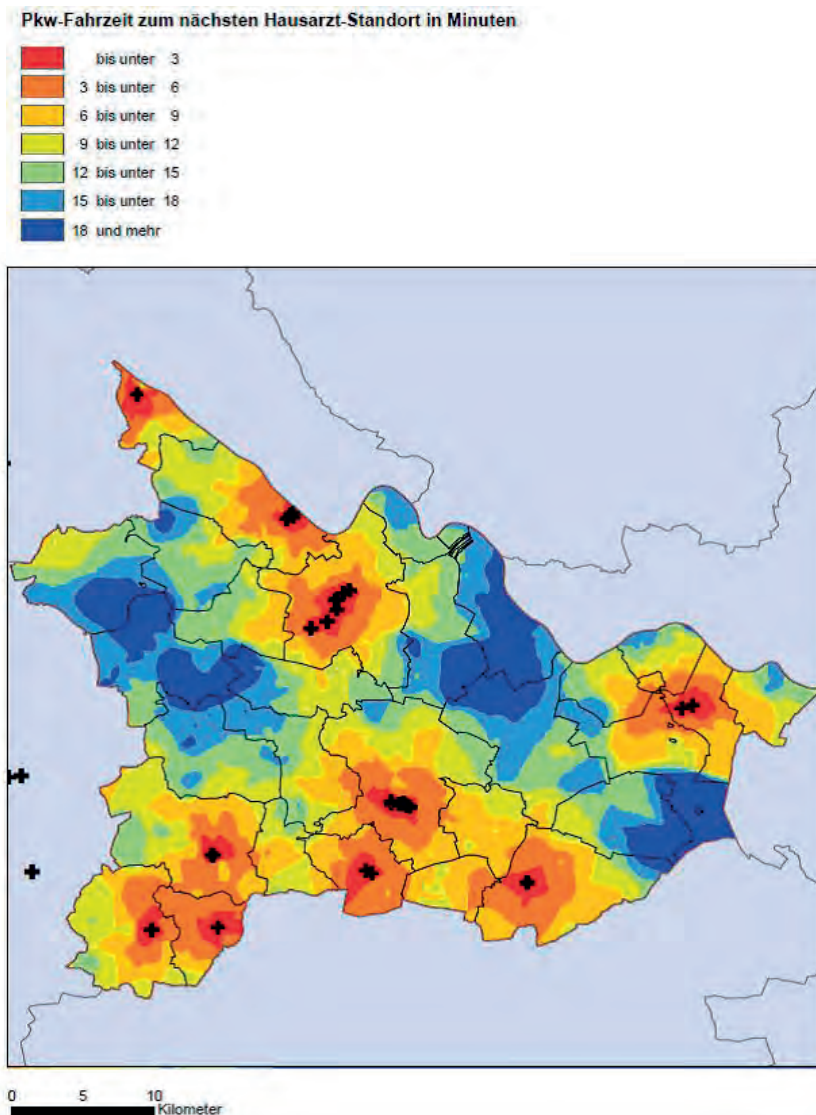


Abb. 3: PKW-Fahrtzeit zum nächsten Hausarzt-Standort in Minuten.

den nächsten Hausarzt mit dem PKW zu erreichen. Allerdings ist auch hier die Versorgung hinsichtlich der anderen Dimensionen als unzureichend zu bewerten. So sind zum Beispiel die Ärzte in dieser Region vergleichsweise alt. Wienhausen (Landkreis Celle) dient als gut versorgte Vergleichsregion.

Die Fokusgruppendifkussionen wurden mittels eines inhaltsanalytischen Vorgehens nach P. Mayring ausgewertet. Anhand eines theoriegeleiteten Kategoriensystems wurden die Inhalte strukturiert. Die Ergebnisse zeigen, dass, obwohl es aktuell noch Hausärzte vor Ort gibt, große Ängste bestehen, dass sich die Versorgung künftig verschlechtern wird und die Ärzte immer schwerer zu erreichen sein werden. Diese Sorge ist, vor dem Hintergrund, dass die Hausärzte in den Regionen zum Teil schon über 70 Jahre alt sind, nicht unbegründet. Sollten sich keine Nachfolger für die Praxen finden, so wird dies laut den Befragten dazu führen, dass die verbleibenden niedergelassenen Ärzte wesentlich mehr Arbeit und damit weniger Zeit für die einzelnen Patienten bzw. deren Untersuchung haben würden, respektive die Patienten auf weiter entfernt liegende Praxen ausweichen müssten. Insbesondere ältere Menschen haben bereits heute Probleme die Arztpraxen (vor allem die Facharztpraxen, die zumeist weiter entfernt sind) zu erreichen. Für diese nicht (mehr) mobilen Personen, aber auch für andere Patienten, sind Hausbesuche durch den Arzt ein wichtiger Bestandteil der Versorgung. Da die Notfallversorgung durch einen Krankenwagen aufgrund der weiten Wege zum Teil sehr lange dauert, gibt das Wissen, dass der Arzt auch nachts oder am Wochenende Hausbesuche macht, den Patienten ein Gefühl der Sicherheit.

Im Rahmen der Fokusgruppen wurde außerdem die Akzeptanz für die in der Gesundheitspolitik diskutierten alternativen Versorgungskonzepte, wie das Arztmobil (wechselnde Ärzte fahren tageweise in einer mobilen Arztpraxis in ländliche Regionen), Delegation (ärztliche Aufgaben werden von medizinischen Fachangestellten übernommen) oder Telemedizin, erfragt.

Die Patienten gehen grundsätzlich davon aus, dass diese Konzepte zu einer Verbesserung der Versorgung beitragen können. Insbesondere die Delegation und die mobile Arztpraxis wurden von den Befragten positiv bewertet. Sie bevorzugen dennoch eindeutig eine Behandlung durch ihren Hausarzt.

Dieses Projekt soll einen Beitrag leisten, um die Versorgung in schwer zu versorgenden ländlichen Regionen auch in der Zukunft sicherzustellen und die Ausgestaltung der hausärztlichen Versorgung an den Erwartungen und Präferenzen der Patienten zu orientieren.

■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: BMBF

## Weitere Forschungsprojekte

### **Diagnose der Arteriosklerose: Welchen medizinischen Nutzen hat der Nachweis der asymptomatischen Arteriosklerose?**

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

### **Perioperative Antibiotikaphylaxe in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Gabe und der Art der Gefäßprothesen.**

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

### **Wachstumsfaktoren zur Angiogenese bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit: Ein Cochrane Review mit Anwendung des GRADE Ansatzes.**

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: BMBF

### **Geschlechtsspezifische Unterschiede von Arzneimittelwirkungen unter Berücksichtigung der**

**Altersgruppen.**

- Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

**Rauchen in öffentlichen Gebäuden.**

- Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

**Identifikation und Beschreibung von neuen Technologien und veralteten Technologien.**

- Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

**Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissenstandes zum Projekt ‚Ultraschall-Screening auf Bauchaortenaneurysmen‘.**

- Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: IQWiG

**Auswirkungen von Kaiserschnitten.**

- Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

**Adipositas in schulischen Präventionsprogrammen.**

- Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

**PSYGIENE - verhaltensPSYchologisch optimierte Förderung der hyGIENischEn Händedesinfektion: eine cluster-randomisierte kontrollierte Studie.**

- Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr.), MHH, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene; von Lengerke, Thomas (PD Dr.) und Lange, Karin (Prof. Dr.), MHH, Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie; Förderung: BMBF

**Evaluation von freien Solidargemeinschaften für Gesundheit am Beispiel Solidago.**

- Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: Zukunftstiftung Gesundheit, Stuttgart

**Coreth - Auswahl des chronischen Nierenersatzverfahrens: Partizipation, Lebenqualität und ökonomische Konsequenzen**

- Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Förderung: BMBF

**SPIRR-CAD - Stepwise Psychotherapy Intervention for Reducing Risks in Coronary Artery Disease - a randomised controlled trial.**

- Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Prof. Dr. med. Manfred E. Beutel, Mainz; Dr. med. Ullrich Buss, Göttingen; Prof. Dr. med. Hans-Christian Deter, Berlin; PD Dr. med. Kurt Fritzsche, Freiburg; PD Dr. Martin Hellmich, Köln; PD Dr. Jochen Jordan, Frankfurt; Dr. med. Jana Jünger, Heidelberg; Prof. Dr. Karl-Heinz Ladwig, München; Prof. Dr. Walter Lehmacher, Köln; Prof. Dr. Michael Mück-Weymann, Dresden; Dr. rer. nat. Ursula Paulus, Köln; Prof. Dr. med. Burkert Pieske, Göttingen; Prof. Dr. med. Gerhard Schmid-Ott, Hannover/Löhne; Förderung: DFG

**InterQuality Financing Integrated EU.**

- Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Warszawski Uniwersytet Medyczny (MUW); Syddansk Universitet (SDU); Università degli Studi di Catania (UniCT); Urban Institute Washington (UI); Yirk Health Economics Consortium Ltd (YHEC); Sopharm Sp. z o. o (SPH); Standing Committee of European Doctors (CPME); European Patients' Forum (EPF); Förderung: EU

**CHERH - Centre for Health Economics Research Hannover.**

■ Projektleitung: Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Kooperationspartner: Prof. Dr. rer. pol. Graf von der Schulenburg, Johann-Matthias (Leibniz-Universität Hannover); Prof. Dr. med. Michael P. Manns (MHH), Prof. Dr. med. Tobias Welte (MHH); Dr. Zeidler, Jan (Leibniz-Universität Hannover); Förderung: BMBF

**PaSÖQ - Gesundheitsökonomische Bewertung standardisierter Patientenschulungen in der medizinischen Rehabilitation unter Berücksichtigung der Anforderungen der Qualitätsprogramme der DRV.**

■ Projektleitung: Brandes, Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., MPH); Förderung: DRV Bund

**EndoHealthCare - Qualitative Untersuchungen zur Lebensqualität und Versorgung von Frauen mit Endometriose.**

■ Projektleitung: Brandes, Iris (Dr. PH, Dipl.-Kauffr., MPH); Förderung: BMBF

**Aktualisierung der Reha-Therapie-Standards.**

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Institut für Qualitätsmanagement, Universitätsklinikum Freiburg; Förderung: DRV Bund

**UfaR - Die Bedeutung von Umweltfaktoren in der medizinischen Rehabilitation zur Förderung von Teilhabe.**

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.); Menzel-Begemann, Anke (Dr.); Kooperationspartner: Fachhochschule Münster, Arbeitsgruppe Versorgungsforschung und Pflegewissenschaft an der Fakultät für Gesundheitswissenschaften der Universität Bielefeld; Förderung: GfR - Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften NRW

**Entwicklung einer Kurzversion der QLIS (Quality of Life in Schizophrenia).**

■ Projektleitung: Meyer, Thorsten (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Vitos Kliniken Kurhessen; Förderung: Eigenmittel

**GESA - Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer Responsiveness des Gesundheitssystems aus der Public-Health-Perspektive.**

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Universität Osnabrück, Jade Universität, Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

**Gesundheitsförderung in Lebenswelten - Entwicklung und Sicherung von Qualität.**

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Gesellschaft für Beratung Bildung Innovation (BBI), Bundesvereinigung Prävention und Gesundheitsförderung (BVPg), Universität Bielefeld, Landesvereinigung für Gesundheit und Akademie für Sozialmedizin Niedersachsen (LVG&AFS), Gesundheit Berlin-Brandenburg (GesBB); Förderung: BZgA

**Expertise zur wissenschaftlichen Datenlage: Ernährung, Bewegung und Stressregulation.**

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Förderung: BZgA

**INSIST - Studie zur Evaluation der Wirksamkeit einer internetbasierten „Soziale Normen“-Intervention zur Prävention und Reduktion von Substanzkonsum bei Studierenden in vier Regionen Deutschlands.**

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie Bremen; Förderung: BMG

**Patientenuniversität.**

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Zahlreiche Institute und Kliniken der MHH; Förderung: Eigenmittel

### **Gesundheitsbildung in Betrieben durch die rollende Patientenuniversität.**

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Seidel, Gabriele (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Patientenuniversität der MHH, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

### **SHILD - Struktur- und Bedarfsanalyse im Rahmen des Forschungsprojektes „Gesundheitsbezogene Selbsthilfe in Deutschland - Entwicklungen, Wirkungen, Perspektiven“.**

■ Projektleitung: Seidel, Gabriele (Dr. rer. biol. hum.); Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Institut für Medizinische Soziologie, Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Seminar für Sozialpolitik, Universität zu Köln; Förderung: BMG

### **SHILD - Die Wirkung von Selbsthilfe im Rahmen des Forschungsprojektes „Gesundheitsbezogene Selbsthilfe in Deutschland - Entwicklungen, Wirkungen, Perspektiven“.**

■ Projektleitung: Seidel, Gabriele (Dr. rer. biol. hum.); Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Institut für Medizinische Soziologie, Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Seminar für Sozialpolitik, Universität zu Köln; Förderung: BMG

### **INSEA - Selbstmanagement Programm "Gesund und aktiv leben".**

■ Projektleitung: Seidel, Gabriele (Dr. rer. biol. hum.); Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Careum / Schweiz (EVIVO Netzwerk), SeKo Bayern; Förderung: BARMER GEK, Robert-Bosch-Stiftung

### **Nutzertestung für die Durchführung von Gesundheitsinformationen.**

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Patientenuniversität der MHH; Förderung: IQWiG

### **Originalpublikationen**

Amelung V, Bucholtz N, Hahn U, Chase D, Reichert A. Sektorengrenzen erfolgreich überwinden: Eine empirische Untersuchung am Beispiel der ambulanten Augen Chirurgie. . Monitor Versorgungsforschung 2014;(1)34-39

Amelung V, Chase D, Oertelt-Prigione S. Gendermedizin - ein sinnvoller Ansatz für innovatives Versorgungsmanagement. Gesundheit und Gesellschaft 2014;(10)18-19

Amelung VE, Chase D. Kommentar: Gendermedizin und Krankenkassen - Warum passiert nichts? Ärzteblatt 2014;11(13):539

Artzt ML, Pohotsch NJ, Meyer T. Vorstellungen von Rehabilitantinnen und Rehabilitanden über ihren Rehabilitationsaufenthalt. Phys Rehab Kur Med 2014;24(2):75-81

Bauer E, Krohn R, Pöhlmann B, Kaufmann-Kolle P, Szecsenyi J, Bramesfeld A. Übergangszeiten und -raten von stationär nach ambulant in der Versorgung psychisch kranker Menschen in Baden-Württemberg. Psychiatr Prax 2014;41(8):439-444

Bramesfeld A, Schäfer I, Stengler K, Schomerus G. Impulse für die Versorgungsforschung: Was folgt auf die DGPPN S3-Leitlinie zu psychosozialen Therapien? Psychiatr Prax 2014;41(2):65-67

Brandt P, Dierks ML. Stichwort „Gesundheit“. DIE-Zeitschrift für Erwachsenenbildung 2014;(2)20-22

Dreier M, Borutta B, Seidel G, Münch I, Kramer S, Töppich J, Dierks ML, Walter U. Communicating the benefits and harms of colorectal cancer screening needed for an informed choice: a systematic evaluation of leaflets and booklets. PLoS One 2014;9(9):e107575

Dreier M, Borutta B, Seidel G, Münch I, Töppich J, Bitzer E-M, Dierks ML, Walter U. Printmedien- und Internetangebote mit Informationen zur Darmkrebsfrüherkennung und ihre kriterien-gestützte Bewertung aus Expertensicht. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 2014;57(3):356-365

Franklin JM, Rassen JA, Bartels DB, Schneeweiss S. Prospective cohort studies of newly marketed medications: using covariate data to inform the design of large-scale studies. Epidemiology 2014;25(1):126-133

Gallagher AM, van Staa TP, Murray-Thomas T, Schoof N, Clemens A, Ackermann D, Bartels DB. Population-based cohort study of warfarin-treated patients with atrial fibrillation: incidence of cardiovascular and bleeding outcomes. BMJ Open 2014;4(1):e003839-2013-003839

Gorennoi V, Hagen A. Perkutane Koronarintervention zusätzlich zu optimaler medikamentöser Therapie bei stabiler koronarer Herzkrankheit: Eine systematische Übersicht und Meta-Analyse. Dtsch Med Wochenschr 2014;139(20):1039-1045

- Gorenoi V, Hagen A. SR/PS-Methode zur Einbeziehung von Primärstudiendaten aus systematischen Reviews bei der Bewertung medizinischer Technologien. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen* 2014;108(5-6):325-332
- Heidrich B, Cetindere A, Beyaz M, Stahmeyer JT, Basaran MM, Brayns B, Raupach R, Bremer B, Manns MP, Wedemeyer H, Bastürk M. High prevalence of hepatitis markers in immigrant populations: a prospective screening approach in a real-world setting. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(10):1090-1097
- Huisman M, Ma C, Diener HC, Dubner S, Halperin J, Rothman K, Teutsch C, Clemens A, Zint K, Kleine E, Bartels D, Lip GYH. O215 Results of the 1st Phase of the International GLORIA-AF Registry Program: Regional Treatment Differences Before the Era of Novel Anticoagulants. *Global Heart* 2014;9(1, Supplement):e60
- Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma CS, Rothman KJ, Teutsch C, Zint K, Ackermann D, Clemens A, Bartels DB. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2014;167(3):329-334
- Hussein RJ, Schneller T, Dierks ML, Walter U. Establishment of prevention: what do dentists in northern Germany suggest? *Gesundheitswesen* 2013;75(11):e161-7
- Hussein RJ, Walter U, Schneller TH. Einstellungen der Zahnärzte hinsichtlich der Prävention Ergebnisse einer postalischen Befragung niedergelassener Zahnärzte in Niedersachsen und Bremen in 2009. *DZZ* 2014;69(2):90-96
- Kaltenborn A, Gwiasda J, Amelung V, Krauth C, Lehner F, Braun F, Klempnauer J, Reichert B, Schrem H. Comparable outcome of liver transplantation with Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate vs. University of Wisconsin preservation solution: a retrospective observational double-center trial. *BMC Gastroenterol* 2014;14:169-230X-14-169
- Kleine-Budde K, Touil E, Mook J, Bramesfeld A, Kawohl W, Rössler W. Cost of illness for bipolar disorder: a systematic review of the economic burden. *Bipolar Disord* 2014;16(4):337-353
- Krauth C, Stahmeyer JT, Petersen JJ, Freytag A, Gerlach FM, Gensichen J. Resource utilisation and costs of depressive patients in Germany: results from the primary care monitoring for depressive patients trial. *Depress Res Treat* 2014;2014:730891
- Kreuzer M, Prüfe J, Bethe D, Vogel C, Grobhenning A, Koch A, Oldhafer M, Dierks ML, Albrecht UV, Mütter S, Brunkhorst R, Pape L. The TRANSNephro-study examining a new transition model for post-kidney transplant adolescents and an analysis of the present health care: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15(1):505
- Meyer T. Erfolg, Effekt, Outcome, Nutzen oder Wirkung? Begriffe und Konzepte im Diskurs gesundheitsbezogener Handlungswissenschaften. *Pflege & Gesellschaft* 2014;19(4):293-302
- Meyer Thorsten, Stamer Maren. Qualitative Versorgungsforschung. *Psychother Psych Med* 2014;64(11):448
- Neusser S, Krauth C, Hussein R, Bitzer EM. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of fissure sealants in children and adolescents with a high caries risk. *GMS Health Technol Assess* 2014;10:Doc02
- Patorno E, Patrick AR, Garry EM, Schneeweiss S, Gillet VG, Bartels DB, Masso-Gonzalez E, Seeger JD. Observational studies of the association between glucose-lowering medications and cardiovascular outcomes: addressing methodological limitations. *Diabetologia* 2014;57(11):2237-2250
- Robinski M, Mau W, Lamprecht J, Krauth C, Girdt M. The Choice of Renal Replacement Therapy (CORETH) project: study design and methods. *Clinical Kidney Journal* 2014;7(6):575-581
- Ruof J, Dintsios CM, Schwartz FW. Questioning patient subgroups for benefit assessment: challenging the German Gemeinsamer Bundesausschuss approach. *Value Health* 2014;17(4):307-309
- Ruof J, Knoerzer D, Dünne AA, Dintsios CM, Staab T, Schwartz FW. Analysis of endpoints used in marketing authorisations versus value assessments of oncology medicines in Germany. *Health Policy* 2014;118(2):242-254
- Santos-Hövenner C, Marcus U, Koschollek C, Oudini H, Wiebe M, Ouedraogo OI, Mayamba P, M'bayo R, Sanogo A, Bakambamba A, Gangarova T, Hamouda O, Dierks ML, Krause G. Konzeption einer Studie zu sexueller Gesundheit bei in Deutschland lebenden Afrikanern. *Prävention und Gesundheitsförderung* 2015;10(1):68-75
- Schmacke N, Müller V, Stamer M. What is it about homeopathy that patients value? and what can family medicine learn from this? *Qual Prim Care* 2014;22(1):17-24
- Schmacke N, Stamer M, Müller V. Gehört, gesehen und verstanden werden: Überlegungen zu den Lehren aus der Homöopathieforschung. *ZFA* 2014;90(6):251-255
- Schoof N, Schnee J, Schneider G, Gawlik M, Zint K, Clemens A, Bartels DB. Characteristics of patients with non-valvular atrial fibrillation using dabigatran or warfarin in the US. *Curr Med Res Opin* 2014;30(5):795-804
- Schrem H, Platsakis AL, Kaltenborn A, Koch A, Metz C, Barthold M, Krauth C, Amelung V, Braun F, Becker T, Klempnauer J, Reichert B. Value and limitations of the BAR-score for donor allocation in liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399(8):1011-1019
- Seidel G. Kommunikation durch bessere Gesundheitskompetenz stärken und Verantwortung für die eigene Gesundheit übernehmen. *Ärztin* 2014;61(1):10-11
- Seidel G, Münch I, Dreier M, Borutta B, Walter U, Dierks ML. Sind Informationsmaterialien zur Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland verständlich oder verfehlen sie ihre Wirkung?: Bewertung von Gesundheitsinformationen durch Nutzerinnen und Nutzer mit unterschiedlichem Bildungshintergrund. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2014;57(3):366-379



- Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, Abdelfattah M, Krauth C. Kosten einer leitliniengerechten Versorgung von Hepatitis-C-Patienten in Deutschland. *Z Gastroenterol* 2014;52(9):1041-1049
- Stahmeyer JT, Rossol S, Bert F, Antoni C, Demir M, Hinrichsen H, Hüppe D, Teuber G, Wiebner B, Wedemeyer H, Krauth C. Cost of treating hepatitis C in Germany: a retrospective multicenter analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(11):1278-1285
- Stegbauer C, Kleine-Budde K, Bestmann B, Szecsenyi J, Bramesfeld A. Strukturen und Prozesse für eine effektive vernetzte Versorgung in der Psychiatrie: ein Forschungsprojekt. *Public Health Forum* 2014;22(1):36.e1-36.e3
- Sterdt E, Liersch S, Henze V, Röbl M, Suermann T, Krauth C, Walter U. Täglichen Schulsport in der Grundschule implementieren - Potenziale und Barrieren aus Sicht der beteiligten Akteure. *Das Gesundheitswesen* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1377035
- Sterdt E, Pape N, Kramer S, Liersch S, Urban M, Werning R, Walter U. Do children's health resources differ according to preschool physical activity programmes and parental behaviour? A mixed methods study. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(3):2407-2426
- Walter U. Krebsfrüherkennung (Kommentar). *Barmer GEK Mitglieder-magazin* 2014;(3)28-30
- Walter U. Ein Päventionsgesetz? Viele Päventionsgesetze! Rechtliche Regelungen zur Pävention und Gesundheitsförderung auf Bundes- und Landesebene. *Prävention* 2014;37(4):121-124
- Walter U, Bisson S, Gerken U, Machleidt W, Krauth C. Gesundheits- und Präventionsverhalten von Personen mit und ohne Migrationshintergrund. *Gesundheitswesen* 2014;DOI: 10.1055/s-0033-1343461
- Walter U, Plaumann M, Lehmann F. Qualitätsmanagement in der Prävention und Gesundheitsförderung. *Public Health Forum* 2014;22(2):29.e1-29.e3
- Walter U, Töppich J. Krebsfrüherkennung im Wandel. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2014;57(3):285-287
- Walter U, Töppich J, Stomper B. Auf dem Weg zur informierten Entscheidungsfindung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2014;57(3):351-355
- Buchbeiträge, Monografien**
- Amelung V, Chase D, Reichert A. Leadership in Integrated Care: Unpublished Report for WHO Project „Coordinated/Integrated health service delivery“. Geneva: World Health Organisation, 2014.
- BKurt S, Dierks ML. Erreichbarkeit von Angehörigen demenzerkrankter türkischer Migrantinnen und Migranten im Rahmen wissenschaftlicher Studien: Erfahrungen aus einer Befragungstudie in Hannover. In: *Gesundheit Berlin-Brandenburg*[Hrsg.]: 19. Kongress Armut und Gesundheit „Gesundheit nachhaltig fördern: langfristig - ganzheitlich - gerecht“ am 13. und 14. März 2014 in Berlin: Dokumentation. Berlin: Gesundheit Berlin-Brandenburg, 2014. S. [5 S.]
- Berchtold P, Schmitz C, Reichert A, Amelung VE. Steuerung der ärztlichen Weiterbildung: eine systematische Literaturrecherche und strukturierte Expertengespräche zu internationalen Erfahrungen. Berlin: INAV, 2014.
- Dierks ML. Mündiger Patient - das Verhältnis zwischen Patienten und ihren Ärzten. In: *Deutsche Diabetes Gesellschaft*[Hrsg.]: 50 Jahre Deutsche Diabetes Gesellschaft: Festschrift. Berlin: DGG, 2014. S. 160-163
- Dierks ML. Wie aus Patienten eigenverantwortliche Verbraucher werden. In: *Strahlendorf P*[Hrsg.]: *Jahrbuch Healthcare Marketing* 2014. Hamburg: New Business, 2014. S. 10-13
- Dierks ML, Schmacke N. Mammografie-Screening und informierte Entscheidung: mehr Fragen als Antworten. In: Böcken J, Braun B, Meierjürgen R[Hrsg.]: *Gesundheitsmonitor 2014: Bürgerorientierung im Gesundheitswesen*. Gütersloh: Verlag Bertelsmann Stiftung, 2014. S. 55-91
- Farin-Glattacker E, Kirschning S, Meyer T, Buschmann-Steinhage R. Partizipation an der Forschung - eine Matrix zur Orientierung. Hamburg: Ausschuss „Reha-Forschung“ der Deutschen Vereinigung für Rehabilitation (DVfR) und der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW), 2014.
- Krauth C, Peltner J, Brümmer A, Mutwill A. Psychologische Ökonomie und Gesundheit. In: Matusiewicz D, Wasem J[Hrsg.]: *Gesundheitsökonomie: Bestandsaufnahme und Entwicklungsperspektiven*. Berlin: Duncker & Humblot, 2014. S. 257-280 (Schriften der Gesellschaft für Sozialen Fortschritt)
- Liersch S, Henze V, Krauth C, Röbl M, Walter U. Gesundheitsverhalten effektiv fördern? Ergebnisse des Projektes „fit für pisa“. In: *Gesundheit Berlin-Brandenburg*[Hrsg.]: 19. Kongress Armut und Gesundheit *Gesundheit nachhaltig fördern: langfristig - ganzheitlich - gerecht* am 13. und 14. März 2014 in Berlin: Dokumentation. Berlin: Gesundheit Berlin-Brandenburg, 2014. S. 1-7
- Meyer T. Priorisierung in der Medizin - Bedeutung des aktuellen Diskurses für die Rehabilitation. In: *Arbeitskreis Klinische Psychologie in der Rehabilitation (BDP) Arbeitskreis Klinische Psychologie in der Rehabilitation*[Hrsg.]: *Optimierung der Rehabilitation - Beiträge der Psychologie: Beiträge zur 33. Jahrestagung des Arbeitskreises Klinische Psychologie in der Rehabilitation 2014*. Berlin: Deutscher Psychologen Verlag, 2014. S. 15-28 (Beiträge zur Jahrestagung des Arbeitskreises Klinische Psychologie in der Rehabilitation)
- Meyer T, Pohontsch N. Goal orientation and goal setting in German medical rehabilitation research. In: Siegert RJ, Levack W[Hrsg.]: *Rehabilitation goal setting: theory, practice and evidence*. Boca Raton [u.a.]: CRC Press, Taylor & Francis, c 2015. S. 237-250 (Rehabilitation science in practice series; Biomedical engineering)
- Mosebach K, Schwartz FW, Walter U. Gesundheitspolitische Umsetzung von Prävention und Gesundheitsförderung. In: Hurrelmann K, Klotz T, Haisch J[Hrsg.]: *Lehrbuch Prävention und Gesundheitsförderung*. 4. Aufl. Bern: Huber, 2014. S. 377-389

Neusser S, Krauth C, Hussein R, Bitzer EM. Molarenversiegelung als Kariesprophylaxe bei Kindern und Jugendlichen mit hohem Karies. Köln: dimdi, 2014. (HTA-Bericht; 132)

Schwartz FW, Scriba PC. Arzneimittel und Prävention. In: Initiative Versorgungsforschung Bundesärztekammer[Hrsg.]: Prävention Wirksamkeit und Stellenwert in der Gesundheitsversorgung; 23 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl., 2014. S. 147-172 (Report Versorgungsforschung; 9)

Stumpf S, Meyer T, Raspe H. Vorgeschichte, Rahmenbedingungen und Ziele der Lübecker Bürgerkonferenz. In: Stumpf S, Raspe H[Hrsg.]: Die Lübecker Bürgerkonferenz zur Priorisierung in der Medizinischen Versorgung. Lage: Jacobs-Verl., 2014. S. 43-57

Walter U, Dreier M. Das Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz: Ein Schritt zur informierten Entscheidung? In: Böcken J, Braun B, Meierjürgen R[Hrsg.]: Gesundheitsmonitor 2014: Bürgerorientierung im Gesundheitswesen. Gütersloh: Verlag Bertelsmann Stiftung, 2014. S. 12-27

Walter U, Flor W. Gesundheit und Präventionsverhalten älterer Menschen. In: Hoefert HW, Klotter C[Hrsg.]: Krankheitsprävention in der Kontroverse. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. S. 72-90

Walter U, Minne S, Borutta B, Walper S, Thönissen C. Expertise Gesundheitsfördernde Elternkompetenzen für das frühe Kindesalter: Expertise zu wissenschaftlichen Grundlagen und evaluierten Programmen für die Förderung elterlicher Kompetenzen bei Kindern im Alter von 0 bis 6 Jahren. Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2014.

Winter SF. Challenges for Biomedical Ethics - The Role of Telemedicine in Public Health. In: Secretary to the European Steering Committee on Bioethics Council of Europe[Hrsg.]: Scientific Paper to the honour of Carlos de Sola-Llera. Strasbourg; , 2014. S. 1-3

### Herausgeberschaften

Amelung VE, Göhl M, Hess R, Koschorrek R, Lang T, Mann M, Quodt R, Schwartz FW[Hrsg.]: Erfolgreiche Versorgungsprojekte in der Praxis: gemeinsam Versorgung gestalten; 4. MSD Forum Gesundheits. Haar: MSD, 2014. 236 S.

Amelung VE, Läger R[Hrsg.]: Innovative Konzepte und Verträge in der Rückenschmerztherapie. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2014. 244 S.

### Abstracts

2014 wurden 19 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Hartmann, Justyna Maria (Dr. PH): Entwicklung eines Modells zur Prädiktion von Hochnutzern des Folgejahres unter Zuhilfenahme von Routinedaten der GKV am Beispiel von Daten der AOK Niedersachsen.

Hoepfer, Kirsten (Dr. PH): Evaluation des Zusammenhangs zwischen antiretroviraler Therapieadhärenz und den Krankheitskosten bei HIV-infizierten Patienten einer universitären Schwerpunktambulanz in Deutschland.

Meloh, Janine (Dr. med.): Qualitative Analyse der Krankheitsbewältigung von Endometriose-Patientinnen.

Schauer, Svenja (Dr. PH): Verwendbarkeit von GKV-Routinedaten zur wissenschaftlichen Evaluation integrierter Versorgungsprogramme eine Überprüfung an zwei Beispielevaluationen.

### Master

Ahäuser, A (M.P.H.): Zigarettenkonsum und Einstellungen zum Rauchen - ein Vergleich von Migranten aus der Türkei, der GUS und Nicht-Migranten.

Baden, C (M.P.H.): Frühe Hilfen für sozial benachteiligte Familien - Eine vergleichende Analyse der Rahmenbedingungen präventiver Hausbesuchsprogramme in Deutschland und Großbritannien (UK).

Baniassad, Bit: Mechanisms of hypoxia induced acute kidney injury (AKI) in different mouse strains.

Bredthauer, C (M.P.H.): Konzeption einer Gesundheits „Balanced Scorecard“ als Instrument zur Umsetzung des Betrieblichen Gesundheitsmanagements in einem Universitätsklinikum am Beispiel der Medizinischen Hochschule Hannover.

Chizzoli, M (M.P.H.): Einflussgrößen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit einem Kolon- bzw. Rektumkarzinom ein Jahr postoperativ unter besonderer Berücksichtigung der Art des Regeleingriffs.

Junghans, A (M.P.H.): Effektivität von Strategien zur Implementierung evidenzbasierter Empfehlung für die pflegerische Dekubitusprophylaxe im Krankenhaus: eine systematische Übersichtsarbeit.

Kluba, J (M.P.H.): Wahr oder sozial erwünscht? Analyse der Beantwortung von Hygiene-Fragen einer Fall-Kontroll-Studie zu sporadischen Salmonellosen in Niedersachsen.

Krüger, K (M.P.H.): Implementation of the therapy guidelines for colorectal cancer and influencing factors for non-adherence.

### Bachelor

Kolomeec, T (B.A.): Erfahrungen von Ärzten/Innen mit Migrationshintergrund in der medizinischen Rehabilitation.

Kühn, D (B.A.): Evaluation des Bewegungsverhaltens von Vorschulkindern in Abhängigkeit von Umgebungsfaktoren.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Walter, Ulla (Prof. Dr.): Mitglied und stellvertretender Vorsitz des wissenschaftlichen Beirats der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA); Fachbeirat „gesund und aktiv älter werden“ (BZgA); Mitglied Kuratorium Stiftung Warentest; Mitglied der Kommission „Gesund älter werden / Gesundheitsziele.de“; Mitglied der Kommission des Sechsten Altenberichts der deutschen Bundesregierung; Mitglied des Nationalen Krebsplans des Bundesministeriums für Gesundheit; Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit und Akademie für Sozialmedizin Niedersachsen e.V.; Geschäftsführendes Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM); Reviewertätigkeiten: u.a. European Journal

of Ageing, Journal of Public Health, PLOS ONE, Cancer Research, BMC, Psychology & Health, Das Gesundheitswesen, Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie, Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bundesgesundheitsblatt; Gutachtertätigkeit u.a. für BMBF, für den Wissenschaftsrat, Landesministerien.

Meyer, Thorsten (Prof. Dr.): Sprecher Arbeitsgruppe Qualitative Methoden im Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF); Stellvertretender Sprecher des Leitlinienausschusses der Deutschen Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW); Mitglied des Reha-Ausschusses der DVfR & der DGRW; Mitglied des erweiterten Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Psychologische Schmerztherapie und Forschung (DGPSF); Mitglied der ISPRM Projektgruppe ICSSO-R zur Entwicklung eines Klassifikationssystems für rehabilitative Versorgung; Organisation und Durchführung der Spring School der AG Methoden in der DGRW; Mitgliedschaft im Deutschen Netzwerk Evidenz-basierte Medizin (DNEbM) und in der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP); Mitglied im erweiterten Beirat der Zeitschrift "Die Rehabilitation"; Reviewertätigkeit für Die Rehabilitation, Psychiatrische Praxis, BMC Health Services Research, Health and Quality of Life Outcomes, Psychiatry Resesearch, ZEFQ. Reviewtätigkeit für die DFG. Lehrverantwortlicher für Sozialmedizin, Studiengang Humanmedizin. Modulverantwortlicher im Studiengang Public Health für Health Technology Assessment / Evidenzbasierte Medizin.

Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.): Gutachter für das Bundesministerium für Bildung und Forschung, Deutsche Vertreterin in der OECD-Arbeitsgruppe „Patient Experiences“, Mitglied und Gutachter in der Akkreditierungsagentur für Studiengänge im Bereich Gesundheit und Soziales (AHPGS e.V.); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit Niedersachsen e.V.; Sprecher des wissenschaftlichen Beirats des Instituts für Public Health und Pflege, Universität Bremen; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bertelsmann Stiftung und der AOK zur Online-Arztsuche; wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Osteoporose Gesellschaft, Reviewertätigkeit für: Journal of Public Health, BMC Health Servi-

ces Reseach, Social Science in Medicine, Bundesgesundheitsblatt, Das Gesundheitswesen, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen.

Krauth, Christian (PD Dr.): Mitglied des erweiterten Vorstands der Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (DGGÖ), Sprecher des Ausschusses „Versorgungsforschung“ der DGGÖ; Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP); Sprecher der Arbeitsgemeinschaft „Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation“ (AG MEG) der DGSMP; Mitglied im Rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbund Niedersachsen-Bremen; Projektleiter Pharmakoökonomie beim Deutschen Hepatitis C Register; Mitglied der Economic Modelling Working Group (SAFE Network); Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Kosten-Nutzen-Bewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, 2008-2009); Mitglied des Kompetenznetzes Hepatitis (Hep-Net); Beirat der Zeitschrift Die Rehabilitation; Reviewertätigkeit für: Pharmacoeconomics, International Journal of Public Health, European Journal of Health Economics, Das Gesundheitswesen, Die Rehabilitation und andere Zeitschriften.

Amelung, Volker (Prof. Dr.): Vorstandsvorsitzender Bundesverband Managed Care; 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; TIAS Business School Fellow; FP-7 Evaluation für die Europäische Kommission; Gründungsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie. Reviewertätigkeiten für Health Affairs, Journal of Health Politic, Policy and Law, European Journal of Health Economics und andere Zeitschriften.

## Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin

### ■ **Kommissarischer Leiter: Dr. Gerald Neitzke** (seit dem 01.10.2013)

Tel.: 0511/532-4271 • E-Mail: [neitzke.gerald@mh-hannover.de](mailto:neitzke.gerald@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/igepm.html](http://www.mh-hannover.de/igepm.html)

- **Keywords:** Geschichte, Ethik, Philosophie, Klinische Ethik, Ethikberatung, Public Health Ethik, Geschichte von Public Health, Medizin im Nationalsozialismus, Advance Care, Forschungsethik, Integration von Kriegsversehrten, Biobankforschung, Psychatriegeschichte, REBIRTH

## Forschungsprofil

### **Geschichte der Medizin**

Der Forschungsschwerpunkt Geschichte fokussiert auf die historische Rekonstruktion von aktuellen medizinischen Forschungsfragen, -konzepten und -problemen. Der spezielle Forschungsschwerpunkt "Vorgeschichte und Geschichte der Medizin in der Zeit des Nationalsozialismus" wird in unterschiedlichen Facetten thematisiert, so z.B. im Bereich der Universitätsmedizin, der Publikationsgeschichte sowie des theoretischen und praktischen Einflusses des öffentlichen Gesundheitswesens. Ein besonderer Fokus wird ebenfalls auf die Auswirkungen, Kontinuitäten und Brüche in der frühen Bundesrepublik und Nachkriegszeit gelegt, wie sie sich in der Versorgung und Betreuung Kriegsversehrter und in Therapie und Praxis der Psychiatrie zeigen. Die Geschichte der Medizinhistoriographie und die Mentalitätsgeschichte im Spiegel medizinischer Zeitschriften bilden weitere wissenschaftliche Schwerpunkte. Im Rahmen von Dissertationsprojekten kooperiert das Institut mit anderen Abteilungen und Kliniken der MHH, insbesondere hinsichtlich biographischer, ideen- und institutionengeschichtlicher Bezüge.

### **Ethik in der Medizin**

Der Forschungsschwerpunkt Medizinethik befasst sich mit der Analyse von moralischen Grundlagen und ethischpraktischen 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 Modellprojekt der Medizinischen Akademie Hannover. Ein Beitrag zur Geschichte der bundesdeutschen Nachkriegsmoderne**

Nicht nur das fünfzigjährige Jubiläum der Gründung der Medizinischen Hochschule Hannover sollte einen Anlass dafür bieten, sich mit der Geschichte jenes Projektes auseinanderzusetzen, das bis 1965 als „Medizinische Akademie“ firmierte und zeitgenössisch als eine radikale Reform, wenn nicht gar Revolution der Universitätsstruktur, der medizinischen Ausbildung und der Medizin selbst verstanden wurde. Seit 1961 die ersten Pläne zur Einrichtung einer Medizinischen Akademie bekannt wurden, stand die Schaffung einer „Modelluniversität“ oder „Reformhochschule“ zur Diskussion. Der Göttinger Rheumatologe Rudolf Schoen, später Vorsitzender des Gründungsausschusses der Medizinischen Akademie und erster Rektor der Medizinischen Hochschule, betonte, dass es in Hannover die große Chance gebe, etwas völlig Neues zu schaffen. Die Hannoversche Allgemeine Zeitung meldete im Januar 1963, dass ein neuer Hochschultyp geprägt werde. Im Hamburger Abendblatt wurde im Januar 1965 dann sogar vom „Ausbau der modernsten medizinischen Hochschule in der Bundesrepublik“, vom „Schrittmacher der medizinischen Ausbildung“ und vom „Hannover-Modell“ geschrieben.

Die Planung der Medizinischen Akademie fällt in eine Zeit, die architekturhistorisch als Nachkriegsmoderne bezeichnet wird. Es ist ein Anliegen des Forschungsprojekts, zu zeigen, dass dieses Konzept auch auf die Bereiche der Medizin- und Sozialgeschichte anwendbar ist. Entscheidend ist dabei, nicht von einem historischen Bruch auszugehen, sondern die zahlreichen Kontinuitäten zu analysieren, die bis in die Kriegs- und Vorkriegszeit zurückreichen. So ist es das Ziel des langfristig angelegten Forschungsvorhabens, das im Laufe des Jahres 2015 zu einem Drittmittelantrag ausgearbeitet werden soll, auf der Basis eines ausgezeichneten Quellenbestandes nicht nur eine aktuelle Geschichte der Medizinischen Hochschule zu verfassen, sondern verschiedene Entwicklungen der 1960er Jahre zu verknüpfen: die Sorge vor einem Forschungsrückstand gegenüber den USA und anderen europäischen Staaten; eine enthierarchisierende Modernisierung der Universitäten; die interdisziplinäre und teamorientierte Ausrichtung von Forschung und Klinik; die städtebaulichen Konzepte einer „organischen Architektur“; sowie die mit dem Lob der Ganzheitlichkeit verbundene Kritik an einer „mechanistischen Medizin“. So unterschiedlich diese Aspekte zu sein scheinen, so eint sie doch, dass sie zu Beginn der 1960er Jahre zu einem Reformvorhaben integriert werden konnten, für das in der Bundesrepublik Deutschland vor allem die Medizinische Akademie Hannover stand.

Die Erneuerung der Wissenschaften war ein Leitmotiv, das die Deutsche Forschungsgemeinschaft in den späten 1950er Jahren als Antwort auf den heftig diskutierten Rückstand der bundesdeutschen Forschung und der Abwanderung von Nachwuchskräften vor allem in die USA verkündete. Eingefordert wurden eine teamorientierte Arbeitsweise, eine Stärkung des Mittelbaus und eine interdisziplinäre Forschung. Im Juni 1961 forderte Ludwig Raiser in seiner Funktion als Präsident des Wissenschaftsrats in diesem Sinne die Gründung von medizinischen Akademien ein. Damit sollte dem erwarteten Anstieg der Studierendenzahlen gerecht, dem drohenden Mangel an medizinischem Personal vorgebeugt, aber auch eine Modernisierung der Medizin selbst in die Wege geleitet werden. In den Empfehlungen des Wissenschaftsrats wurde insbesondere betont, dass neue Gebiete und Methoden, die in anderen westlichen Staaten bereits mit großem Nachdruck bearbeitet worden seien, in der Bundesrepublik noch vernachlässigt würden. Hannover kam neben Lübeck und Essen sofort als ein möglicher Standort für eine Medizinische Akademie in Frage. Noch im Herbst 1961 wurde vom Niedersächsischen Kultusministerium ein vorbereitender Ausschuss unter dem Vorsitz von Rudolf Schoen gegründet, dem Politiker, Mediziner, Professoren auswärtiger Universitäten sowie Vertreter der Technischen und der Tierärztlichen Hochschule angehörten. Für Hannover sprach, dass dort bereits eine Technische Hochschule vorhanden war. Zudem stand die Stadt selbst exzeptionell für eine städtebauliche Modernisierung und war sogar vom Spiegel 1959 ob des vom Stadtbaurat Rudolf Hillebrecht durchgeführten Neuaufbaus als „Stadt des Jahres 2000“ ausgerufen worden.

Die Medizinische Akademie sollte von Beginn an als Modell einer „Universität neuen Typs“ funktionieren und repräsentierte eine um 1960 kulminierende Debatte zur Reform der Universitäten nach US-amerikanischem Vorbild. Den Empfehlungen des Wissenschaftsrates folgte 1961 eine von der Evangelischen Akademie Loccum durchgeführte Tagung mit dem Titel „Universität neuen Typs?“. Ein Jahr später publizierte erneut der Wissenschaftsrat entsprechende Anregungen, die von der Rektorenkonferenz ebenso wie vom Verband deutscher Studentenschaften aufgegriffen wurden. Für den Bereich der Medizin wurde dabei eine Strukturänderung anvisiert, die Spezialisierung und Allgemeinmedizin in „klinischen Forschungszentren“ verband. Bereits 1954 hatte Schoen zusammen mit dem Physiologen und Sozialmediziner Hans Schaefer in einer Denkschrift auf die „Probleme der Medizinischen Universitätsausbildung“ hingewiesen, Fritz Hartmann, dem als Mitglied des Gründungsausschusses der Medizinischen Akademie eine prägende Rolle bei der Ausgestaltung des Reformprojektes zukam, machte im Februar 1961 „Vorschläge für Maßnahmen, die Ausbildungsmöglichkeiten für klinische Studenten in Deutschland zu erweitern“. Mit Schoen und Hartmann waren also zentrale Figuren einer Reform medizinischer Ausbildung und Forschung am „Hannover-Modell“ beteiligt. Vor allem Departments, Teamwork und Tutorials sollten bei diesem, so hieß es 1964 und 1965 in euphorischen Stellungnahmen, Tradition und Hierarchie ablösen. Studierende sollten frühzeitig ans Krankenbett herangeführt und in kleinen Gruppen unterrichtet werden. Zudem sollte eine intensive praktische Ausbildung in den Polikliniken bei engem Kontakt zu den Dozenten stattfinden. Die Lehre sollte nicht mehr an Fachdisziplinen orientiert werden, sondern am jeweils gelehrten Forschungsthema. Insbesondere sollte, so hieß es dann im Mai 1965 anlässlich der Gründung der Medizinischen Hochschule, idealerweise ein Verhältnis von einem Tutor und vier Studierenden dafür sorgen, dass eine bessere Lehre ermöglicht werde. Hartmann sprach davon, dass in Hannover das Beste aus amerikanischen und skandinavischen Modellen übernommen werden solle. Nicht von ungefähr kommt in der Geschichtsschreibung zur MHH, namentlich im 1985 erschienenen Band zu ihrem zwanzigjährigen Bestehen, einer im März 1963 von Mitgliedern des Gründungsausschusses, Ministerialbeamten, aber auch den Architekten Konstanty Gutschow und Godber Nissen unternommenen Studienreise in die USA eine zentrale Rolle für die Planungsphase der Medizinischen Akademie zu.

In dem Forschungsvorhaben müssen, dies haben die Vorarbeiten deutlich gezeigt, die Kooperationen und Diskussionen zwischen Stadt, Land und Bund bei der Gestaltung und natürlich auch Finanzierung des Projektes vor allem auch anhand der Quellen der „Akademie-Kommission“ ausführlich erarbeitet werden. Schließlich war der „Bettennotstand“ ein pragmatisches und auch bei Lokalpolitikern vermittelbares Hauptargument für die zügige Durchführung des Baus eines Zentralklinikums. Mit der Festlegung auf ein Baugelände am Roderbruch wurde die geplante Medizinische Akademie zugleich auch Teil einer städtischen Umgestaltung: die Einpassung der Medizinischen Hochschule in die Landschaft jenseits der Eilenriede, der verkehrstechnische Anschluss an die City sowie die Errichtung einer so nie verwirklichten „Eilenriedestadt“ oder „Akademiestadt“. Der während des Nationalsozialismus reüssierende Gutschow war Protagonist einer „organischen Stadtbaukunst“, bei der, wie es der Historiker David Kuchenbuch jüngst gezeigt hat, auch einer medizinischen Metaphorik eine besondere Bedeutung zukam. Im Forschungsprojekt soll deshalb auch gezeigt werden, wie sich die „organische“ Gestaltung bei der Planung des Klinikbaus mit dem Reformprojekt einer enthierarchisierten und interdisziplinär funktionierenden Hochschule verband, die ja in den Krankenstationen mit parallel angeordnetem Forschungstrakt sowie einer vorgelagerten Poliklinik nebst umschließendem Lehrgebäude verwirklicht werden sollte. Die architektonische Sprache beschrieb den Klinikbau dann auch mit den Begriffen der parallelen Zonen, Querverbindungen, Anschlüsse und durchdachten Systeme von Wegen, die Untersuchung und Behandlung sowie Forschung und Klinik verbanden. Noch bevor der Bau am Roderbruch begonnen wurde, sollte in einer eingerichteten „Musterstation“ erprobt werden, unter welchen architektonischen Voraussetzungen und in welcher personellen Struktur Ärzte, Schwestern, Pfleger und technisch-wirtschaftliche Mitarbeiter „optimal funktionieren“, wie es in der Zeitschrift Euro-Med vom Juni 1964 hieß.

Die Planungsphase für eine Medizinische Akademie fiel in die Zeit einer erneut heiß diskutierten Debatte über die Ausrichtung der modernen Medizin. Bei allen Errungenschaften der technisch-naturwissenschaftlichen Medizin wurden Stimmen laut, welche eine ganzheitliche Ausrichtung der Heilkunde einforderten. Im Februar 1962 erschien dezidiert anlässlich der Planungen zur Medizinischen Akademie in der Hannoverschen Allgemeinen Zeitung ein programmatischer Artikel des Mediziners Ernst Günther Schenck, ein Schüler Ludolf von Krehls, der in den 1920er und 30er Jahren gegen die mechanistische Medizin die Einzigartigkeit des erkrankten Individuums betont hatte. Schenck, ehemaliger Ernährungsinspektor der SS, der zudem Menschenexperimente im KZ Mauthausen zu verantworten hatte, war in den Nachkriegsjahren eine wichtige Verbindungsfigur zwischen Schul- und Alternativmedizin. In dem Artikel lobte er grundsätzlich die geplante Verschmelzung von Medizin, Naturwissenschaft und Technik. Medizin sei „ein horizontal geordnetes System von Spezialfächern“, jedoch müsse die mechanistische Medizin durch die Betonung der Persönlichkeit sowie durch eine ganzheitlich und interdisziplinär ausgerichtete „Vertikalisierung der Medizin“ ergänzt werden. Dabei sei die moderne technische Medizin, beeinflusst durch den Wandel der industriellen Methodik, mittlerweile selbst vertikal ausgerichtet. Bei dieser modernen Medizin gehe es um Maßnahmen, „die die persönliche und seelische Gesundheit, die Leistungsfähigkeit und ausgeglichene Reaktionslage des Menschen erhalten und sichern“. Damit meinte Schenck Prävention, Rehabilitation und die Bekämpfung von sogenannten Zivilisationskrankheiten. Der philosophisch und theologisch ausgebildete Journalist Bruno Lenz forderte im Anschluss an Schenck, dass bei der Einrichtung der Medizinischen Akademie vor allem jene (vertikalen) Disziplinen gestärkt werden sollten, die bisher vernachlässigt worden seien: Sozialpsychologie, Medizinsoziologie, Biologie und Humangenetik, Arbeitsmedizin und „Geschichte der Medizin von Hippokrates über Paracelsus und Virchow bis in unsere Tage“.

Ziel des sich in der Planungsphase befindenden Forschungsprojekts wird es sein, zu eruieren, ob und wie die Umsetzung des reformerischen „Strukturprinzips in die architektonische Wirklichkeit“, die Enthierarchisierung des Hochschulsystems, die Wirkungsmächtigkeit organischer Architekturkonzepte, die zur Etablierung von Sozial- und Präventivmedizin führende Kritik an einer allzu technischen oder gar mechanistischen Medizin als Kriterien der Nachkriegsmoderne in die Medizinische Hochschule übernommen wurden.

■ Projektleitung: Stoff, Heiko (PD Dr.), Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.), Stöckel, Sigrid (Dr. phil.), Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum.), Beyer, Christof (Dr. phil.)

## Weitere Forschungsprojekte

### **Advance Care Planning**

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.); Mitarbeiter: Werdecker, Lena (MPH); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin, MHH; Förderung: GESA-Promotionsstipendium des Landes Niedersachsen

### **Ethics Guide (Methods for a Systematic Integration of Disease-specific Ethical Issues in Clinical Practice Guidelines)**

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Mertz, Marcel (Dr. des.); Kahrs, Hannes (MPH); Förderung: DFG

### **Klausurwoche Research Ethics**

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Mertz, Marcel (Dr. des.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Baum, Christopher (Prof. Dr.), Schambach, Axel (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

### **REBIRTH Working Group (Ethical and Legal Dimensions, ELD)**

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Lander, Jonas (MPH); Hainz, Tobias (Dr. des.); Kooperationspartner: Hoppe, Nils (Prof. Dr.); Hübner, Dietmar (Prof. Dr.); REBIRTH; Förderung: DFG

### **FairBBank (Fair allocation of scarce samples in biobank research)**

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Langhof, Holger (MPH); Kahrass, Hannes (MPH); Kooperationspartner: Illig, Thomas (Prof. Dr.), Hannover Unified Biobank; Förderung: BMBF

### **STRUCTURES (Structure and Transparency in Translational Research)**

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Silva, Diego (PhD); Kahrass, Hannes (MPH); Kooperationspartner: Rid, Annette (Dr. med.), King's College London; Kimmelman, Jonathan (PhD), McGill University, Montreal; Förderung: DFG

### **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)

### **Nutzertesting (Testung eines Aufklärungstextes für die Biobankforschung in Fokusgruppen)**

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr. med. Dr. phil.); Mitarbeiter: Hirschberg, Irene (Dr. med.), Stumpf, Sabine (Dipl.-Soz.), Lander, Jonas (MPH), Kahrass, Hannes (MPH), Markowsky, Carsten; Kooperationspartner: Illig, Thomas (Prof. Dr.), Hannover Unified Biobank

### **Chemopolitics**

■ Projektleitung: Reinhardt, Carsten (Universität Bielefeld), Böschen, Stefan (Institut für Technologie, Karlsruhe), Schwerin, Alexander von (MPI für Wissenschaftsgeschichte, Berlin), Stoff, Heiko (MHH), Steinhauser, Thomas (Universität Bielefeld), Jas, Nathalie (INRA-RiTME, Paris), Torny, Didier (INRA-RiTME, Paris) u.a.

### **Geschichte des Öffentlichen Gesundheitswesens**

■ Projektleitung: Stöckel, Sigrid (Dr. phil., MPH); Mitarbeiter: Walter, Ulla (Prof. Dr.); Kuhn, Joseph (Dr.); Kooperationspartner: Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der MHH, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit München, Sachgebiet GE4 Gesundheitsberichterstattung, Gesundheitsförderung, Prävention, Sozialmedizin

### **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: Lara Knaup (FWJ); Anna Schiffer (FJW); Kooperationspartner: Dinçal, Noyan (PD Dr.); Charité Berlin: Schleiermacher, Sabine (PD Dr.)

### **Psychiatrische Versorgung im 20. Jahrhundert am Beispiel der Region Hannover und Südniedersachsen (1924-1975)**

■ Projektleitung: Beyer, Christof (Dr. phil.); Mitarbeiter: Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum., MA); Doktorandengruppe: Frauke Agena, Sabrina Ertmer, Katharina Skeries

### **Originalpublikationen**

Beyer C. „Ko-Existenz“ im „Trainingslager“ - Karl Peter Kisker und die Frühphase der Hannoveraner Sozialpsychiatrie 1966-1972. Sozialpsychiatrische Informationen 2014;44(1):28-32

Dörries A, Simon A, Vollmann J, Neitzke G. The impact of an ethics training programme on the success of clinical ethics services. Clin Ethics 2014;9(1):36-44

Hainz T. The Enhancement of Children versus Circumcision: A Case of Double Moral Standards? Bioethics 2014;DOI: 10.1111/bioe.12141

Hainz T. Radical Life Extension: Should It Be an Issue for Ecology? GAIA 2014;23(3):226-230

Haller L, Höhler S, Stoff H. Stress: Krisenphänomen und Deutungsangebot. Zur Geschichte eines Konzepts. Zeithistorische Forschungen 2014;11(3):359-381



- Hirschberg I, Kahrass H, Strech D. International requirements for consent in biobank research: qualitative review of research guidelines. *J Med Genet* 2014;51(12):773-781
- Lander J, Hainz T, Hirschberg I, Strech D. Current practice of public involvement activities in biomedical research and innovation: a systematic qualitative review. *PLoS One* 2014;9(12):e113274
- Lander J, Van Hoyweghen I. How political cultures affect governance efforts to protect „posted genes“: insights from Germany. *Am J Bioeth* 2014;14(11):50-53
- Lander J, Van Hoyweghen I. Streitkultur and the governance of genetic testing and insurance in Germany. *New Genet Soc* 2014;33(1):42-59
- Mertz M, Inthorn J, Renz G, Rothenberger LG, Salloch S, Schildmann J, Wöhle S, Schickanz S. Research across the disciplines: a road map for quality criteria in empirical ethics research. *BMC Med Ethics* 2014;15:17-6939-15-17
- Mertz M, Sofaer N, Strech D. Did we describe what you meant? Findings and methodological discussion of an empirical validation study for a systematic review of reasons. *BMC Med Ethics* 2014;15:69-6939-15-69
- Mertz M, Strech D. Systematic and transparent inclusion of ethical issues and recommendations in clinical practice guidelines: a six-step approach. *Implement Sci* 2014;9(1):DOI: 10.1186/s13012-014-0184-y
- Mueller KF, Briel M, Strech D, Meerpohl JJ, Lang B, Motschall E, Gloy V, Lamontagne F, Bassler D. Dissemination bias in systematic reviews of animal research: a systematic review. *PLoS One* 2014;9(12):e116016
- Neitzke G. Indikation: fachliche und ethische Basis ärztlichen Handelns. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014;109(1):8-12
- Peters T, Grützmann T, Bruchhausen W, Coors M, Jacobs F, Kaelin L, Knipper M, Kressing F, Neitzke G. Grundsätze zum Umgang mit Interkulturalität in Einrichtungen des Gesundheitswesens. *Ethik Med* 2014;26(1):65-75
- Schaefer J, Lohff B, Dittmer JJ. Carl Ludwig's (1847) and Pavel Petrovich Einbrodt's (1860) physiological research and its implications for modern cardiovascular science: Translator's notes relating to the English translation of two seminal papers. *Prog Biophys Mol Biol* 2014;115(2-3):154-161
- Silva DS, Bourque J, Goering P, Hahlweg KA, Stergiopoulos V, Streiner DL, Voronka J. Arriving at the end of a newly forged path: Lessons from the safety and adverse events committee of the At Home/Chez Soi project. *IRB: Ethics & Human Research* 2014;36(5):1-7
- Stoff H. Ungeheuer schlaff. Der Film: „Zur Sache, Schätzchen“ (1968) - über Leistungsdanken und Gedankenspiele. *Zeithistorische Forschungen* 2014;11(3):500-507
- Stoff H. Zur Kritik der Chemisierung und Technisierung der Umwelt. Risiko- und Präventionspolitik von Lebensmittelzusatzstoffen in den 1950er Jahren. *Technikgeschichte* 2014;81(3):229-250
- Stoff H, von Schwerin A. Lebensmittelzusatzstoffe: eine Geschichte gefährlicher Dinge und ihrer Regulierung, 1950-1970er Jahre. *Technikgeschichte* 2014;81(3):215-228
- Strech D. Der Abbau von Überversorgung als Teil der ärztlichen Berufsethik. Konzeptionelle Klärung und neue Perspektive. *Z Gerontol Geriatr* 2014;47(1):17-22
- Strech D. Rationalisierung und Rationierung am Krankenbett. Normativ-empirische Analyse zum Status quo. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014;109(1):27-33
- Strech D, Follmann M, Klemperer D, Lelgemann M, Ollenschläger G, Raspe H, Nothacker M. When Choosing Wisely meets clinical practice guidelines. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2014;108(10):601-603
- Strech D, Metz C, Knuppel H. Do editorial policies support ethical research? A thematic text analysis of author instructions in psychiatry journals. *PLoS One* 2014;9(6):e97492
- Viens AM, Smith Maxwell J, Bensimon Cécile M, Silva Diego S. Justifying the Initiation and Continued Provision of Public Health Interventions in Humanitarian Settings. *Public Health Ethics* 2014;7(3):314-317

### Buchbeiträge, Monografien

- Beyer C. Psychiatrisches Handeln in der Provinz Hannover zwischen „Drittem Reich“ und Bundesrepublik. In: Ärzterein Hannover Arbeitskreis "Schicksale jüdischer Ärzte in Hannover"[Hrsg.]: Tradition und Transformation: personelle und politische Kontinuitäten in der Medizin der Nachkriegszeit. Hannover: , 2014. S. 23-30
- Beyer C, Fuchs P, Hinz-Wessels A, Hohendorf G, Rotzoll M. Vom Übersehenen zum Unübersehbaren. Stationen auf dem Weg zum Gedenk- und Informationsort für die Opfer der NS-Euthanasie-Morde in der Berliner Tiergartenstraße 4. In: Hohendorf G, Raueter S, Cranach M, Tiedemann S[Hrsg.]: Die „Euthanasie“-Opfer zwischen Stigmatisierung und Anerkennung: Forschungs- und Ausstellungsprojekte zu den Verbrechen an psychisch Kranken und die Frage der Namensnennung der Münchner „Euthanasie“-Opfer. Münster: Kontur-Verlag, 2014. S. 121-132
- Ehlert J. Ethik und Therapieangebote auf Palliativstationen: eine Interviewstudie mit betroffenen Patienten. Frankfurt am Main u.a.]: PL Acad. Research, 2014. (Klinische Ethik: Biomedizin in Forschung und Praxis / hrsg. Frewer, A.; Bockenheimer-Lucius, G.; Hick, C.; Hirschberg, I.; Neitzke, G.; Steger, F.; Bd. 4)
- Hainz T. Radical life extension an ethical analysis. Münster: mentis-Verl., 2014.
- Hainz T. The Relevance of Value Theory for the Ethical Discussion of Human Enhancement. In: Luppincini R[Hrsg.]: Evolving issues surrounding technoethics and society in the digital age. Hershey, PA: Information Science Reference, 2014. S. 11-27 (Advances in human and social aspects of technology book seriesPremier reference source)
- Hainz Tobias. Kryonik, Philosophie und Todeskriterien. In: Hoffstadt CF, Peschke F, Nagenborg M, Müller S, Möller M[Hrsg.]: Der Tod in Kultur und Medizin. Bochum u.a.: Projekt-Verl, 2014. S. 107-120 (Aspekte der Medizinphilosophie; 14)

Lohff B. Die Erfüllung von Canguilhem's Traum? Der Krankheitsbegriff der individualisierten Medizin. In: Gadebusch Bondio M, Katsari E [Hrsg.]: Gender-Medizin Krankheit und Geschlecht in Zeiten der individualisierten Medizin. Bielefeld: Transcript-Verl, 2014. S. 19-38 (Gender Studies)

Lohff B. Die Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover und ihre Preise: 50 Jahre Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover 1964 - 2014. Hannover: Wehrhahn, 2014.

Schildmann J, Hirschberg I, Vollmann J. Ethische Aspekte der Gesundheitskommunikation. In: Hurrelmann K, Baumann E [Hrsg.]: Handbuch Gesundheitskommunikation. Bern: Huber, 2014. S. 493-502

Stöckel S. Wandel medi(k)aler Öffentlichkeiten? Standespresse als Gestaltungsraum intraprofessioneller und gesellschaftspolitischer Diskurse in der frühen Bundesrepublik. In: Brandt S [Hrsg.]: Universität, Wissenschaft und Öffentlichkeit in Westdeutschland (1945 bis ca. 1970). Stuttgart: Steiner, 2014. S. 343-367 (Wissenschaftsgeschichte)

Stoff H. Franz Klose, Kiel: „Auch Glück ist kein Ersatz für Arbeit!“: das Projekt der Gesundheitsvorsorge als Pflicht zur Selbstoptimierung, 1930-1970. In: Wolters C, Becker C [Hrsg.]: Rehabilitation und Prävention in Sport- und Medizingeschichte: Bericht der gemeinsamen Tagung des Niedersächsischen Instituts für Sportgeschichte e. V. Hannover (NISH) und des Instituts für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) vom 10. bis 11. November 2012, zugleich Tagungsbericht der 11. Tagung des NISH; [Tagung „Prävention und Rehabilitation in der Sport- und Medizingeschichte“ an der Medizinischen Hochschule Hannover]. Berlin [u.a.]: Lit, 2014. S. 169-188 (Schriftenreihe des Niedersächsischen Instituts für Sportgeschichte (NISH): Wissenschaftliche Reihe; 23)

Stoff H. Heterosexualität. In: Mildenerberger F, Evans J, Lautmann R, Pastötter J [Hrsg.]: Was ist Homosexualität? Forschungsgeschichte, gesellschaftliche Entwicklungen und Perspektiven. 1. Aufl. Hamburg: Männerschwarm-Verl, 2014. S. 73-112

Stoff H. Jung und Alt auf Leben und Tod. Verjüngung zu Beginn des 20. Jahrhunderts. In: Geimer P [Hrsg.]: UnTot Existenzen zwischen Leben und Leblosigkeit. Dt. Ausg. Berlin: Kulturverl. Kadmos, 2014. S. 35-51

Stoff H. Das Leistungsprinzip in der Wettbewerbsgesellschaft, 1960-1980. In: Becker F, Schäfer R [Hrsg.]: Die Spiele gehen weiter Profile und Perspektiven der Sportgeschichte. Frankfurt am Main u.a.: Campus Verl, 2014. S. 277-305

Stoff H. Oestrogens and Butter Yellow. Gendered Policies of Contamination in Germany, 1940-1970. In: Ortiz Gomez T, Santemas MJ [Hrsg.]: Gendered drugs and medicine historical and socio-cultural perspectives. Farnham u.a.: Ashgate, 2014. S. 23-41 (Gender and well-being )

Strech D. Patienten- / Probandenrekrutierung und Kontaktaufnahme. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H [Hrsg.]: Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Heidelberg [u.a.]: Springer, 2014. S. 213-216

Strech D. Wissenschaftlicher und sozialer Wert. In: Lenk C, Duttge G, Fangerau H [Hrsg.]: Handbuch Ethik und Recht der Forschung am Menschen. Heidelberg [u.a.]: Springer, 2014. S. 299-304

Strech D, Danis M. How can rationing be justified despite coexistent inefficiency? The need for „benchmarks of efficiency“. In: Danis M [Hrsg.]: Fair resource allocation and rationing at the bedside. Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press, 2015. S. 211-223

Wolters C. Die Rolle des Sports in der Integration Kriegsversehrter nach dem Zweiten Weltkrieg. In: Wolters C, Becker C [Hrsg.]: Rehabilitation und Prävention in Sport- und Medizingeschichte: Bericht der gemeinsamen Tagung des Niedersächsischen Instituts für Sportgeschichte e. V. Hannover (NISH) und des Instituts für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) vom 10. bis 11. November 2012, zugleich Tagungsbericht der 11. Tagung des NISH; [Tagung „Prävention und Rehabilitation in der Sport- und Medizingeschichte“ an der Medizinischen Hochschule Hannover]. Berlin [u.a.]: Lit, 2014. S. 149-168 (Schriftenreihe des Niedersächsischen Instituts für Sportgeschichte (NISH): Wissenschaftliche Reihe; 23)

Wolters C, Becker C. Vorwort. In: Wolters C, Becker C [Hrsg.]: Rehabilitation und Prävention in Sport- und Medizingeschichte: Bericht der gemeinsamen Tagung des Niedersächsischen Instituts für Sportgeschichte e. V. Hannover (NISH) und des Instituts für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) vom 10. bis 11. November 2012, zugleich Tagungsbericht der 11. Tagung des NISH; [Tagung „Prävention und Rehabilitation in der Sport- und Medizingeschichte“ an der Medizinischen Hochschule Hannover]. Berlin [u.a.]: Lit, 2014. S. 1-5 (Schriftenreihe des Niedersächsischen Instituts für Sportgeschichte (NISH): Wissenschaftliche Reihe; 23)

## Herausgeberschaften

Ernich I, Frewer A, Fröhlich-Güzelsoy L [Hrsg.]: Ethik in der Medizin aus Patientensicht: Perspektivwechsel im Gesundheitswesen. Frankfurt am Main: Lang, Peter Frankfurt, 2014. 259 S. (Klinische Ethik. Biomedizin in Forschung und Praxis / hrsg. Frewer, A.; Bockenheimer-Lucius, G.; Hick, C.; Hirschberg, I.; Neitzke, G.; Steger, F.; Bd. 5)

Wolters C, Becker C [Hrsg.]: Rehabilitation und Prävention in Sport- und Medizingeschichte: Bericht der gemeinsamen Tagung des Niedersächsischen Instituts für Sportgeschichte e. V. Hannover (NISH) und des Instituts für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) vom 10. bis 11. November 2012, zugleich Tagungsbericht der 11. Tagung des NISH; [Tagung „Prävention und Rehabilitation in der Sport- und Medizingeschichte“ an der Medizinischen Hochschule Hannover]. Berlin [u.a.]: Lit, 2014. 199 S. (Schriftenreihe des Niedersächsischen Instituts für Sportgeschichte (NISH): Wissenschaftliche Reihe; 23)

## Abstracts

2014 wurden 14 Abstracts publiziert.

### **Promotionen**

Ansari, Peter (Dr. rer. biol. hum.): Die Therapiegeschichte der Depression und die Einführung der antidepressiven medikamentösen Therapie in der BRD im Zeitraum von 1945 - 1970.

Gholami-Kordkheili, Faterneh (Dr. med. dent.): Der Einfluss Sozialer Netzwerke auf die ärztliche Berufsethik. Ein systematisches qualitatives Review zu den Herausforderungen und Chancen.

Herlitzius, Sabine (Dr. med. dent.): Marthe Vogt ein Leben für die Wissenschaft; 1903-2003.

## Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Karin Lange

Tel.: 0511/532-4437 • E-Mail: [lange.karin@mh-hannover.de](mailto:lange.karin@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/medpsych.html](http://www.mh-hannover.de/medpsych.html)

■ Keywords: Psychosoziale Aspekte chronischer Krankheiten; Patientenedukation; Hygienepsychologie

### Forschungsprofil

Die Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie befasst sich im Sinne von Grundlagenforschung und angewandter Forschung mit den psychosozialen Bedingungen der Entstehung, des Verlaufs und der Behandlung chronischer Krankheiten. Im Vordergrund stehen dabei Fragestellungen zur Krankheitsbewältigung, zum Therapieverhalten und zur Rehabilitation bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes, chronischen Krankheiten im Kindes- und Jugendalter sowie der Adipositas und ihren Folgeerkrankungen. Ein zweiter Schwerpunkt konzentriert sich auf die ärztliche Kommunikation zur Verbesserung der Versorgungsqualität und des Therapieverhaltens in allen Altersgruppen. Ein weiterer Forschungsbereich ist die psychologische Förderung von hygienischer Händedesinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen.

Mehrere multizentrische, nationale und internationale Projekte befassen vor allem mit psychologischen Aspekten von neuen Behandlungstechnologien (z. B. der „real-time Glukosebestimmung“ und des „closed-loop-systems“ bei Diabetes) sowie der Entwicklung und Evaluation von Schulungsprogrammen für Patienten mit chronischen Erkrankungen (Adipositas, Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Phenylketonurie, krankheitsübergreifende Module zur Verbesserung der Kindergesundheit) und der Elternschulung bei chronisch kranken Kindern (BMG-Projekt: ModuS/ between). In diesem Zusammenhang wurden neue psychodiagnostische Verfahren für die Entwicklungsdiagnostik und zur Untersuchung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten entwickelt.

Ferner wurden in Kooperation mit dem Diabeteszentrum am Kinderkrankenhaus auf der Bult und weiterer pädiatrischer Diabeteszentren bundes- und weltweit empirische Studien zur Versorgungssituation und Behandlungsqualität chronisch kranker Kinder und Jugendlicher mit Typ 1 Diabetes durchgeführt. Das europäische SWEET-Projekt (Better control in paediatric and adolescent diabetes: Working to create Centres of Reference) verfolgt das Ziel, evidenzbasiert Standards einer qualifizierten Diabetesversorgung für Kinder und Jugendliche zu definieren und Referenzzentren zu etablieren. In einem daran anschließenden EU-Projekt wird ein zertifiziertes Curriculum zur Ausbildung qualifizierter Diabetesberater europaweit entwickelt. Im Rahmen des Kompetenznetzes Diabetes werden die psychische Entwicklung sehr früh erkrankter Kinder untersucht. Daneben werden die psychischen Belastungen der Familien durch Screeninguntersuchungen zur Diabetesprädiaktion und durch medikamentöse Prävention bei gesunden Geschwistern betroffener Patienten evaluiert. Das Projekt „Lebenschancen mit Diabetes“ untersucht die Versorgungsqualität und das metabolische sowie psychosoziale Outcome von jungen Erwachsenen mit Diabetes nach dem Wechsel in die internistische Betreuung. In Bezug auf die Adipositas im Erwachsenenalter werden in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt im Rahmen der Forschungsplattform „Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg“ (KORA) bevölkerungsbezogene Quer- und Längsschnittanalysen zur Quantifizierung der Inanspruchnahme gesundheitlicher Versorgung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchgeführt.

Die psychologische Förderung hygienischer Händedesinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen wird im Rahmen des BMG-Projekts PSYGIENE und eines Stipendiums im MWK-Promotionsprogramm GESA in Kooperation mit dem Arbeitsbereich Krankenhaushygiene des Instituts für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der MHH sowie des Instituts für Hygiene / Krankenhaushygiene am Universitätsklinikum Leipzig untersucht. Ein Schwerpunkt ist die Analyse psychosozialer Einflussfaktoren auf die Adhärenz in diesem Bereich professionellen Versorgungshandelns sowie die Beteiligung von Patienten.



Ein bereits validiertes spezifisches englischsprachiges Screening-Instrument wurde zu Beginn der Studie linguistisch ins Deutsche übersetzt und rückübersetzt. Sowohl dieser Fragebogen (DEPS-R-German version - Diabetes Eating Problem Survey-Revised) als auch deutschsprachige unspezifische Screening-Instrumente (SCOFF und EDE-Q - Eating Disorder Examination-Questionnaire) sowie der WHO-5 zur Erfassung des emotionalen Wohlbefindens wurden von den Teilnehmern beantwortet. Außerdem schätzten Experten aus dem jeweiligen Diabetesteam das Vorhandensein von gestörtem Essverhalten, insbesondere von Insulin-Purging, für jeden Studienteilnehmer ein.

Insgesamt nahmen 246 Jugendliche an der Studie teil (51% Jungen), die im Mittel 15.8 (1.8) Jahre alt waren.

Die interne Konsistenz der deutsche Version des DEPS-R in dieser Stichprobe war gut mit Cronbach's  $\alpha$  von .84 (Cronbach's  $\alpha$  in der Gruppe der Mädchen: .87, Cronbach's  $\alpha$  in der Gruppe der Jungen: .76).

Übereinstimmend mit der Originalstudie zum DEPS-R lag in der Gruppe der Mädchen der durchschnittliche Gesamtwert höher als bei den Jungen und entsprechend größer war der Anteil der Mädchen über dem cut-off Wert (22,3% vs. 8,8%,  $p = .003$ ). Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede fanden sich auch für die unspezifischen Screening-Instrumente. Der Anteil der als auffällig eingestuften Jugendlichen durch das Expertenurteil lag nur bei knapp der Hälfte derjenigen, die sich im DEPS-R oder im SCOFF als auffällig gezeigt hatten (s. Abb. 2).

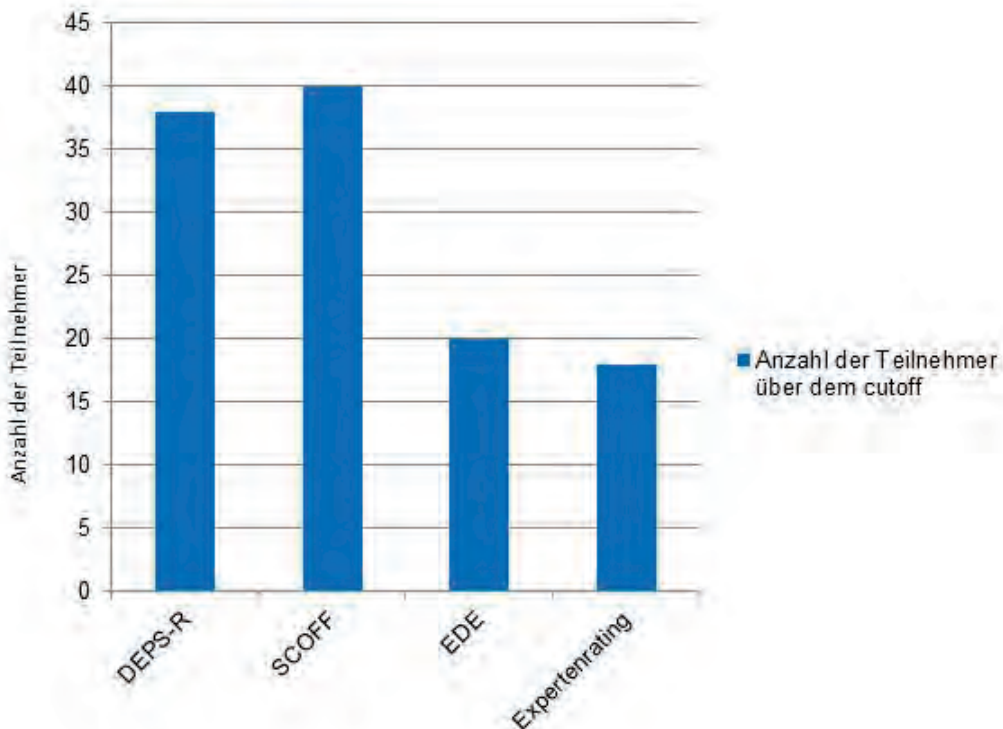


Abb. 2: Anzahl der Teilnehmer über dem cut-off der einzelnen Screening-Instrumente

Um die Konstrukt- und Kriteriumsvalidität der deutschsprachigen Version des DEPS-R zu überprüfen, wurden Korrelationen zwischen den Screening-Instrumenten sowie mit anderen relevanten Variablen berechnet. Der DEPS-R Gesamtwert korrelierte positiv mit dem BMI-SDS ( $r = .31, p \leq .0001$ ) sowie dem HbA1c ( $r = .40, p \leq .0001$ ) der Studienteilnehmer. Die Korrelation zum HbA1c war höher als zwischen den unspezifischen Screening-Instrumenten und dem HbA1c. Wie erwartet gab es ebenfalls positive Korrelationen zu den generischen Screening-Instrumenten, wohingegen der Zusammenhang zum emotionalen Wohlbefinden (WHO-5) negativ war (s. Abb. 3).

	SCOFF	EDE	WHO-5	HbA1c	Alter
	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)
DEPS	.62 (.000)	.79 (.000)	-.36 (.000)	.40 (000)	.12 (.066)
SCOFF		.57 (.000)	-.38 (000)	.27 (000)	.03 (.669)
EDE			-.35 (.000)	.22 (.001)	.07 (.305)
WHO-5				-.35 (000)	-.13 (.048)

**Abb. 3:** Korrelation der unterschiedlichen Screening-Instrumente untereinander und mit relevanten Variablen

Teilnehmer, die Gesamtwerte über dem DEPS-R cut off aufwiesen, hatten signifikant höhere HbA1c Level ((76 mmol/mol  $\pm$  21) (9.1%  $\pm$  2.0)) und BMI-SDS Werte ( $0.8 \pm 0.7$ ) als andere ((63 mmol/mol  $\pm$  15) (7.9%  $\pm$  1.4)),  $p \leq .0001$  bzw.  $0.15 \pm .85, p \leq .0001$ . Keine signifikanten Unterschiede fanden sich hinsichtlich Alter ( $16.1 \pm 1.5$  und  $15.8 \pm 1.9, p = .308$ ) und Diabetesdauer ( $6.4 \pm 3.5$  und  $6.0 \pm 3.6, p = .598$ ).

Von den  $n = 38$  Jugendlichen, die über dem DEPS-R cut-off lagen, bestand bei  $n = 11$  (29%) für die Experten aus den Diabetesteams der Verdacht auf gestörtes Essverhalten. Der Verdacht auf gezieltes Insulin-Purging ergab sich nach Expertenurteil für  $n = 5$  (13%) in dieser Gruppe. In der Gruppe der Jungen wurden von  $n = 11$  (8.8%) im Screening auffälligen Teilnehmern nur  $n = 3$  (27%) von den Experten als auffällig eingeschätzt („Verdacht auf gestörtes Essverhalten“) und nur  $n = 1$  (0,09%) stand im Verdacht, Insulin-Purging zu betreiben. In der Gruppe der Mädchen ( $n = 27$  (22.3%) über dem DEPS-R cut-off) lag der Anteil der von den Experten als auffällig beurteilten Teilnehmerinnen bei 30% ( $n = 8$ ). Der Verdacht auf Insulin-Purging wurde nur bei  $n = 4$  (15%) Teilnehmerinnen in dieser Gruppe geäußert.

In der vorliegenden Stichprobe wurde als unspezifisches Screening-Instrument der SCOFF eingesetzt. Ein etabliertes Verfahren zur Erfassung von Auffälligkeiten im Hinblick auf gestörtes Essverhalten. Dieser Fragebogen wurde ebenfalls in der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS, Robert-Koch-Institut) eingesetzt. Im Vergleich mit dieser repräsentativen Gruppe von stoffwechselgesunden Jugendlichen, findet sich dort ein höherer Anteil von Teilnehmern über dem SCOFF cut-off ( $\geq 2$ ) als bei den Jugendlichen mit Diabetes Typ 1. In der Gruppe der Jugendlichen mit Diabetes Typ 1 sind 8.8% der Jungen und 24.2% der Mädchen SCOFF positiv, in der Gruppe der stoffwechselgesunden Jugendlichen sind es 15.2% und 28.9% ( $p \leq .001$  bzw.  $p = .017$ ).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die deutsche Version des DEPS-R in dieser Untersuchung eine ähnlich gute interne Konsistenz aufwies, wie die englische Originalversion des Screening-Instrumentes. Eine gute Konstruktvalidität konnte durch Zusammenhänge zu unspezifischen Screening-Instrumenten sowie zu relevanten Stoffwechselfparametern gezeigt werden. Zu diabetesspezifischen Parametern wie dem HbA1c waren die Zusammenhänge höher, als für die unspezifischen Instrumente. Dieses Ergebnis kann auf die Bedeutung des Einsatzes spezifischer Screening-Instrumente bei Jugendlichen mit Diabetes Typ 1 hinweisen. Mit einem Anteil von 15% der Teilnehmer über dem DEPS-R cut-off, zeigt diese Studie, dass es einen bedeutsamen Anteil an Jugendlichen mit Diabetes Typ 1 mit Hinweisen auf gestörtes Essverhalten gibt. Es ist wichtig, betroffene Jugendliche möglichst frühzeitig zu identifizieren, um rechtzeitig Hilfe anbieten zu können. Auch wenn der regelmäßige Einsatz eines Screening-Instrumentes wie dem DEPS-R Zeit und Arbeit erfordert, scheint der Aufwand angemessen, da ein erheblicher Anteil derjenigen Jugendlichen, die angeben, ungesunde Gewichtsreduktionspraktiken wie Insulin-Purgieren zu praktizieren, in dieser Studie nicht von den Experten des jeweiligen Diabetes-Teams identifiziert wurden.

Erstmals liegen mit dieser Studie repräsentative Daten über die Prävalenz von gestörtem Essverhalten bei Jugendlichen mit Diabetes Typ 1 vor. Auch wenn sich beim Vergleich mit einer repräsentativen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen in Deutschland keine höheren Raten an gestörtem Essverhalten finden, erscheint für diese Gruppe das frühzeitige Aufdecken gestörten Essverhaltens aufgrund der schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen, die bei gleichzeitigem Vorliegen von Diabetes Typ 1 auftreten, besonders wichtig.

Eingeschränkt werden müssen die Ergebnisse dieser Studie dahingehend, dass die Screening-Instrumente nicht gegen ein klinisches diagnostisches Interview als dem Goldstandard validiert werden konnten. Eine weitere offene Frage, die in nachfolgenden Studien geklärt werden muss, bezieht sich auf die Offenheit der Jugendlichen unter nicht anonymen Bedingungen im klinischen Alltag.

■ Projektleitung: Saßmann, Heike (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinstitute Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: 6 pädiatrische Diabeteszentren deutschlandweit; Förderung: Stiftung „Das zuckerkranken Kind“

## Weitere Forschungsprojekte

### **DELFIN - Das Elternprogramm für Familien von Kindern mit Diabetes Typ 1**

■ Projektleitung: Saßmann, Heike (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinstitute Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: Berlin-Chemie AG

### **Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien („ModuS“)**

■ Projektleitung: Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Kinderhospital Osnabrück, Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinstitute Medizinische Psychologie, MHH, Ernst, Gundula (Dr.), Staab, Doris, Berlin, Thyen, Ute (Prof. Dr.), Lübeck; Förderung: BMG

### **Between.de - Entwicklung, Erprobung und Betreuung einer interaktiven Internetseite für chronisch kranke Jugendliche im Übergang in das Erwachsenenleben und die Erwachsenenmedizin**

■ Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.); Kooperationspartner: Hueneke, Gena (cand. med.), angegliedert an das Projekt „Fit für den Wechsel- Erwachsen werden mit ModuS“; Förderung: BMG, Deutsche Gesellschaft für Transitionsmedizin



**Erwachsen werden mit ModuS: Fit für den Wechsel. Transitionsmodul im Modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche „ModuS“**

■ Projektleitung: Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Kinderhospital Osnabrück, Ernst, Gundula (Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: Diverse Universitätskinderkliniken und pädiatrische Zentren bundesweit; Förderung: BMG

**A better future for children and adolescents with diabetes: Paediatric Research Network based on nationwide, standardized documentation; Project: Clinical course of type 1 diabetes in children and adolescents with disease onset in preschool age**

■ Projektleitung: Rosenbauer, Joachim (Dr.), Deutsches Diabetes-Zentrum Düsseldorf; Kooperationspartner: Graf, Christine (PD Dr.), Deutsche Sporthochschule Köln, Icks, Andrea (Prof. Dr.), Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, Meissner, Thomas (PD Dr.), Universitätsklinikum Düsseldorf; Förderung: BMBF "Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Diabetes" (FPD Future Pediatric Diabetes)

**Better control in paediatric and adolescent diabetes: working to create Centres of Reference (SWEET)**

■ Projektleitung: Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Hannover; Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, pädiatrische Diabeteszentren aus acht weiteren europäischen Staaten; Förderung: EU

**Development of EU wide Certified Diabetes Educator Course (EU-CDEC).**

■ Projektleitung: Webster, Liz (Dipl. Soc.), Liz Beckett University, Großbritannien; Kooperationspartner: Zinken, Katarzyna (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Medizinische Psychologie, MHH, Deutschland; Danne, Thomas (Prof. Dr.), Kinderkrankenhaus auf der Bult, Deutschland; Raposo, Joao Filipe (Dr.), Associacao Protectora dos Diabeticos de Portugal, Portugal; Sumnik, Zdenek (Dr.), Fakultni nemocnice v Motole, Tschechien; Gerasimidi Vazeou, Andriani (Dr. med.), P & A Kyriakou Children's Hospital, Griechenland; Bratina, Natasa (Dr.), Pediatricna klinika, Slowenien; Förderung: Leonardo da Vinci Transfer of Innovation under the Lifelong Learning Programme, ECORYS UK

**Englische Übersetzung und kulturelle Adaptation des Schulungsprogrammes für Kinder mit Typ 1 Diabetes.**

■ Projektleitung: Zinken, Katarzyna (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: Roche Diagnostics Deutschland GmbH

**„TEENDIAB“: Prospektive Evaluation von Risikofaktoren für die Entwicklung von Inselautoimmunität und Typ 1 Diabetes während der Pubertät - TeenDiab (TP14) Kompetenznetz Diabetes**

■ Projektleitung: Ziegler, Anette-Gabriele (Prof. Dr.), TU München, Institut für Diabetesforschung der Forschergruppe e. V., Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, Böhling, Julia (cand. med.), Wehner, Christiane (cand. med.), Müller-Dang, Kerstin (cand. med.); Förderung: BMBF

**"Lebenschancen mit Typ 1 Diabetes 2012": Erfassung der psychosozialen und metabolischen Situation von jungen Erwachsenen (18 - 30 Jahre), die als Kinder an Typ-1-Diabetes erkrankt sind**

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH, Rölver, Klaus-Martin (Dipl.-Psych.), Quakenbrück; Förderung: Deutsche Diabetes Stiftung

**„Lebenschancen nach Kraniopharyngeom“: Erfassung der psychosozialen und physischen Situation von jungen Erwachsenen (18 - 30 Jahre), die als Kinder wegen eines Kraniopharyngeoms operiert wurden**

■ Projektleitung: Memmesheimer, Rodica (cand. med.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: Niedersächsische Kinderkrebsstiftung

**„Pre-Point“: Primäre Immunintervention mit oralem Insulin zur Prävention von einem Typ-1-Diabetes bei Kindern mit einem hohen genetischen Diabetesrisiko**

■ Projektleitung: Ziegler, Anette-Gabriele (Prof. Dr.), TU München, Institut für Diabetesforschung der Forschergruppe e. V., Lange, Karin (Prof. Dr.) und Bassy, Mirjam (cand. med.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: BMBF und JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation)

**Fr1da-Studie: Typ 1 Diabetes: Früh erkennen - Früh gut behandeln. Bayernweites Screening auf diabetesspezifische Antikörper. [www.typ1diabetes-frueherkennung.de](http://www.typ1diabetes-frueherkennung.de)**

■ Projektleitung: Ziegler, Anette-Gabriele (Prof. Dr.), Institut für Diabetesforschung, Helmholtz Zentrum München, und Lehrstuhl für Diabetes und Gestationsdiabetes, Forschergruppe Diabetes, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Lange, Karin (Prof. Dr.) und Bassy, Mirjam (cand. med.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: JDRF (Juvenile Diabetes Reseach Foundation), Land Bayern, BKK Landesverband Bayern

**Biopsychosocial predictors of health care use by obese adults: longitudinal analyses**

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; ; Kooperationspartner: Holle, Rolf (Prof. Dr.), Mielck, Andreas (Dr., M.P.H.), Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, Peters, Annette (Prof. Dr.), Döring, Angela, Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie II; Förderung: Teilprojekt der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA-Projektvereinbarung Nr. 75/09)

**Verhaltenspsychologisch optimierte Förderung der hygienischen Händedesinfektion: eine cluster-randomisierte kontrollierte Studie (PSYGIENE)**

■ Projektleitung: Chaberny, Iris F. (Prof. Dr.), MHH, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene (Graf, Karolin (Dr.), Schwadtke, Laura (Dr.), Smuda, Aneta); Kooperationspartner: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Lutze, Bettina (M.Sc.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH, Krauth, Christian (PD Dr.), Stahmeyer, Jona (Dipl.-Ök.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH; Förderung: BMG

**Forschungsthema "Psychoziale Voraussetzungen und Konzepte für die Beteiligung älterer Patienten an der Prävention nosokomialer Infektionen durch hygienische Händedesinfektion" im GESA-Promotionskolleg "Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer und Responsiveness des Gesundheitssystems aus Public-Health-Perspektive"**

■ Projektleitung: GESA-Promotionskollegleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr.), Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH, (wissenschaftliche Koordination: Plaumann, Martina (Dr.)); Kooperationspartner: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH, Promotionsstipendiatin: Kröning, Barbara (M.P.H.); Förderung: MWK

**Barrieren bei der Implementierung von Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale in der hausärztlichen Praxis - Sicht des Hausarztes und Patientenperspektive**

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., M.P.H.); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

**Barrieren bei der Implementierung der Kurzfassung der Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale in der hausärztlichen Praxis**

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., M.P.H.); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

### Wissenstand vom hausärztlichen Weiterbildungsassistenten zur Behandlung des Asthma bronchiale

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., M.P.H.); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e.V.

### WoManPower: Motivation und Anreize für eine Tätigkeit als praktizierender Hausarzt, unter besonderer Berücksichtigung von Gender-Aspekten; europäische Studie

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., M.P.H.); Kooperationspartner: Peremans, Lieve (Prof. Dr.), Antwerpen; Le Reste, Jean-Yves (Prof. Dr.), Brest; Förderung: European General Practice Research Network (EGPRN)

### ManRück: Manuelle Therapie bei Rückenschmerz

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., M.P.H.); Kooperationspartner: Schmiemann, Guido (Dr., M.P.H.), Institut für Public Health und Pflegeforschung, Universität Bremen; Förderung: Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung

### Randomisierte, kontrollierte Pilotstudie zur manualtherapeutischen Behandlung des Karpaltunnel-syndroms

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., M.P.H.); Kooperationspartner: Schmiemann, Guido (Dr., M.P.H.), Institut für Public Health und Pflegeforschung, Universität Bremen; Förderung: Karl und Veronica Carstens-Stiftung

### ProKaSaRe: Prospektive Katamnesestudie zu Sarkoidosepatienten in der Rehabilitation

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., M.P.H.); Kooperationspartner: Schultz, Konrad (Dr.med), Bad Reichenhall; Förderung: Sarkoidose Stiftung e.V.

#### Originalpublikationen

Cordes MC, Scherwath A, Ahmad T, Cole AM, Ernst G, Oppitz K, Lanfermann H, Bremer M, Steinmann D. Distress, anxiety and depression in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:731-2407-14-731

Hussein RJ, Schneller T, Dierks ML, Walter U. Establishment of prevention: what do dentists in northern Germany suggest? *Gesundheitswesen* 2013;75(11):e161-7

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Alkohol und Rauchen bei Diabetes. *Info Diabetologie* 2014;8(1):34-40

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Essstörungen und Diabetes: Ein schlechtes Omen für die Prognose. *Info Diabetologie* 2014;8(6):30-38

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2014;9(5):S155-S168

Lange K, Swift P, Pankowska E, Danne T. Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15 Suppl 20:77-85

Lazic DK, Le Reste JY, Murgic L, Petricek G, Katic M, Ozvacic Adzic Z, Nekic VC, Nabbe P, Hasanagic M, Assenova R, Lygidakis C, Lingner H, Doerr, C: Czachowski, S: Sowinska A, Floch le B, Munoz M, Argyriadou S, van Marwijk H, Lietard C, van Royen P. Say it in Croatian - Croatian Translation of the EGPRN Definition of Multimorbidity using a Delphi Consensus Technique. *Coll Antropol* 2014;38(3):1027-1032

Lingner H. BeoNet-Register: Werkzeug für datengestützte Entscheidungen. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111(51-52):A2285-A2286

Neu A, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, 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 PM. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2014;9(5):S178-S188

Neu A, Beyer P, Bürger-Büsing J, Danne T, Etspüler J, Heidtmann B, Holl RW, 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 PM. Diagnosis, therapy and control of diabetes mellitus in children and adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014;122(7):425-434

Stahl-Pehe A, Castillo Reinado K, Bächle C, Lange K, Holl RW, Rosenbauer J. Lebensqualität von Jugendlichen mit frühmanifestem Diabetes Mellitus Typ 1. Unterschiede im Selbst- und Elternurteil. *Pediatr Prax* 2014;82(3):417-429

Stahl-Pehe A, Lange K, Bachle C, Castillo K, Holl RW, Rosenbauer J. Mental health problems among adolescents with early-onset and long-duration type 1 diabetes and their association with quality of life: a population-based survey. *PLoS One* 2014;9(3):e92473

#### Buchbeiträge, Monografien

Danne T, Kordonouri O, Lange K. Diabetes bei Kindern und Jugendlichen: Grundlagen - Klinik - Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015.

Ernst G, Szczepanski R. Curriculum. Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder, Jugendliche und deren Familien „ModuS“. In: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien „ModuS“; Band

1: Modulare Patientenschulung. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. S. 19-112

Ernst G, Szczepanski R. Qualitätsmanagement im modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder, Jugendliche und deren Familien „ModuS“. In: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien „ModuS“; Band 2: Qualitätsmanagement und Trainerausbildung. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. S. 5-42

Lange K, von Schütz W, Neu A, Lösch-Binder M, Remus K, Bläsing S, Saßmann H. Diabetesschulung - Schulungsprogramme und Curricula für Kinder, Jugendliche mit Typ 1 Diabetes, deren Eltern und andere Betreuer. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. (ModuS - Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Eltern)

Lange K, Ziegler A. Fr1da Typ 1 Diabetes: Früh erkennen - Früh gut behandeln. Mainz: Kirchheim, 2014.

Meyer U, Das A, Ernst G, Weber L, Lange K. Mit PKU gut leben - Schulungsprogramm und Curriculum für Eltern und betroffene Jugendliche. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. (ModuS - Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Eltern)

von Lengerke T. Inanspruchnahme von Maßnahmen zur Prävention von Krankheiten. In: Hoefert HW, Klotter C [Hrsg.]: Krankheitsprävention in der Kontroverse. Lengerich: Pabst, 2014. S. 49-63

## Herausgeberschaften

Ernst G, Szczepanski R [Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien „ModuS“; Band 1: Modulare Patientenschulung. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. 112 S.

Ernst G, Szczepanski R [Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien „ModuS“; Band 2: Qualitätsmanagement und Trainerausbildung. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. 112 S.

Lange K, von Schütz W, Neu A, Lösch-Binder M, Remus K, Bläsing S, Saßmann H [Hrsg.]: Diabetesschulung - Schulungsprogramme und Curricula für Kinder, Jugendliche mit Typ 1 Diabetes, deren Eltern und andere Betreuer. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. 37 S. (ModuS - Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Eltern)

Meyer U, Das A, Ernst G, Weber L, Lange K [Hrsg.]: Mit PKU gut leben - Schulungsprogramm und Curriculum für Eltern und betroffene Jugendliche. Lengerich: Pabst Science Publ., 2014. 66 S. (ModuS - Fit für ein besonderes Leben: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Eltern)

## Abstracts

2014 wurden 23 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Burow, Nicola Irena (Dr. med. dent.): Stressoren, Stressverstärker und Stresssymptome bei Zahnmedizinierenden an der Medizinischen Hochschule Hannover.

Heidelberg, Daniela Alwine (Dr. med.): Do diabetes and depressed mood affect associations between obesity and quality of life in postmenopause? results of the KORA-F3 Augsburg population study.

Weber, Linda (Dr. med.): Entwicklung, Erprobung und Evaluation eines Gruppenschulungsprogramms für Familien von Kindern mit Phenylketonurie (PKU) im Rahmen des Projektes: „Fit für ein besonderes Leben. Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien „ModuS““.

Wehr, Alexander (Dr. med. dent.): Stressbewältigung bei Zahnmedizinstudenten an der Medizinischen Hochschule Hannover.

## Stipendien

Bassy, Mirjam (cand. med.): Reisestipendium der Deutschen Diabetes Gesellschaft DDG.

Hevelke, Linnea Kristiina: Reisestipendium der Deutschen Diabetes Gesellschaft DDG.

Kröning, Barbara (M.P.H.): Georg-Christoph-Lichtenberg-Promotionsstipendium im Rahmen des MWK-Promotionskollegs „Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer und Responsiveness des Gesundheitssystems aus Public-Health-Perspektive -GESA-“ zum Thema „Psychosoziale Voraussetzungen und Konzepte für die Beteiligung älterer Patienten an der Prävention nosokomialer Infektionen durch hygienische Händedesinfektion“.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lange, Karin (Prof. Dr.): Vorsitzender der internationalen Leitlinienkommission der ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetologie); Diabeteseducation; Mitglied der (S3) Leitlinienkommission „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kinder und Jugendalter“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und Mitglied der Leitlinienkommission „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG); 2. Vorsitzender der AG Pädiatrische Diabetologie und der AG Diabetes und Verhaltensmedizin in der DDG; Beiratsmitglied der AG Diabetologie DDG und der AG Diabetologische Technologie; Vorstand des Kompetenznetz Patientenschulung im Kindes- und Jugendalter (KompaS) e. V.; Vorsitzender des Ausschuss Fachpsychologie Diabetes DDG und Leiter des Ausbildungsgangs zum Psychodiabetologen RLP.

von Lengerke, Thomas (PD Dr.): Sprecher des Arbeitskreises „Sozialpsychologische Aspekte von Gesundheit und Krankheit“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP); Sprecher der Arbeitsgruppe „Psychosoziale Einflüsse auf die Gesundheit“ der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie (DGMS); Mitglied des Arbeitspakets „Arzt als Kommunikator“ des Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalogs Medizin (NKLM); Mitglied des Netzwerk Lehre der MHH; Mitglied des Zulassungs-

ausschuss für den Masterstudiengang Bevölkerungsmedizin und Gesundheitswesen (Public Health) der MHH.

Ernst, Gundula (Dr.): Mitglied des Vorstands des ModuS-Projekts (Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien).

Lingner, Heidrun (Dr., MPH): Mitglied des Netzwerk Lehre der MHH; Mitglied des Promotionsausschusses zur Erlangung des Titels Dr. PH der MHH.

### **Patente**

Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Ernst, Gundula (Dr.), Staab, Doris, Thyen, Ute (Prof. Dr.): Die ModuS-Schulungen wurden als Marke beim Deutschen Patent- und Markenamt angemeldet.

## Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Siegfried Geyer

Tel.: 0511/532-5579 • E-Mail: [geyer.siegfried@mh-hannover.de](mailto:geyer.siegfried@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/med\\_soziologie.html](http://www.mh-hannover.de/med_soziologie.html)

■ Keywords: Soziale Ungleichheit von Gesundheit und Krankheit, Morbiditätskompression, soziale Faktoren und Krankheit, Evaluation

### Forschungsprofil

Das zentrale Forschungsthema der Medizinischen Soziologie an der MHH ist die Rolle sozialer Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten. Der zur Medizinischen Soziologie gehörende Forschungsverbund Familiengesundheit führt Evaluationsstudien zur Effektivität von Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen durch.

Im Rahmen der Untersuchungen zu sozialen Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten werden die Auswirkungen sozialstruktureller Merkmale auf chronische Krankheiten untersucht. Als Datengrundlagen dienen sowohl Befragungsdaten als auch die Daten gesetzlicher Krankenversicherungen. Die bisher publizierten Studien beziehen sich vorwiegend auf Herzinfarkt, Diabetes Typ 2 sowie auf maligne Erkrankungen. Parallel wurde vergleichend die Rolle unterschiedlicher Aspekte der Sozialstruktur betrachtet, insbesondere die spezifischen Effekte von Qualifikation, der materiellen Lage sowie der beruflichen Position.

Aus den Studien zu gesundheitlichen Ungleichheiten entstand ab 2013 der Forschungsschwerpunkt Morbiditätskompression. Es geht dabei um die Frage, wie sich im Kontext steigender Lebenserwartung das Morbiditätsspektrum entwickelt. Diese Untersuchungen erfordern eine langzeitliche Perspektive über mehrere Jahrzehnte sowie große Fallzahlen, deshalb werden sie vorwiegend mit Krankenversicherungsdaten durchgeführt.

Neben Untersuchungen mit großen Datensätzen wurden und werden Studien mit klinischen Stichproben durchgeführt. Die bisherigen Untersuchungen entstanden in Kooperation mit Kliniken der MHH und mit anderen Einrichtungen, insbesondere mit dem Klinikum Oststadt, der Frauenklinik der Henriettenstiftung und mit der Pädiatrischen Kardiologie des Universitätsklinikums Göttingen.

Abgeschlossen wurden Projekte zur Rolle sozialer Faktoren beim Verlauf des Mammakarzinoms (2002 bis 2014), Untersuchungen zum Langzeitverlauf angeborener Herzfehler sowie zum Bewältigungsverhalten von Eltern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern.

Im Rahmen des „Forschungsverbundes Familiengesundheit“ werden Evaluationsstudien in mutterspezifischen Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt. Den Schwerpunkt in den ersten Jahren bildeten Evaluationen der Struktur-, Prozess- und insbesondere der Ergebnisqualität der Einrichtungen. In den Jahren 2011 und 2012 wurden erstmals Evaluationen auf der Basis von Inanspruchnahmeparametern durchgeführt. Grundlage waren Daten der AOK Niedersachsen.

Parallel zu den inhaltlichen Themen werden Forschungsmethoden entwickelt, wenn sie in einem Projekt benötigt werden, aber nicht vorliegen oder noch nicht ausgereift sind. Dies bezieht sich auf kognitive Verfahren zur Testung von Instrumenten, auf die Entwicklung von Fragebögen sowie auf die Weiterentwicklung bereits existierender, aber nicht vollständig einsatzbereiter Methoden.

Die Medizinische Soziologie ist über forschungsbezogene Kooperationen international vernetzt, insbesondere mit dem Center for Health Equity Studies (CHESS, Stockholm), dem Oslo University College, der Fakultät für Soziologie der Universität Pamplona, der Medizinischen Fakultät der Universität Catanzaro, der Abteilung für Gesundheitsforschung der Universität Bern sowie mit der University of Massachusetts in Boston.

## Forschungsprojekte

### Morbiditätskompression und ihre Alternativen: Morbiditätsentwicklung bei chronischer Erkrankung und Multimorbidität

#### Ausgangslage

In den entwickelten Ländern nahm die Lebenserwartung den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zu. In Deutschland stieg das durchschnittliche Sterbealter zwischen 1988 und 2012 bei Frauen von 78,8 auf 82,7 Jahre und bei Männern von 71,9 auf 77,7 Jahre, und bereits heute gibt es Höchstaltrige, die sich guter Gesundheit erfreuen. Daraus ergeben sich Fragen nach der Länge der Lebensarbeitszeit, nach der Struktur der medizinischen Versorgung sowie nach der Ausgestaltung von Präventionsmaßnahmen.

Eine mögliche Antwort auf die Entwicklung der Morbidität gab James Fries, der 1980 seine These der Morbiditätskompression formulierte: Der Beginn von Gebrechlichkeit sowie die Erstmanifestation von chronischer Krankheit und Multimorbidität wird sich in höhere Altersphasen verschieben, und die Zeitdauer zwischen dem Eintritt von Behinderung oder Krankheit und dem Tod wird sich verkürzen. Wenn die Lebenserwartung und der Eintritt von Krankheit und Behinderung sich parallel in höhere Altersgruppen verschieben, liegt relative Kompression vor, wenn der Eintritt von Morbidität sich stärker nach oben verschiebt als die Lebenserwartung, liegt absolute Kompression vor (Abbildung 1).

#### Abb. 1: Fries' These der Morbiditätskompression

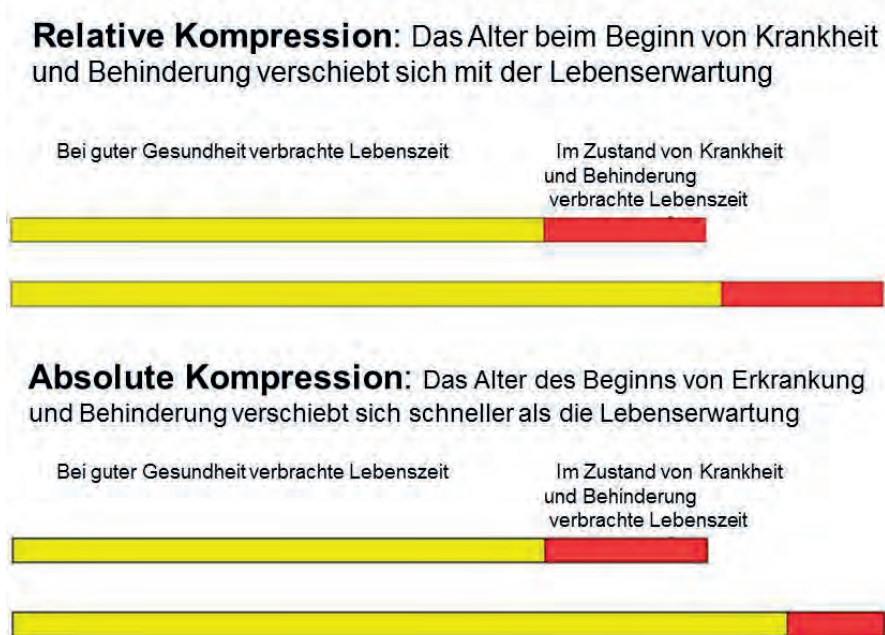
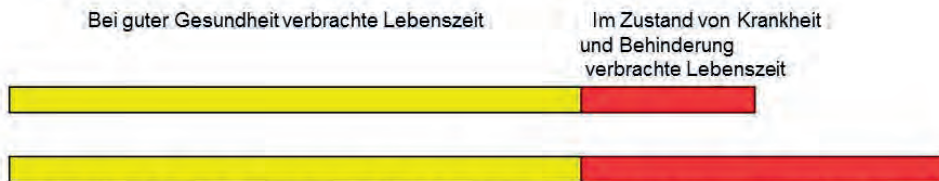


Abb. 1:

Eine Verlängerung der Lebenserwartung muss jedoch nicht notwendigerweise mit einer Verkürzung von Krankheits- und Invaliditätsperioden verbunden sein. Gruenberg formulierte bereits 1977 eine pessimistische Gegenposition mit seiner These des Failure of Success. Demnach verlängern sich die Lebenszeiten in hohem Maße durch Verbesserungen der Medizin, jedoch ohne Heilungschancen mit längeren Zeitperioden mit chronischen Leiden. Das Endergebnis wäre eine Verlängerung von Zeiten, die Menschen im Zustand von Krankheit und Invalidität verbringen (Abbildung 2).

## Abb. 2: Gruenberg: Morbiditätsexpansion

**Die Länge der Lebenszeit, die im Zustand von Krankheit und Behinderung verbracht wird, steigt an.  
Eine höhere Lebenserwartung wird mit längeren Perioden krankheitsbedingten Leidens einher gehen.**



Gründe sind Nebeneffekte des medizinischen Fortschritts: Patienten, die in der Vergangenheit starben, überleben, aber um den Preis einer niedrigeren Lebensqualität und längerer Zeiten, die im Zustand chronischer Krankheit verbracht werden

Abb. 2:

Manton entwickelte bereits 1982 ein etwas optimistischeres Szenario, das vor dem Hintergrund der Verbesserung medizinischer Behandlungsmethoden von einem dynamischen Equilibrium ausging. Demnach sollten Menschen bei höherer Lebenserwartung zwar länger krank sein, die Erkrankungen verlaufen jedoch weniger schwer und sind mit geringeren Ausprägungen von Invalidität verbunden.

Die bislang vorliegenden Studien lassen eine abschließende Beurteilung noch nicht zu, weil die vorliegenden Studien mit ausgewählten Stichproben durchgeführt wurden, weil die Befunde nur unvollständige Schlüsse zulassen, aber auch, weil der Beobachtungszeitraum nicht lang genug ist. Zudem ist die internationale Literatur in ihren Befunden nicht einheitlich.

### Fragestellungen

Im Forschungsprojekt wird anhand ausgewählter Erkrankungen untersucht, ob Morbiditätskompression stattgefunden hat, oder ob eher eine der beiden beschriebenen Alternativen zutrifft. In der ersten Phase des Projekts werden Herzinfarkt, Schlaganfall, Diabetes Typ 2 sowie Multimorbidität betrachtet, und eine Ausweitung auf weitere Erkrankungen ist vorgesehen. Das Projekt ist um die folgenden Fragestellungen zentriert:

- Erstmals soll anhand von unterschiedlichen Erkrankungen unter Verwendung von Daten zweier gesetzlicher Krankenversicherungen untersucht werden, wie sich die Morbiditäten vor dem Hintergrund einer steigenden Lebenserwartung entwickeln.
- Das veränderte Morbiditätsgeschehen über die Zeit wird nach Merkmalen der sozialen Lage untersucht. Damit können soziale Unterschiede in der Morbiditätsentwicklung aufgedeckt werden, also ob nur bestimmte Teile der Bevölkerung von einer Morbiditätskompression profitieren, oder ob die Gesamtbevölkerung erreicht wird.
- Aus den Ergebnissen des Projekts wird es möglich, Schlüsse zur künftigen Entwicklung der medizinischen Versorgung zu ziehen und zwischen der Fortschreibung des derzeitigen Anstiegs des Versorgungsaufwands, einer pessimistischen Variante mit überproportionalem Zuwachs und einer optimistischen mit stagnierendem oder geringerem Anstieg zu entscheiden.



### Datenbasis

Die Hauptgrundlage des Projekts bilden die pseudonymisierten Daten der AOK Niedersachsen aus den Jahren 2005 bis 2013. Sie umfassen pro Jahr >2 Mill. Versicherte oberhalb des 17. Lebensjahrs. Diese Datengrundlage wurde in einem früheren Projekt auf Verwendbarkeit überprüft, Datenprobleme wurden aufgedeckt, und es wurden Analyseroutinen entwickelt, die nun erneut zum Einsatz kommen. Zum Vergleich werden die Daten der AOK Mettmann (Düsseldorfer Land) aus den Jahren 1987 bis 1996 verwendet. Die Datengrundlage wurde in einem früheren Projekt zu sozialen Ungleichverteilungen von Krankheiten bereits genutzt; mit insgesamt ca. 400.000 Versicherten ist diese Basis zwar kleiner als der Datensatz der AOK Niedersachsen, aber noch immer groß genug, um die vorgesehenen Analysen durchführen zu können. Neben den soziodemografischen Daten der Versicherten werden Krankenhausaufenthalte, Medikamentendaten, ambulante Behandlungen und Arbeitsunfähigkeitszeiten einbezogen.

Die Analyse von Sekundärdaten ist in der Versorgungsforschung ein dynamisches und neues Feld, das sich durch Fortschritte der Rechnertechnologie schnell entwickelt. Das Projekt leistet neben der Bearbeitung der inhaltlichen Fragestellungen auch Beiträge zur Entwicklung der Arbeit mit Routinedaten. Durch Vernetzungen an andere Standorte können bereits entwickelte Lösungen übernommen werden.

### Bisherige Arbeiten

Da die Sozialstrukturen der beiden verglichenen Krankenversicherungen nicht identisch sind, müssen nach sozialer Lage stratifizierte Analysen durchgeführt werden. Dazu müssen geeignete Indikatoren gefunden und auf ihre Verwendbarkeit geprüft werden. So wurde am Beispiel von Diabetes Typ 2 untersucht, ob mitversicherte Familienangehörige die gleichen Risiken von Diabetes aufweisen wie die Hauptversicherten. Es zeigte sich, dass es sowohl bei Haupt- als auch bei Mitversicherten soziale Unterschiede im Diabetesrisiko gab, d.h., je niedriger die soziale Position, desto höher das Risiko. Unerwartet war jedoch, dass die Risiken bei Mitversicherten durchweg höher ausfielen als bei den Hauptversicherten, und dies trifft sowohl auf Frauen als auch auf mitversicherte Männer zu.

Ausgehend von der Definition der Multimorbidität der WHO werden Umsetzungen in Diagnosen und Inanspruchnahmepattern geprüft. Dabei muss in Rechnung gestellt werden, dass die Anzahl gegebener Diagnosen über die Jahre ansteigt, ohne dass dies mit einer „wahren“ Zunahme der Morbidität einher gehen muss.

Derzeit werden Analysen zum Herzinfarkt durchgeführt, und nach den ersten vorliegenden Ergebnissen stieg das Durchschnittsalter beim Ausbruch eines Herzinfarkts in den 1980er und 1990er Jahren deutlich an, in den Jahren nach 2005 waren die Zunahmen im Manifestationsalter jedoch wesentlich geringer, während die Lebenserwartung weiter stieg.

Die ersten gesicherten Ergebnisse zur Morbiditätskompression im Hinblick auf Herzinfarkt, Diabetes Typ 2 und Multimorbidität werden in der ersten Hälfte des Jahres 2015 vorliegen.

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jaunzeme, Jelena (Dipl.-Sozialwiss.); Muschik, Denise (Mag.rer.nat.; Psychologin); Tetzlaff, Juliane (M.Sc.Demogr.); Lingner, Heidrun (Dr.); externe: Peter, Jürgen (Dr.), AOK Niedersachsen; Eberhard, Sveja, (Dr.), AOK Niedersachsen; Kuhlmann, Kristina (MPH), AOK Niedersachsen; Ihle, Peter (Dr.) Universität Köln; Schubert, Ingrid (Dr.), Universität Köln; Förderung: AOK Niedersachsen

## Weitere Forschungsprojekte

### Forschungsverbund Familiengesundheit

■ Projektleitung: Otto, Friederike (Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Träger der Mutter-/Vater-Kind-Einrichtungen (25 Kliniken); Förderung: Träger der Mutter-/Vater-Kind-Einrichtungen (25 Kliniken)

### **Kompression der Morbidität und ihre Alternativen am Anwendungsfall Diabetes**

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried Prof. Dr.; Kooperationspartner: Muschik, Denise, Mag. Psych.; Förderung: Stipendienprogramm GESA

### **Krankheitsbewältigung und soziale Belastungen beim Verlauf von Brustkrebs**

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried Prof. Dr.; Kooperationspartner: Noeres, Dorothee (Dr.); Prof. Dr. Dr. Mechthild Neises, Abteilung Psychosomatik der MHH; Frauenklinik der MHH; Frauenklinik der Henriettenstiftung; Krankenhaus Nordstadt (Hannover); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft; DFG (die ersten drei Jahre)

### **Sozialer Ungleichheit bei der Inanspruchnahme von Psychotherapie? Analysen mit GKV-Daten**

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried Prof. Dr.; Kooperationspartner: Jaunzeme, Jelena (Dipl.-Sozialwiss.); Förderung: AOK Niedersachsen; LOM der Abteilung

### **Wie gehen Eltern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern mit der Krankheit ihrer Kinder um?**

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried Prof. Dr.; Kooperationspartner: Knöchelmann, Anja (Soziologie, M.A.); Abteilung Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin der MHH

### **Belastungen und Gesundheitsstörungen von Vätern in Erziehungsverantwortung - Welchen Beitrag leisten stationäre Vorsorge- und Rehabilitationsmaßnahmen für Väter und ihre Kinder zur Verbesserung der Gesundheit der teilnehmenden Väter**

■ Projektleitung: Otto, Friederike (Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Barre, Felix (Dipl.-Sportwiss.); Träger der Mutter-/Vater-Kind-Einrichtungen (25 Kliniken); Förderung: Träger der Mutter-/Vater-Kind-Einrichtungen (25 Kliniken)

### **Studie zum Behandlungsbedarf von Kindern in Mutter-/Vater-Kind-Kliniken**

■ Projektleitung: Otto, Friederike (Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Träger der Mutter-/Vater-Kind-Einrichtungen (25 Kliniken); Förderung: Träger der Mutter-/Vater-Kind-Einrichtungen (25 Kliniken)

#### **Originalpublikationen**

Barre F, Otto F. Adipositasbehandlung und Sportverhalten nach einer Mutter-Kind-Maßnahme. *Praxis Klin Verh Rehab* 2014;93 -Jg.27(1):80-91

Geyer S. Die Morbiditätskompressionsthese und ihre Alternativen. *Gesundheitswesen* 2014;DOI: 10.1055/s-0034-1387781

Geyer S, Jaunzeme J, Hillemanns P. Cervical cancer screening in Germany: group-specific participation rates in the state of Niedersachsen (Lower Saxony). A study with health insurance data. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(3):623-629

Geyer S, Spreckelsen O, von dem Knesebeck O. Wealth, income, and health before and after retirement. *J Epidemiol Community Health* 2014;68(11):1080-1087

Jaunzeme J, Otto F, Geyer S. Gesünder nach der Kur? Analyse von GKV-Daten mit Vorher-Nachher-Vergleich für Teilnehmerinnen einer Mutter-Kind-Maßnahme und Mütter ohne Kurbewilligung. *Praxis Klin Verh Rehab* 2014;93 -Jg.27(1):41-49

Noeres D, Otto F. Mütter mit chronischen Rückenschmerzen: Nachhaltigkeit der Behandlung in Mutter-Kind-Kliniken. *Praxis Klin Verh Rehab* 2014;93 -Jg.27(1):65-79

Otto F. Veränderung des Patientenprofils in Mutter-Kind-Kliniken 2000-2011. *Praxis Klin Verh Rehab* 2014;93 -Jg.27(1):92-102

Sperlich S. Gesundheitliche Risiken in unterschiedlichen Lebenslagen von Müttern: Analysen auf der Basis einer Bevölkerungsstudie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2014;57(12):1411-1423

Sperlich S. Gratifikationskrisen in der Haus- und Familienarbeit - Gibt es Unterschiede zwischen ost- und westdeutschen Müttern? *Praxis Klin Verh Rehab* 2014;93 -Jg.27(1):21-39

Sperlich S, Maina MN. Are single mothers' higher smoking rates mediated by dysfunctional coping styles? *BMC Womens Health* 2014;14:124-6874-14-124

Trachte F, Sperlich S, Geyer S. Kompression oder Expansion der Morbidität?: Entwicklung der Gesundheit in der älteren Bevölkerung. *Z Gerontol Geriatr* 2014;DOI: 10.1007/s00391-014-0644-7

#### **Buchbeiträge, Monografien**

Geyer S, Abel T. Sozialwissenschaftliche Methoden der Datenerhebung. In: Egger M, Razum O [Hrsg.]: *Public Health: Sozial- und Präventivmedizin kompakt. 2., aktualisierte Aufl.* Berlin [u.a.]: De Gruyter, 2014. S. 84-92 (De Gruyter Studium)

Geyer S, Jaunzeme J. Möglichkeiten und Grenzen von Befragungsdaten und Daten gesetzlicher Krankenversicherung. In: Swart E [Hrsg.]: *Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch*

Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 2., voll. überarb. und erw. Aufl. Bern: Huber, 2014. S. 223-232

Jaunzeme J, Marx Y, Swart E, Geyer S. Gesundheitsbefragungen und Aggregatdaten. In: Swart E [Hrsg.]: Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 2., voll. überarb. und erw. Aufl. Bern: Huber, 2014. S. 214-222

### Herausgeberschaften

Otto F [Hrsg.]: Klinische Aspekte und Behandlungsmaßnahmen für Mütter und Kinder. Lengerich: Pabst, 2014. 115 S.: graph. Darst. (Praxis klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation; 93)

### Abstracts

2014 wurden 10 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Noeres, Dorothee (Dr. rer. biol. hum.): Bewältigung von Brustkrebs am Beispiel des Erwerbs krankheitsrelevanten Wissens und der Rückkehr zur Erwerbsarbeit.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Geyer, Siegfried (Prof. Dr.): Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie (DGMS e.V.); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats des „Centro di Ricerca Interdipartimentale sui Sistemi Sanitari e le Politiche di Welfare“ der Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro/ Italien; Mitglied des Editorial Board der Zeitschrift „Social Theory and Health“; Gutachter für deutsche und internationale wissenschaftliche Fachzeitschriften; Gutachter der Agence Nationale de Recherche (Frankreich).

Noeres, Dorothee (Dr.): Gutachtertätigkeit für die Dutch Cancer Society; Gutachtertätigkeit für Breast Cancer Research and Treatment; Gutachtertätigkeit für Saudi Medical Journal.

Jaunzeme, Jelena (Dipl.-Sozialwiss.); Muschik, Denise (Mag. rer.nat., Psych.); Geyer, Siegfried (Prof. Dr.): Organisation und Ausrichtung des Methodenworkshops 2014 der Arbeitsgruppe Sekundärdatenanalyse.

## Institut für Biometrie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Armin Koch

Tel.: 0511/532-4419 • E-Mail: [koch.armin@mh-hannover.de](mailto:koch.armin@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/Biometrie.html](http://www.mh-hannover.de/Biometrie.html)

■ Keywords: Biometrie, klinische Studien

## Forschungsprofil

Das Institut für Biometrie deckt alle Bereiche der biometrischen Begleitung von Planung, Durchführung, Auswertung, Interpretation und Publikation von wissenschaftlichen Arbeiten in der Medizin ab. Durch die biometrische Betreuung von rund 150 Doktorarbeiten und wissenschaftlichen Projekten der Studenten und Forscher der Hochschule leistet das Institut einen Beitrag dazu, dass Forschungsprojekte mit geeigneten statistischen Modellen bearbeitet und methodisch korrekt publiziert werden. Dabei führt die Auswahl geeigneter statistischer Verfahren und die Arbeit an optimalen Versuchsdesigns häufig zu eigenständigen wissenschaftlichen Fragestellungen in der Biometrie. Arbeitsschwerpunkt des Instituts ist die Methodik klinischer Studien: Im Rahmen der translationalen Forschungsschwerpunkte der Hochschule, in Zusammenarbeit mit dem klinischen Studienzentrum HCTC und dem integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantationsmedizin (IFB-Tx) unterstützt das Institut die Protokollentwicklung für alle Arten von klinischen und klinisch-epidemiologischen Studien. Das Institut für Biometrie betreut eine Reihe von randomisierten klinischen Studien, die im Rahmen von hochkompetitiven Ausschreibungen von DFG, BMBF und der EU eine Förderung gewinnen konnten, in Planung, Durchführung und Auswertung. Erste Studienprojekte konnten erfolgreich abgeschlossen werden. Obgleich die Medizinische Hochschule eines der größten Transplantationszentren ist, ist die Anzahl der für Fragen der Therapieforschung zur Verfügung stehenden Patienten aus Sicht der Statistik klein. Das Institut für Biometrie ist Partner im EU-Projekt ASTERIX und befasst sich im Rahmen dieses Projektes mit Methoden für klinische Studien bei seltenen Erkrankungen. Das Ziel des Projektes besteht unter anderem darin, auch bei kleinen Fallzahlen optimale Versuchsplanung umzusetzen und die allgemeingültigen Methoden zum Erkenntnisgewinn anzupassen und kritisch bezüglich ihrer Anwendbarkeit zu hinterfragen. Die methodischen Besonderheiten von Diagnosestudien und die kritische Bewertung von Methoden zur Entscheidungsfindung auf der Basis von Meta-Analysen und Subgruppenanalysen von randomisierten klinischen Studien, sind weitere thematische Schwerpunkte der methodischen Arbeit des Instituts. Das Institut beteiligt sich mit Vorträgen zu biometrischen Themen an der durch das Institut für klinische Pharmakologie organisierten Lehre für Studienassistenten, Prüfarzte, und Studienleiter, entwickelt aber auch ein Lehrangebot mit Kursen zur Forschungsmethodik aus Sicht der Biometrie für andere Bereiche der Medizinischen Hochschule, wie z.B. die MTA-Schulen, den Masterstudiengang Medizininformatik des Peter L. Reichertz Instituts in Braunschweig und den Masterstudiengang Physio-/Ergotherapie des Instituts für Rehabilitationsmedizin der MHH.

## Weitere Forschungsprojekte

### „Dobutamine for NEOnatal CIRculatory failure defined by novel biomarkers (NEO-CIRC)“: Biometrie und Datenmanagement

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Ziert, Yvonne (MPH, Dipl. Soz. wiss.), Biertz, Frank; Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof.), MHH, Perinatal Neuroepidemiology; Rabe, Heike (PD Dr.), Lead for Research, Brighton and Sussex University Hospitals NHS Trust, GB; Förderung: FP7/EU

**OPTIMMUN: Development of a new immune monitoring-panel including virus-specific T cells (Tvis), cytokines and donor specific antibodies (DAS) for future OPTimization and individualization of IMMUnosuppression after paediatric kidney transplantation**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.); Kooperationspartner: Pape, Lars (Prof. Dr.); Ahlenstiel, Thuriid (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: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.), Biertz, Frank; Kooperationspartner: Krauss, Joachim (Prof. Dr.); Hong, Bujung (Dr.); Hermann, Elvis J. (Dr.); Nakamura, Makoto (PD Dr.), MHH, Klinik für Neurochirurgie; Förderung: -

**A phase II study to evaluate the immunogenicity, safety and tolerability of a seasonal influenza vaccine including H1N1 in immunocompromised adults who have undergone solid organ transplantation and in age-matched healthy volunteers (Fluad TX): Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Wursthorn, Karsten (Dr.); Manns, Michael (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: IFB-Tx

**ASCUNET: Einfluss systemischer Manifestationen und Komorbiditäten auf den klinischen Zustand und Verlauf bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) Teilprojekt 1 des Verbundes COSYCONET: Biometrie und Datenmanagement**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Karch, Annika (Dipl.-Stat.), Biertz, Frank, Adaskina, Nina (BA Med. Dok.), Fischer, Ronald (Dipl.-Ing. (FH), Vogel, Charlotte (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), MHH, Pneumologie; Vogelmeier, Claus (Prof.), Universität Marburg für das Kompetenznetz ASCUNET; Förderung: BMBF

**Effects of Exercise and Cognitive Behavioural Therapy on Pain Perception and Related Biomediators in Fibromyalgia (A Pilot Study): Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Rehabilitationsmedizin

**CIARA: Randomized, Multi-centre, Phase II Trial to compare the Event-Free Survival of Clofarabine/ Ara-C (CIARA) of FLAMSA Treatment in Patients with High Risk AML or Advanced MDS scheduled for Allogeneic Stem Cell Transplantation: Biometrische Betreuung**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Ganser, Arnold (Prof. Dr.); Beutel, Gernot (Dr.), MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Förderung: IFB-Tx

**Compliance von Kindern und Jugendlichen mit Cystischer Fibrose bezüglich unterschiedlicher Feuchtinhalationen: Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Junge, Sibylle (Dr.), MHH, Klinik für Pädiatrische Pneumologie

**Endothelial function and microinflammation are positively affected by local anti-infective periodontal therapy in children and adults suffering from gingivitis or periodontitis after renal transplantation: Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Kayser, Daniel (Dr.),

Eberhard, Jörg (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Klinik für Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: IFB-Tx

**Randomisierte multizentrische Doppelblindungsstudie der Phase III bei Patienten nach Nierentransplantation mit einer akuten zellulären Rejektion im Nierentransplantat nach Banff-Kriterien (Grad IA/IB) oder Banff Borderline Rejektion mit simultanem Kreatininanstieg (< 20% über Baseline Kreatinin) und histologischem Nachweis eines Infiltrates mit CD20-positiven Lymphozyten zum Nachweis der Überlegenheit einer Therapie mit Steroidboli plus Rituximab/MabThera im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Steroidboli bezüglich der Nierenfunktion nach einem Jahr: Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.), Wenzel, Daniela (M.Sc. Math. bis Febr. 2013); 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: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr.), MHH, Nephrologie; Förderung: DFG

**NEOBRAIN: Neonatal Estimation Of Brain Risk And Identification of Neuroprotectants (NEOBRAIN): Entwicklung electronic data capturing-System, Datamanagement**

■ Projektleitung: Biertz, Frank; Kooperationspartner: Dammann, Olaf (Prof. Dr.), MHH, Perinatale Infektionsepidemiologie

**Betreuung zweier EKG-Aufnahmesysteme in der Kardiologie der MHH durch a) Anpassung der bestehenden Software (z.B. Umstellung des Datenformats von SCP Version 1.3 auf 2.2), b) Beratung und Support bei Problemen (z.B. Einrichten/ Konfigurieren eines Ersatzrechners) und c) wöchentliches Backup der aufgenommenen Daten sowie Kontrolle der Log-Dateien**

■ Projektleitung: Fischer, Ronald (Dipl.-Ing. (FH) ); Kooperationspartner: Lippolt, Peter (Dr.), MHH, Kardiologie

**Beratung und Umsetzung eines Wellenerkennungs-Algorithmus für variable Anzahlen von EKG-Kanälen und unterschiedlichen Daten - Qualitäten im Rahmen von klinischen Medikamentenstudien**

■ Projektleitung: Fischer, Ronald (Dipl.-Ing. (FH) ); Kooperationspartner: Khawaya, A. (Dr.), Biosigna-Institut München; Förderung: Khawaya, A. (Dr.), Biosigna-Institut München

**Prohearing Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial on ACEMg mediated hearing preservation in cochlear implant patients receiving different electrode lengths: Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Scheper, Verena (Dr.); Lenarz, Thomas (Prof. Dr.), MHH, HNO-Klinik; Förderung: FP7 / EU

**Knie-REHA: Effektivität rehabilitativer Therapieverfahren nach primärer Knie TEP-Implantation - Eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, 4-armige Studie (Knie-REHA): Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Schwarzer, Thomas, Orthopädie der Klinik Niedersachsen, Windhagen, Henning (Prof. Dr.), MHH, Orthopädische Klinik im Annastift

**BE-RELACS: Biomarkers Explaining Induction of Alloimmunit and RElevance of ACute Rejections - A randomized, open label, single centre, biomarker trial (Be-RELACS): Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Blume, Cornelia (PD); Haller, Hermann (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Nephrologie; Förderung: Klinik für Nephrologie

**PALEXIA: Prospektive, aktiv-kontrollierte, randomisierte, multizentrische, Beobachter-blinde Phase IV Therapiestudie zum Vergleich Tapentadol (Palexia®) und Oxycodon/Naloxon (Targin®) oral zur post-operativen Schmerztherapie nach unfallchirurgischen Eingriffen hinsichtlich Qualität der Analgesie und Inzidenz von Opiat-bedingten Nebenwirkungen (PALEXIA): Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Haeseler, Gertrud (Prof. Dr.), Katholisches Klinikum Ruhrgebiet Nord GmbH, Kliniken für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie; Förderung: KKRN Katholisches Klinikum Ruhrgebiet Nord GmbH

**EPAZ: A randomized phase II trial comparing pazopanib with doxorubicin as first line treatment in elderly patients with metastatic or advanced soft tissue sarcoma (EPAZ): Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Grünwald, Viktor (PD), MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

**DIGIT-HF: Prospektive randomisierte Studie zum Vergleich einer Digitoxin basierten Behandlung bei Patienten mit KHK und chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III/IV oder Vorhofflimmern zum Nachweis der Verbesserung der Endothelfunktion und der Inflammation**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Ziert, Yvonne (MPH Dipl. Soz. wiss.), Aguirre Dávila, Lukas (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Bavendiek, Udo (PD Dr.), Bauersachs, Johann (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Kardiologie und Angiologie; Förderung: BMBF

**Transition von Jugendlichen: Transition von Jugendlichen nach Nierentransplantation in die nephrologische Erwachsenenbetreuung - Analyse der Versorgungssituation und prospektive Untersuchung eines neuen Transitionsmodells unter Einsatz von zeitgemäßer Telemedizin über Smartphones**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Vogel, Charlotte (Dipl.-Math.); Großhennig, Anika (Dr.); Kooperationspartner: Pape, Lars (Prof. Dr.); MHH, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: KfH

**TENS-Studie: Analgesie von schmerzhaften Nachwehen mittels TENS vs. Placebo-TENS - eine monozentrische, randomisierte, prospektive, placebokontrollierte, doppelblinde Studie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Ernst, Stefanie (B. Sc. Stat. bis Sept. 2014), Großhennig, Anika (Dr.), Adaskina, Nina (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Geers, Alina, Henriettenstiftung Hannover Frauenklinik

**HIDIT-II: A multicenter randomized doubleblind study comparing the efficacy of pegylated interferon-alfa-2a plus placebo vs. pegylated interferon-alfa-2a plus tenofovir for the treatment of chronic delta hepatitis - The Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial II**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Ernst, Stefanie (B. Sc. Stat. bis Sept. 2014), Gonnermann, Andrea (M.Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Hardtke, Svenja (Dr.), MHH Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: Hep-Net

**ASTERIX: Advances in Small Trials dEsign for Regulatory Innovation and eXcellence**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.), Ernst, Stefanie (B. Sc. Stat. bis Sept. 2014), Aguirre Dávila, Lukas (Dipl.-Math.), Spineli, Loukia Maria (Dr.); Kooperationspartner: Roes, Kit (Prof.), University Medical Center Utrecht; Posch, Martin (Univ.-Prof. Dr.), Medizinische Universität Wien; Förderung: FP7 / EU

**MiR-MuSc: Extracellular microRNAs to improve diagnostic and prognostic evaluation of Multiple Sclerosis**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr.), MHH Institute of Molecular and Translational Therapeutic Strategies (IMTTS); Förderung: Grant for Multiple Sclerosis

Innovation (GMSI)

**AOK: Evaluation der Effekte einer Präventionsmaßnahme zur Rückengesundheit: Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Gonnermann, Andrea (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Haufe, Sven (Dr.) MHH, Institut für Sportmedizin; Förderung: AOK

**CDAD: Multizentrische, prospektive Kohortenstudie zu Mikrobiota definierten und klinischen Prädiktionsfaktoren für eine Clostridium difficile-assoziierte Erkrankung (CDAD) in Risikokollektiven**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Budde, Eva (M. Sc. Biostat.); Großhennig, Anika (Dr.); Lê, Minh Tuyêt (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Bachmann, Oliver (PD Dr.); Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), MHH Klinik für Gastroenterologie; Förderung: DZIF, Institut für Biometrie

**LungTxComp: Opportunities for life in paediatric lung transplant recipients**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Lê, Minh Tuyêt (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Hartmann, Carolin (Dr.), MHH Päd. Pneumologie; Förderung: IFB-Tx

**Rebirth active women: Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Budde, Eva (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Haverich, Axel (Prof. Dr.), MHH Institut für Sportmedizin

**PARTICLES: Experimental exposure to air pollutants and sympathetic nerve activity in human subjects: Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Heusser, Karsten (PD Dr.); Tank, Jens (Prof. Dr.); Jordan, Jens (Prof. Dr.), MHH Institut für klinische Pharmakologie; Förderung: -

**ABACOPD: Randomized double blind placebo-controlled study to demonstrate that antibiotics are not needed in moderate acute exacerbations of COPD**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Gonnermann, Andrea (M. Sc. Biostat.); Flor, Tatjana (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Rohde, Gernot (Prof. Dr.), CAPNETZ; Welte, Tobias (Prof. Dr.), MHH Klinik für Pneumologie; Förderung: BMBF

**Serumproteinexpression: Untersuchung von Veränderungen der Serum-Proteinexpression neurotropher Wachstumsfaktoren durch standardisiertes Ausdauertraining bei abstinenter alkoholabhängigen Patienten**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Heberlein, Anette (PD Dr.), MHH Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

**PHAIRPLAY: Nutzevaluation Pharmazeutischer Betreuung von "Patienten mit Akutem Koronarsyndrom - Apotheker auf der Chest Pain Unit" Pharmakologische Betreuung von Patienten in der Klinik für Kardiologie und Angiologie Patienten mit ACS-Vorfall Rehospitalisierungsrate**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); Großhennig, Anika (Dr.); Flor, Tatjana (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Fodor, Jan Nicolas; Alz, Heike (Dr.); Schäfer, Andreas (Prof. Dr.), MHH Zentralapotheke

**IVIST01: A monocentre, prospective, randomized, open-labeled study to steer immunosuppressive and antiviral therapy by measurement of virus- (CMV, ADV, HSV) specific T cells in addition to determination of trough levels of immunosuppressants in pediatric kidney allograft recipients**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Großhennig, Anika (Dr.); Adaskina, Nina (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Pape, Lars (Prof. Dr.); Ahlenstiel, Thurid (Dr.), MHH, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: IFB-Tx



**PeriodontitisNTx: Prospektive randomisierte Studie zu Periodontitis bei Nierentransplantierten  
Senkung von Mikroinflammationsmarkern durch chirurgischen Eingriff Kinder und Erwachsene mit  
NierenTx**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.), Flor, Tatjana (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Eberhard, Jörg (Prof. Dr.), Stiesch, Meike ( Prof. Dr.), MHH Zahnärztl. Prothetik, Melk, Anette (Prof. Dr.), MHH Päd. Nierenerkrankungen; Förderung: IFB-Tx

**Hallux-Valgus: Prospektive randomisierte Studie zur Analyse der Wirksamkeit einer präoperativen  
Behandlung des Hallux valgus mittels Hallux Valgus- Orthese**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.), Flunkert, Kathrin (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Stukenborg-Colsman, Christina (Prof. Dr.), Plaaß, Christian (Dr.), Diakoniekrankenhaus Annastift Hannover

**OPTEX: OPTimization of treatment for patients with chronic hepatitis C infected with HCV-genotype 2 or  
3: 12 vs. 24 weeks of Treatment Extension for patients without rapid virological response (OPTEX 2/3)**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Gonnermann, Andrea (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Wedemeyer, Hans Heinrich (Prof. Dr.), Manns, Michael Peter (Prof. Dr.), Cornberg, Markus (Dr.), MHH Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: Hep-Net

**TEMHEAD: A single arm, prospective, open-label multicenter phase II trial of temsirolimus in patients  
with relapsed/recurrent HNSCC**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.), Flunkert, Kathrin (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Grünwald, Viktor (Dr.), Ivanyi, Philipp Dr., MHH Klinik für Hämatologie und Onkologie

**VIBRA1: Prospektive randomisierte Studie: Vibrationstraining in der Mitarbeiterfitness Dt. RV Laatzen**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Stein, Lothar, MHH Institut für Sportmedizin

**VIBRA2: Prospektive randomisierte Studie: Einsatz von Vibrationstraining in der Betriebsfitness bei  
Probanden mit chronischen Rückenbeschwerden**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Stein, Lothar, MHH Institut für Sportmedizin

**Allo-EBT: Prospective study for safety of virus specific T-cell preparations from third party donors for  
treatment of severe viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff, Britta (PD Dr.), MHH Päd. Hämatologie, Eiz-Vesperm Britta (Prof. Dr.), MHH Transfusionsmedizin

**SmyleDCpp65: Prophylactic Vaccination after Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Escalating  
Doses of Donor-derived SMYLE-DC: A Prospective Phase I/IIa Clinical Trial**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Gonnermann, Andrea (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), MHH Regenerative Immuntherapien, Ganser, Arnold (Prof. Dr.), MHH Hämatologie/ Onkologie; Förderung: BMBF

**Insulinsens: A randomized single-blind trial to investigate Hypoxia and Aerobic Exercise Interactions  
in Age-related Metabolic Muscle Dysfunction**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.), Gonnermann, Andrea (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Haufe, Sven (Dr.), Jordan, Jens (Prof. Dr.), MHH Institut für klinische Pharmakologie; Förderung: DFG

**Empatropy - Influences of SGLT2 inhibition on left ventricular mass, function, and lipid content in patients with type 2 diabetes mellitus**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Großhennig, Anika (Dr.), Budde, Eva (M. Sc. Biostat.), Flunkert, Kathrin (BA. Med. Dok.); Kooperationspartner: Engeli, Stefan (PD Dr.), Jordan, Jens (Prof. Dr.), MHH Institut für klinische Pharmakologie; Förderung: Boehringer

**Online-TICS: Online Verhaltenstherapie bei Tourette-Patienten**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Karch, Annika (Dipl.-Stat.), Budde, Eva (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr.), MHH Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Förderung: BMBF

**GF-PAD: Growth factors for angiogenesis for peripheral arterial disease (PAD): the Cochrane Review with GRADE approach**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Framke, Theodor (Dipl.-Stat.), Gonnermann, Andrea (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Hagen, Anja (Dr.), Gorenói, Vitali (Dr. Dr.), MHH Epidemiologie/Sozialmedizin; Förderung: BMBF

**aHCV IV Studie: Interferon-free treatment of acute hepatitis C virus infection with Sofosbuvir and Ribavirin**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Gonnermann, Andrea (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Hardtke, Svenja (Dr.), MHH Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: Hep-Net

**Granulationsgewebe: 1-Jahres Ergebnisse nach regenerativer parodontalchirurgischer Therapie infra-alveolärer Defekte mit Schmelzmatrixproteinen (Emdogain), Vergleich von Schmelzmatrixprotein allein vs. Zusätzlichem Abtragen vom Knochen**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.), Ernst, Stefanie (B. Sc. Stat. bis Sept. 2014), Flunkert, Kathrin (BA Med. Dok.); Kooperationspartner: Staufenhilf, Ingmar (Dr.), MHH Zahnerhaltung/ Parodontologie

**Originalpublikationen**

Ahlenstiel-Grunow T, Koch A, Grosshennig A, Frömke C, Sester M, Sester U, Schröder C, Pape L. A multicenter, randomized, open-labeled study to steer immunosuppressive and antiviral therapy by measurement of virus (CMV, ADV, HSV)-specific T cells in addition to determination of trough levels of immunosuppressants in pediatric kidney allograft recipients (IVIST01-trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:324-6215-15-324

Behrens K, Del Pozo MA, Grosshennig A, Sieberer M, Graef-Callies IT. How much orientation towards the host culture is healthy? Acculturation style as risk enhancement for depressive symptoms in immigrants. *Int J Soc Psychiatry* 2014;DOI: 10.1177/0020764014560356

Bernhardt M, Pflugrad H, Goldbecker A, Barg-Hock H, Knitsch W, Klempnauer J, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K, Tryc AB. Central Nervous System Complications After Liver Transplantation: Common but Mostly Transient Phenomena. *Liver Transpl* 2015;21(2):224-232

Broccoli G, Vaske B, Müller L, Kahmann R, Isenberg J. Grenzen der arthroskopischen Behandlung degenerativer Läsionen des ulnarkarpalen Komplexes in Abhängigkeit der Ulnarvarianz. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2014;46(3):151-162

Calle Serrano B, Grosshennig A, Homs M, Heidrich B, Erhardt A, Deterding K, Jaroszewicz J, Bremer B, Koch A, Cornberg M, Manns MP, Buti M, Wedemeyer H. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat* 2014;21(11):e154-63

Dingemann C, Meyer A, Kircher G, Boemers TM, Vaske B, Till H, Ure BM. Long-term health-related quality of life after complex and/or complicated esophageal atresia in adults and children registered in a German patient support group. *J Pediatr Surg* 2014;49(4):631-638

Dubrowskaja N, Gebauer K, Peters I, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Tezval H, Merseburger AS, Stenzl A, Grünwald V, Kuczyk MA, Serth J. Neurofilament Heavy polypeptide CpG island methylation associates with prognosis of renal cell carcinoma and prediction of antivasculature endothelial growth factor therapy response. *Cancer Med* 2014;3(2):300-309

Eberhard J, Stiesch M, Kerling A, Bara C, Eulert C, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Budde E, Bauersachs J, Kuck M, Haverich A, Melk A, Tegtbur U. Moderate and severe periodontitis are independent risk factors associated with low cardiorespiratory fitness in sedentary non-smoking men aged between 45 and 65 years. *J Clin Periodontol* 2014;41(1):31-37

- Gillmann HJ, Meinders A, Großhennig A, Larmann J, Bünte C, Calmer S, Sahlmann B, Rustum S, Aper T, Lichtiginghagen R, Koch A, Teebken OE, Theilmeier G. Perioperative levels and changes of high-sensitivity troponin T are associated with cardiovascular events in vascular surgery patients. *Crit Care Med* 2014;42(6):1498-1506
- Grünwald V, Keilholz U, Boehm A, Guntinas-Lichius O, Hennemann B, Schmoll HJ, Ivanyi P, Abbas M, Lehmann U, Koch A, Karch A, Zorner A, Gauler TC. TEMHEAD: a single-arm multicentre phase II study of temsirolimus in platin- and cetuximab refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) of the German SCCHN Group (AIO)dagger. *Ann Oncol* 2014;
- Hartmann H, Hawellek N, Wedekin M, Vogel C, Das AM, Balonwu K, Ehrich JH, Haffner D, Pape L. Early kidney transplantation improves neurocognitive outcome in patients with severe congenital chronic kidney disease. *Transpl Int* 2015;28(4):429-436
- Hartwig C, Munder A, Glage S, Wedekind D, Schenk H, Seifert R, Neumann D. The histamine H<sub>2</sub>-receptor (H<sub>2</sub>R) regulates eosinophilic inflammation in ovalbumin-induced experimental allergic asthma in mice. *Eur J Immunol* 2014;DOI: 10.1002/eji.201445179
- Heberlein A, Schuster R, Ziert Y, Opfermann B, Bleich S, Hillemacher T. The implications for the biological and sociodynamic causal explanations of attitudes toward alcohol-dependent patients. *Psychiatry Res* 2014;215(3):766-770
- Hille-Betz U, Vaske B, Henseler H, Soergel P, Kundu S, Makowski L, Schelcher S, Wojcinski S, Hillemanns P. Dermoglandular Rotation Flaps for Breast-Conserving Therapy: Aesthetic Results, Patient Satisfaction, and Morbidity in Comparison to Standard Segmentectomy. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:152451
- Kanzelmeyer NK, Pape L, Chobanyan-Jürgens K, Tsikas D, Hartmann H, Fuchs AJ, Vaske B, Das AM, Haubitz M, Jordan J, Lücke T. L-arginine/NO pathway is altered in children with haemolytic-uraemic syndrome (HUS). *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:203512
- Kottas M, Kuss O, Zapf A. A modified Wald interval for the area under the ROC curve (AUC) in diagnostic case-control studies. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:26
- Kreuzer M, Prüfe J, Bethé D, Vogel C, Großhennig A, Koch A, Oldhafer M, Dierks ML, Albrecht UV, Müther S, Brunkhorst R, Pape L. The TRANSNephro-study examining a new transition model for post-kidney transplant adolescents and an analysis of the present health care: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15(1):505
- Kustikova OS, Stahlhut M, Ha TC, Scherer R, Schambach A, Baum C. Dose response and clonal variability of lentiviral tetracycline-regulated vectors in murine hematopoietic cells. *Exp Hematol* 2014;42(7):505-515.e7
- Lingner H, Ernst S, Großhennig A, Djahangiri N, Scheub D, Wittmann M, Schultz K. Asthma Control and Health related Quality of Life one year after inpatient pulmonary rehabilitation: the ProKAR Study. *J Asthma* 2014;1-27
- Mand P, Roth K, Biertz F, Kersting M, Kruschinski C, Schmiemann G, Hummers-Pradier E. Drug-disease interaction in elderly patients in family practice. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014;52(5):337-345
- Manolis E, Koch A, Deforce D, Vamvakas S. The European Medicines Agency experience with biomarker qualification. *Methods Mol Biol* 2015;1243:255-272
- Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra N, de Baulny H, van Spronsen F, Zeman J, de Laet C, Spiekerkoetter U, Thimm E, Maiorana A, Dionisi-Vici C, Moeslinger D, Brunner-Krainz M, Lotz-Havla A, Cocho de Juan J, Couce Pico M, Santer R, Scholl-Bürgi S, Mandel H, Bliksrud Y, Freisinger P, Aldamiz-Echevarria L, Hochuli M, Gautschi M, Endig J, Jordan J, McKiernan P, Ernst S, Morlot S, Vogel A, Sander J, Das A. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):107
- Mücke J, Klapdor R, Schneider M, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. Isthmocervical labelling and SPECT/CT for optimized sentinel detection in endometrial cancer: Technique, experience and results. *Gynecol Oncol* 2014;134(2):287-292
- Peters I, Dubrowskaja N, Abbas M, Seidel C, Kogosov M, Scherer R, Gebauer K, Merseburger AS, Kuczyk MA, Grünwald V, Serth J. DNA methylation biomarkers predict progression-free and overall survival of metastatic renal cell cancer (mRCC) treated with antiangiogenic therapies. *PLoS One* 2014;9(3):e91440
- Peters I, Dubrowskaja N, Kogosov M, Abbas M, Hennenlotter J, von Klot C, Merseburger AS, Stenzl A, Scherer R, Kuczyk MA, Serth J. Decreased GATA5 mRNA expression associates with CpG island methylation and shortened recurrence-free survival in clear cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2014;14:101-2407-14-101
- Peters I, Dubrowskaja N, Tezval H, Kramer MW, von Klot CA, Hennenlotter J, Stenzl A, Scherer R, Kuczyk MA, Serth J. Decreased mRNA expression of GATA1 and GATA2 is associated with tumor aggressiveness and poor outcome in clear cell renal cell carcinoma. *Target Oncol* 2014;DOI: 10.1007/s11523-014-0335-8
- Peters I, Gebauer K, Dubrowskaja N, Atschekzei F, Kramer MW, Hennenlotter J, Tezval H, Abbas M, Scherer R, Merseburger AS, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J. GATA5 CpG island hypermethylation is an independent predictor for poor clinical outcome in renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2014;31(4):1523-1530
- Ramirez A, Wolfgruber S, Lange C, Kaduszkiewicz H, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Riedel-Heller SG, Luck T, Mösch E, Bickel H, Wiese B, Prokein J, König H, Brettschneider C, Breteiler MM, Maier W, Jessen F, Scherer M. Elevated HbA1c is Associated with Increased Risk of Incident Dementia in Primary Care Patients. *J Alzheimers Dis* 2015;44(4):1203-1212
- Schaumann F, Frömke C, Dijkstra D, Alessandrini F, Windt H, Karg E, Müller M, Winkler C, Braun A, Koch A, Hohfeld J, Behrendt H, Schmid O, Koch W, Schulz H, Krug N. Effects of ultrafine particles on the allergic inflammation in the lung of asthmatics: results of a double-blinded randomized cross-over clinical pilot study. *Part Fibre Toxicol* 2014;11(1):39

Schaumann S, Staufenbiel I, Scherer R, Schilhabel M, Winkel A, Stumpff SN, Eberhard J, Stiesch M. Pyrosequencing of supra- and subgingival biofilms from inflamed peri-implant and periodontal sites. *BMC Oral Health* 2014;14(1):157

Schober T, Framke T, Grosshennig A, Klein C, Kreipe H, Maecker-Kolhoff B. CD30 in pediatric post-transplant lymphoproliferative disease after solid organ transplant: characterization of a new therapeutic target. *Leuk Lymphoma* 2015;56(3):832-833

Schrem H, Platsakis AL, Kaltenborn A, Koch A, Metz C, Barthold M, Krauth C, Amelung V, Braun F, Becker T, Klempnauer J, Reichert B. Value and limitations of the BAR-score for donor allocation in liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2014;399(8):1011-1019

Schröder M, Stüber V, Walenzik E, O'Loughlin PF, Zapf A, Krettek C, Gaulke R. Establishing an optimal trajectory for calcaneotibial K-wire fixation in emergent treatment of unstable ankle fractures. *Technol Health Care* 2015;23(2):215-221

Schroeder C, Heusser K, Zoerner AA, Grosshennig A, Wenzel D, May M, Sweep FC, Mehling H, Luft FC, Tank J, Jordan J. Pacemaker current inhibition in experimental human cardiac sympathetic activation: a double-blind, randomized, crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(6):601-607

Schubert S, Haas C, Bartsch C, Mirshekarnejad M, Kohrs S, Roettinger I, Grosshennig A, Stuhmann M, Scholz C, Schmidtke J. Variants in TSPYL1 are not associated with sudden infant death syndrome in a cohort of deceased infants from Switzerland. *Mol Cell Probes* 2015;29(1):31-34

Schwarzbach M, Luppä M, Hansen H, König HH, Gensichen J, Petersen JJ, Schön G, Wiese B, Weyerer S, Bickel H, Fuchs A, Maier W, van den Bussche H, Scherer M, Riedel-Heller SG, MultiCare study group. A comparison of GP and GDS diagnosis of depression in late life among multimorbid patients - results of the MultiCare study. *J Affect Disord* 2014;168:276-283

Sikorski C, Luppä M, Weyerer S, König HH, Maier W, Schön G, Petersen JJ, Gensichen J, Fuchs A, Bickel H, Wiese B, Hansen H, van den Bussche H, Scherer M, Riedel-Heller SG. Obesity and associated lifestyle in a large sample of multi-morbid German primary care attendees. *PLoS One* 2014;9(7):e102587

Teschner H, Vaske B, Albrecht UV, Meller R, Liodakis E, Wiebking U, Krettek C, Jagodzinski M. Conversion of hemi into reverse shoulder arthroplasty: implant design limitations. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134(12):1683-1689

Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kühne A, Gottstein S, Geisen U, Schenk J, Scholz U, Schilling K, Neumeister P, Miesbach W, Manner D, Greil R, von Auer C, Krause M, Leimkühler K, Kalus U, Blumtritt J, Werwitzke S, Budde E, Koch A, Knobl P. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015;125(7):1091-1097

Tryc AB, Pflugrad H, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K. New-onset cognitive dysfunction impairs the quality of life in patients after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20(7):807-814

Ünlü N, Meyer K, Müller-Heine A, Adaskina N, Geurtsen W, Günay H. Mundgesundheits bei Frauen im Alter von 16 bis 34 Jahren mit Migrationshintergrund sowie ihrer Lebenspartner. *DZZ* 2014;69(1):25-34

von Klot CA, Kramer MW, Peters I, Hennenlotter J, Abbas M, Scherer R, Herrmann TR, Stenzl A, Kuczyk MA, Serth J, Merseburger AS. Galectin-1 and Galectin-3 mRNA expression in renal cell carcinoma. *BMC Clin Pathol* 2014;14:15

Wonnemann M, Frömke C, Koch A. Inflation of the type I error: investigations on regulatory recommendations for bioequivalence of highly variable drugs. *Pharm Res* 2015;32(1):135-143

Wranke A, Heidrich B, Ernst S, Calle Serrano B, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Erhardt A, Lüth S, Papathodoridis GV, Bremer B, Stift J, Grabowski J, Kirschner J, Port K, Cornberg M, Falk CS, Dienes HP, Hardtke S, Manns MP, Yurdaydin C, Wedemeyer H, HADIT-2 Study Group. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One* 2014;9(7):e101002

Zeckey C, Wendt K, Mommsen P, Winkelmann M, Frömke C, Weidemann J, Stübiger T, Krettek C, Hildebrand F. Kinetic therapy in multiple trauma patients with severe blunt chest trauma: An analysis at a level-1 trauma center. *Technol Health Care* 2015;23(1):63-73

**Buchbeiträge, Monografien**

Framke T. Erhöhen Youtube-Videos auch Deinen Puls? In: Rauch G, Muche R, Vonthein R [Hrsg.]: *Zeig mir Biostatistik! Ideen und Material für einen guten Biometrie-Unterricht*. Berlin u.a.: Springer Spektrum, 2014. S. 25-34 (Springer-Lehrbuch)

**Abstracts**

2014 wurden 26 Abstracts publiziert.

## Peter L.Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH (\*Leiter MHH-Standort)

### ■ **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Dr. Michael Marschollek\*** (ab 17.09.2012)

Tel.: 0511/532-5295 • E-Mail: michael.marschollek@plri.de • www.plri.de

■ **Keywords:** Ambient Assisted Living; eHealth; eLearning; mHealth; assistierende Gesundheitstechnologien; Data Warehouse; Data Mining; Datenanalyse; Smartphones; Tablet PCs

### Forschungsprofil

Das Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik (PLRI) der TU Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover bearbeitet am Standort MHH folgende Forschungsschwerpunkte:

- Assistierende Gesundheitstechnologien
- eLearning
- mHealth
- Methoden der Analyse von gesundheitsrelevanten, hochkomplexen, heterogenen, multilokalen und multimodalen Daten

Im Bereich Assistierende Gesundheitstechnologien steht die enge Kooperation mit Partnern aus der klinischen Forschung im Fokus, z.B. im Rahmen von gemeinsam geplanten und durchgeführten klinischen Studien wie auch in grundlagenorientierten Forschungsprojekten. Interdisziplinäre Kooperationen ermöglichen hier innovative Ansätze zur Diagnostik und Therapiebegleitung unter Verwendung von Sensorsystemen und Informations- und Kommunikationstechnologien (IKT). Dabei wird nicht ausschließlich im klinischen Umfeld gearbeitet, sondern auch die persönliche bzw. häusliche Umgebung des Patienten mit einbezogen. Auf diese Art und Weise werden sowohl die personenzentrierte Gesundheitsversorgung verbessert als auch Mehrwerte für die klinische Versorgung und Forschung geschaffen, indem neue diagnostische Informationen verfügbar gemacht werden. Mobile IKT sind hier von besonderer Relevanz. Die Möglichkeiten und Grenzen des Einsatzes solcher mobilen Technologien für die Gesundheitsversorgung sowie deren Effekte werden am PLRI erforscht. Der Bereich mHealth widmet sich neben der Diskussion der ethischen und rechtlichen Rahmenbedingungen auch Aspekten wie Anwendungssicherheit, Effizienz und Wirtschaftlichkeit. Einzelne Fragestellungen werden anhand von eigenen prototypischen Umsetzungen überprüft.

Ein weiterer Schwerpunkt liegt im Bereich der Analyse hochkomplexer medizinischer Datensätze, z.B. aus epidemiologischen Kohortenstudien oder Systemen der klinischen Routineversorgung. Hierfür werden Verfahren aus dem Bereich des Data Mining und der Mustererkennung eingesetzt sowie eigene Analyseverfahren entwickelt. Der zunehmende Einsatz von IKT in der klinischen Versorgung sowie der Aufbau spezialisierter Forschungsdatenbanken bieten die Möglichkeit, neue Zusammenhänge über die Entstehung und den Verlauf von Erkrankungen zu erforschen. Das PLRI begleitet hier wissenschaftlich die Einführung eines klinischen Data Warehouses an der MHH, insbesondere im Bereich der Datenmodellierung und semantischen Anreicherung bzw. Interoperabilität.

Ziel der Forschungsaktivitäten im Bereich eLearning am PLRI ist es, die medizinische Ausbildung durch den Einsatz moderner IKT nachhaltig zu verbessern. Im Vordergrund des Forschungsinteresses stehen Fragen zu den technologischen und mediendidaktischen Aspekten digitaler Lernangebote. Dabei geht es um die Nutzungsbedingungen von Webtechnologien zur multimedialen Darstellung von Lerninhalten, um Einsatzmöglichkeiten mobiler Geräte in der Lehre, um die Adaption von Methoden der Künstlichen Intelligenz zur Gestaltung individueller Lernwege und um die

Bedingungen zur Förderung der persönlichen Kompetenzentwicklung der Lernenden. Bei der Entwicklung und Untersuchung neuer eLearning-Angebote arbeitet das PLRI eng mit den verschiedenen medizinischen Fachabteilungen und Kliniken sowie dem Studiendekanat zusammen.

## **Forschungsprojekte**

### **Datenmodellierung und semantische Interoperabilität im Clinical Data Warehouse**

Gegenstand des Projektes ist die konzeptbasierte Strukturierung und semantische Anreicherung der forschungsrelevanten Datenbestände aus klinischen Primärsystemen. Das Ziel ist die Schaffung eines Repositoriums, in dem die klinischen Forschungsdaten der MHH interoperabel, zugänglich und wiederverwendbar sind. Durch den Einsatz semantischer Modellierungstechnologien sind damit klinische Daten für bereichsübergreifende Forschungsvorhaben besser nutzbar.

Um dieses Ziel zu erreichen, müssen die Daten aus den bisher isolierten Systemen herausgelöst und in eine standardisierte, normalisierte und semantisch angereicherte Form gebracht werden. Bisher sind viele identische klinische Konzepte in den jeweiligen Anwendungssystemen unterschiedlich dargestellt, d.h. sie verwenden system- oder fachabteilungsspezifische Datenstrukturen und Vokabularien. Aufgrund dieser mangelnden Standardisierung ist die Bedeutung der Daten oft undurchsichtig, so dass die Durchführung von verlässlichen statistischen Auswertungen sehr viel Arbeitsaufwand in der Datenaufbereitung erfordert. Ein anschauliches Beispiel für die hohe Komplexität und Heterogenität sind Beatmungsgeräte, deren unzählige Parameter sich in ihren Bezeichnungen von Hersteller zu Hersteller und in den verschiedenen Anwendungssystemen der MHH erheblich unterscheiden. Um diese Daten für die Auswertung nutzbar zu machen, ist eine Vereinheitlichung von Terminologien und des Datenmodells zwingend notwendig.

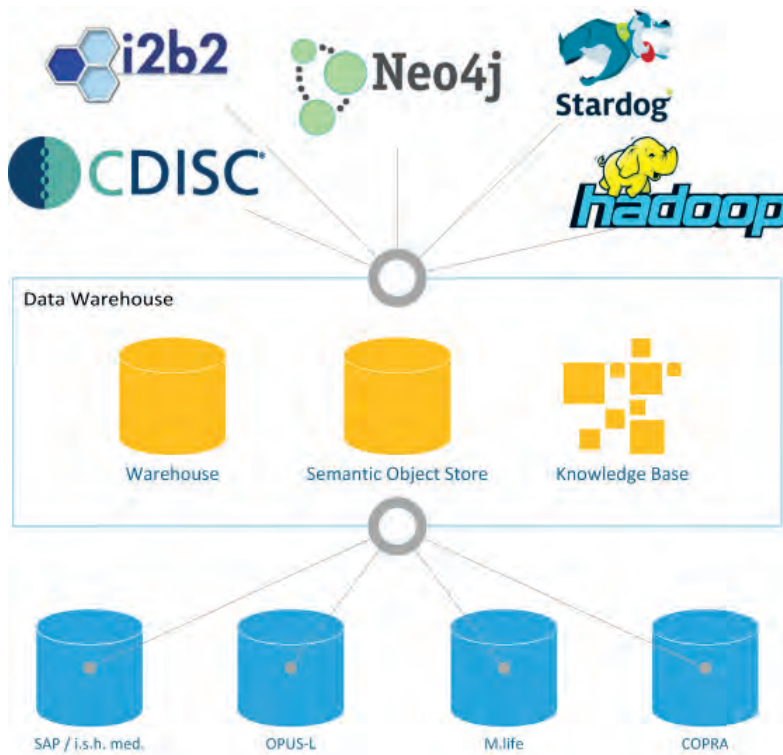
In einem Pilotprojekt wird daher der Einsatz von openEHR Archetypen zur Datenintegration in das Data Warehouse der MHH erprobt. Archetypen sind formalisierte, semantische, maschinenlesbare Modelle klinischer Konzepte, die zwischen Systemen und/oder Menschen ausgetauscht werden können. Ein Archetyp repräsentiert jeweils ein klinisches Konzept (wie z.B. Blutdruck, Blutgasanalyse, Barthel Index oder Apgar-Score) und umfasst sämtliche für die Dokumentation relevanten Datenelemente und Terminologien.

Im ersten Schritt erfolgte die Identifikation der für die Forschung relevanten Daten aus zwei Fachbereichen. Diese umfassen die klinische Dokumentation aus der Intensivmedizin (in den Anwendungssystemen „m.life“ und „COPRA“) und der Chirurgie (in den Anwendungssystemen „i.s.h.med“ und „Dolt“). Der zweite Schritt stellt die detaillierte Analyse der betroffenen Fachbereiche dar, auf deren Grundlage vordefinierte Archetypen ausgewählt oder gänzlich neue erstellt werden. Hierfür ist insbesondere die Einbindung der Forscher, Systemspezialisten, Ärzte und Pflegekräfte aus den unterschiedlichen Fachbereichen wichtig, denn nur in Abstimmung mit ihnen kann garantiert werden, dass die Bedeutung der Daten über die Grenzen der Einrichtungen und Fachdisziplinen hinweg eindeutig verständlich ist. Archetypen helfen bei dieser wichtigen Kommunikation, indem sie die Dokumentation transparent machen und eine für Nicht-Techniker verständliche Darstellung erlauben. Abschließend werden die modellierten Daten in das Data Warehouse überführt.

Auf diese, durch Archetypen beschriebenen Daten kann danach, im Einverständnis mit den Bereichsverantwortlichen sowie unter strenger Wahrung des Datenschutzes, über standardisierte Schnittstellen zugegriffen werden. Dadurch ist es möglich, den Datenimport in spezialisierte Auswertungswerkzeuge zu automatisieren oder Datenbestände direkt in Formate zu überführen, die in klinischen Studien genutzt werden (z.B. CDISC ODM). Folgende Methoden und Werkzeuge sollen eingesetzt werden:

- Semantische Abfragen durch Überführung der Daten in die Web Ontology Language (OWL)
- Analyse von Behandlungsprozessen und Temporal Data Mining mittels ProM und Eventflow
- Kohorten-Identifikation mittels I2B2 und Microsoft Business Intelligence Tools
- Large-Scale Data Mining durch MapReduce-Technologien (z.B. Hadoop)

Der Einsatz von semantischen, maschinenlesbaren Datenformaten zur Datenintegration soll zur Verbesserung der bereichsübergreifenden klinischen Forschung und damit zur Konkurrenzfähigkeit der MHH im Bereich der Wiederverwendung klinischer Datenbestände auf internationalem Niveau beitragen.



**Abb. 1:** Schematische Darstellung der Architektur und der geplanten Datentransformationen im Data Warehouse

Die Arbeiten im Projekt werden in enger Abstimmung mit der Data Warehouse Gruppe des Zentrums für Informationsmanagement (ZIMt) durchgeführt.

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: May, Dirk (Dipl.-Kfm.), Gerbel, Svetlana (Dr.), ZIMt Haux, Reinhold (Prof. Dr.), Peter L. Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover, Standort Braunschweig

## Weitere Forschungsprojekte

### MHH-QuAALi - Berufliche und akademische Weiterbildung im Bereich AmbientAssisted Living (AAL)

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.), Krückeberg, Jörn (Dr.); Kooperationspartner: Meyenburg-Altward, I. (Dipl.-Pflegerin), Geschäftsbereich Pflege, MHH, Hübner, U. (Prof. Dr.), Hochschule Osnabrück, Goll, S. (Prof. Dr.),

Hochschule Hannover (FH), Fischer, G. (Prof. Dr.), von Mitschke-Collande, P. (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Orlob, H., IHK Hannover, Albayrak, S. (Prof. Dr.), TU Berlin; Förderung: BMBF

### **eRAD - eRad in Freizeit und Tourismus - Pedelects als ideales Trainingsgerät zur Steigerung der Gesundheit**

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Institut für Sportmedizin, MHH; Kooperationspartner: Landeshauptstadt Hannover (LHH), Hochschule Hannover (HH), VCD Verkehrsclub Deutschland Landesverband Niedersachsen e.V. (VCD), Naturschutzverband Niedersachsen e.V. (NVN), INSIDE M2M GmbH, KEYMILE GmbH, Landkreis Goslar; Förderung: BMVI

### **Bioinformatik Süd-Ost-Niedersachsen (Bi2SON)**

■ Projektleitung: Plischke, Maik (Dr.), Braunschweiger Informatik- und Technologiezentrum GmbH, Braunschweig; Kooperationspartner: Institut für Versuchstierkunde und Zentrales Tierlaboratorium, MHH, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, HZI, Braunschweig, LINEAS Systeme GmbH, Braunschweig, Ostfalia Hochschule für angew. Wissenschaft; Förderung: NBank / EU EFRE

### **Lehrvideos in der Medizin - Konzeption und Bereitstellung von Lehrvideos für den Modellstudiengang Hannibal**

■ Projektleitung: Stiller, Gerald; Kooperationspartner: Schneidewind, Sabine (Dr.), Skills Lab der MHH; Förderung: Studienkommission des Studiengangs Medizin

### **Social Determinants of Health Approach eBook - Looking beyond health: broadening perspectives**

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.), Fisher, Julian; Kooperationspartner: World Health Organisation (WHO); Förderung: World Health Organisation (WHO)

### **Sicherstellung des Ergebnis- und Wissenstransfers aus den QuAALi-Projekten im Rahmen der Abschlussveranstaltung: "AAL-Kompetenz im Beruf - Wege in die Zukunft"**

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.), Krückeberg, Jörn (Dr.); Förderung: BMBF

### **eLearning in der Weiterbildung**

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.), Behrends, Marianne (Dr.); Förderung: MHH

### **Witra Pflege: Implizites Wissen beruflich Pflegenden sichtbar machen**

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.), Behrends, Marianne (Dr.); Kooperationspartner: Meyenburg-Altward, Iris ( Dipl.-Pflegewirtin), Schmeer, Regina (MSc Nursing), Geschäftsbereich Pflege, MHH; Förderung: BMBF

### **Building Automation durch ein Skalierbares & Intelligentes System**

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Digitale Signalverarbeitungssysteme & Informationstechnik GmbH, DOMOLOGIC Home Automation GmbH, Technische Universität Braunschweig, Institut für Datentechnik und Kommunikationsnetze, Technische Universität Braunschweig, Institut für Hochspannungstechnik und Elektrische Energieanlagen - elenia, Planungsgruppe Dröge Baade Drescher GmbH & Co. KG, HERMES Systeme GmbH, Konsortialpartner ohne Antragsberechtigung: NibelungenWohnbau GmbH; Förderung: Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM) des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie (BMWi)

### **TransNephro**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ahlenstiehl, Thurid (Dr. med), Klinik für Päd. Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, Brunkhorst, Reinhard (Prof. Dr.), KRH Klinikum Siloah-Oststadt-Heidehaus, Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Oldhafer, Martina (Dr.), Deutsche Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V., Müther, Silvia (Dr.), Berliner Transitionsprogramm, DRK-Kliniken



Berlin Westend, Koch, Armin (Prof. Dr.), Institut für Biometrie, MHH, Schuster, Ulrike (Dr.), T-Systems International GmbH, Albrecht, Urs-Vito (Dr., MPH), PLRI, MHH; Förderung: kfH-Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V.

### **TEP-app - Sektorenübergreifende Versorgungsketten in der Endoprothetik von Knie- und Hüftgelenken**

■ Projektleitung: von Lewinsky, Gabriela (Prof. Dr. med.), Sens, Brigitte (Dr. phil.), Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: von Lewinski, Gabriela (Prof. Dr.), Orthopädische Klinik der MHH im Annastift, Sens, Brigitte (Dr.), Lührs, Verena (M.A.), ZQ - Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen; Förderung: Qualitätsinitiative - Niedersächsischer Verein zur Förderung der Qualität im Gesundheitswesen e.V.

### **NATARS-Studie - Prolektive Beobachtungsstudie zur Nutzung von assistierenden Technologien für das Assessment von Risikoprofilen bei Patienten mit stattgehabter Schenkelhalsfraktur und Malnutrition**

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Kolb, Gerald (Prof. Dr. Dr.), St. Bonifatius Hospital Lingen, Universitätsklinik für Geriatrie, Bauer, Jürgen (PD Dr.), Geriatisches Zentrum Oldenburg, Meyer zu Schwabedissen, Hubertus (Dr.), Medizinische Klinik IV, Geriatrie/ Rheumatologie am Klinikum Braunschweig, Hein, Andreas (Prof. Dr.), OFFIS Institut für Informatik, Oldenburg

### **mARble Derma - mobile Augmented Reality blended learning environment in der Dermatologie**

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. med, MPH); Kooperationspartner: Raap, Ulrike (Prof. Dr.), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, MHH

### **NISS\_icu - Erfassung von Nosokomialen Infektionen auf Intensivstationen**

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.), Becker, Marcus (Dipl.-Inf.); Kooperationspartner: Ott, Ella (Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

### **Vertrauenswürdige Gesundheits-Apps: Standardisierte Berichterstattung für Health-Apps und Medical Apps (App-Synopsis)**

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., MPH)

#### **Originalpublikationen**

Albrecht UV. Vertrauenswürdige Gesundheits-Apps - Trau, schau, wem? MDI 2014;16(3):102-103

Albrecht UV. Vertrauenswürdigkeit von Gesundheits-Apps - Transparente Qualität als Marketingversprechen. Krankenhaus-IT-Journal 2014;5(9):91-92

Albrecht UV, Becker S. mHealth 2.0 - Chancen, Perspektiven, Möglichkeiten (Serie: Zukunft Mobility im Gesundheitswesen). Krankenhaus-IT-Journal 2014;6(8):82-83

Albrecht UV, Franz S, Viering J. 3-D-Druck: Organe und Implantate aus dem Drucker? Dtsch Arztebl 2014;111(15):12-15

Albrecht UV, Hartz T. Social Media - sicherer Austausch zwischen Krankenhaus und Patient (Serie: Zukunft Mobility im Gesundheitswesen). Krankenhaus-IT-Journal 2014;4(9):96-97

Albrecht UV, Pramann O. Ethical and legal implications on Apps in clinical trials. Biomed Tech 2014;59:S702-S704

Albrecht UV, Pramann O. Gezwitscher, Likes & Co. E-healthcom 2014;6(2):26-29

Albrecht UV, Pramann O, Jungnickel T, von Jan U. Readout: Health apps and their data sending behaviour. Biomed Tech 2014;59:S705-S708

Albrecht UV, von Jan U. Medical apps in endocrine diseases - hide and seek. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism 2014;5(2):23-33

Albrecht UV, von Jan U, Kuebler J, Zoeller C, Lacher M, Muensterer OJ, Ettinger M, Klintschar M, Hagemeyer L. Google Glass for documentation of medical findings: evaluation in forensic medicine. J Med Internet Res 2014;16(2):e53

Becker S, Miron-Shatz T, Schumacher N, Krocza J, Diamantidis C, Albrecht UV. mHealth 2.0: Experiences, Possibilities, and Perspectives. JMIR mhealth and uhealth 2014;2(2):e24

Becker S, Mitchell A, Albrecht UV. Medical Apps: Hilfreich für chronisch Kranke. Dtsch Arztebl 2014;111(15):635-636

Becker S, Stavropoulou M, Albrecht UV, Kribben A, Mitchell A. There is an App for that?! mHealth im Management der Hypertonie. Nephro-News, 2014;6(4):42-43

Behrends M, Nitschke M, Kupka T, Illiger K, Marschollek M,

- Krückeberg J. A Certified Qualification Course for AAL Consultants for Health Professionals and Services, Craftsmen and Technicians - Design, Results and Perspectives. *Biomed Tech (Berl)* 2014;59(S1):DOI: 10.1515/bmt-2014-4192
- Calliess T, Bocklage R, Karkosch R, Marscholke M, Windhagen H, Schulze M. Clinical evaluation of a mobile sensor-based gait analysis method for outcome measurement after knee arthroplasty. *Sensors (Basel)* 2014;14(9):15953-15964
- Feldwieser F, Gietzelt M, Goevercin M, Marscholke M, Meis M, Winkelbach S, Wolf KH, Spehr J, Steinhagen-Thiessen E. Multimodal sensor-based fall detection within the domestic environment of elderly people. *Z Gerontol Geriatr* 2014;47(8):661-665
- Gehring H, Pramann O, Imhoff M, Albrecht UV. Zukunftstrend „Medical Apps“. Vom App-Store direkt in die medizinische Anwendung? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(12):1402-1410
- Gietzelt M, Feldwieser F, Gövercin M, Steinhagen-Thiessen E, Marscholke M. A prospective field study for sensor-based identification of fall risk in older people with dementia. *Inform Health Soc Care* 2014;39(3-4):249-261
- Gietzelt M, von Barga T, Kohlmann M, Marscholke M, Schwartz J, Song B, Wagner M, Wolf KH, Haux R. Home-centered health-enabling technologies and regional health information systems. An integration approach based on international standards. *Methods Inf Med* 2014;53(3):160-166
- Hartz T, Fangerau H, Albrecht UV. Social Media in der ärztlichen Praxis: Chancen, Risiken, Trends. *Dtsch Arztebl International* 2014;111(17 Suppl. PRAXIS):[6]
- Haux R, Hein A, Kolb G, Kunemund H, Eichelberg M, Appell JE, Appellrath HJ, Bartsch C, Bauer JM, Becker M, Bente P, Bitzer J, Boll S, Busching F, Dasenbrock L, Deparade R, Depner D, Elbers K, Fachinger U, Felber J, Feldwieser F, Forberg A, Gietzelt M, Goetze S, Govercin M, Helmer A, Herzke T, Hesselmann T, Heuten W, Huber R, Hulskens-Giesler M, Jacobs G, Kalbe E, Kerling A, Klingeberg T, Koltzsch Y, Lammel-Polchau C, Ludwig W, Marscholke M, Martens B, Meis M, Meyer EM, Meyer J, Meyer Zu Schwabedissen H, Moritz N, Müller H, Nebel W, Neyer FJ, Okken PK, Rahe J, Remmers H, Rolker-Denker L, Schilling M, Schopke B, Schroder J, Schulze GC, Schulze M, Siltmann S, Song B, Spehr J, Steen EE, Steinhagen-Thiessen E, Tanschus NM, Tegtbaur U, Thiel A, Thoben W, van Hengel P, Wabnik S, Wegel S, Wilken O, Winkelbach S, Wist T, Wolf KH, Wolf L, Zokoll-van der Laan M, Lower Saxony Research Network GAL. Information and communication technologies for promoting and sustaining quality of life, health and self-sufficiency in ageing societies-outcomes of the Lower Saxony Research Network Design of Environments for Ageing (GAL). *Inform Health Soc Care* 2014;39(3-4):166-187
- Illiger K, Egbert N, Krückeberg J, Stiller G, Kupka T, Hübner U, Behrends M. Transferring learning to practice with e-learning-experiences in continuing education in the field of ambient assisted living. *Stud Health Technol Inform* 2014;198:180-187
- Illiger K, Hupka M, von Jan U, Wichelhaus D, Albrecht UV. Mobile technologies: expectancy, usage, and acceptance of clinical staff and patients at a university medical center. *JMIR Mhealth Uhealth* 2014;2(4):e42
- Illiger K, von Jan U, Albrecht UV. Professional Use of Mobile Devices at a University Medical Center. *Biomed Tech* 2014;59(s1):S720-S722
- Jungnickel T, von Jan U, Graf K, Vonberg RP, Albrecht UV. Bugs! iPad-hygiene in healthcare. *Biomed Tech* 2014;59:S1257-S1260
- Knap P, Ammenwerth E, Dujat C, Grant A, Hasman A, Hein A, Hochlehnert A, Kulikowski C, Mantas J, Maojo V, Marscholke M, Moura L, Plischke M, Röhrig R, Stausberg J, Takabayashi K, Uckert F, Winter A, Wolf KH, Haux R. Assessing the prognoses on Health care in the information society 2013-thirteen years after. *J Med Syst* 2014;38(7):73
- Kohlmann M, Gietzelt M, Haux R, Song B, Wolf KH, Marscholke M. A methodological framework for the analysis of highly intensive, multimodal and heterogeneous data in the context of health-enabling technologies and ambient-assisted living. *Inform Health Soc Care* 2014;39(3-4):294-304
- Kreuzer M, Prüfe J, Bethe D, Vogel C, Großhennig A, Koch A, Oldhafer M, Dierks ML, Albrecht UV, Mütter S, Brunkhorst R, Pape L. The TRANSNephro-study examining a new transition model for post-kidney transplant adolescents and an analysis of the present health care: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15(1):505
- Kupka T, Marscholke M, Stiller G, Franz S, Behrends M. Criteria for Selection of Web-based Video Technologies. *Biomed Tech (Berl)* 2014;59(S1):DOI: 10.1515/bmt-2014-4538
- Marscholke M. Clustering physical activity phenotypes using the ATLAS index on accelerometric data from an epidemiologic cohort study. *Stud Health Technol Inform* 2014;205:763-767
- Marscholke M, Becker M, Bauer JM, Bente P, Dasenbrock L, Elbers K, Hein A, Kolb G, Kunemund H, Lammel-Polchau C, Meis M, Meyer Zu Schwabedissen H, Remmers H, Schulze M, Steen EE, Thoben W, Wang J, Wolf KH, Haux R. Multimodal activity monitoring for home rehabilitation of geriatric fracture patients-feasibility and acceptance of sensor systems in the GAL-NATARS study. *Inform Health Soc Care* 2014;39(3-4):262-271
- Marscholke M, Kunemund H. Gerontechnologie zwischen Akzeptanz und Evidenz: Ergebnisse des Niedersächsischen Forschungsverbands „Gestaltung Altersgerechter Lebenswelten“. *Z Gerontol Geriatr* 2014;47(8):639-640
- Mayora O, Lukowicz P, Marscholke M. Evolving pervasive health research into clinical practice. *Methods Inf Med* 2014;53(5):380-381
- Nitschke M, Krückeberg J, Egbert N, Schmeer R, Mascia-Papendorf M, Goll S. Entwicklung und Durchführung einer interprofessionellen Qualifizierungsmaßnahme zum AAL-Berater: Erfahrungen, Ergebnisse und Lessons Learned einer beruflichen Weiterbildung für Gesundheitsberufe, Handwerk und Technik im Projekt MHH-QuAALi. *Pädagogik der Gesundheitsberufe* 2014;1(1):15-23

Noll C, Häussermann B, von Jan U, Raap U, Albrecht UV. Mobile augmented reality in dermatology. *Biomed Tech* 2014;59:S1245-S1248

Petersson LP, Albrecht UV, Sedlacek L, Gemein S, Gebel J, Vonberg RP. Portable UV light as an alternative for decontamination. *Am J Infect Control* 2014;42(12):1334-1336

Plischke M, Wagner M, Haarbrandt B, Rochon M, Schwartze J, Tute E, Bartkiewicz T, Kleinschmidt T, Seidel C, Schuttig H, Haux R. The lower saxony bank of health. rationale, principles, services, organization and architectural framework. *Methods Inf Med* 2014;53(2):73-81

Pramann O, Albrecht UV. Compliance im Krankenhaus. Kooperationen zwischen Heilberufen und Industrie - Forschungsvorhaben im Krankenhaus. *Krankenhaus-Justiziar* 2014;5(4):16-17

Pramann O, Albrecht UV. Smartphones und Software-Applikationen (Apps) in klinischen Studien / Verwendung und rechtliche Risiken. *Pharm Ind* 2014;76(9):1435-1441

Pramann O, Albrecht UV. Werbung mit Studienergebnissen im Spiegel aktueller Rechtsprechung: Anforderungen an die Qualität wissenschaftlich begründeter Werbeaussagen. *Pharm Ind* 2014;76(7):1108-1114

Redmond SJ, Lovell NH, Yang GZ, Horsch A, Lukowicz P, Murrugarra L, Marscholke M. What Does Big Data Mean for Wearable Sensor Systems? Contribution of the IMIA Wearable Sensors in Healthcare WG. *Yearb Med Inform* 2014;9(1):135-142

Song B, Becker M, Gietzelt M, Haux R, Kohlmann M, Schulze M, Tegtbur U, Wolf KH, Marscholke M. Feasibility Study of a Sensor-Based Autonomous Load Control Exercise Training System for COPD Patients. *J Med Syst* 2015;39(1):150-014-0150-x. Epub 2014 Nov 16

Ückert F, Ammenwerth E, Dujat C, Grant A, Haux R, Hein A, Hochlehnert A, Knaup-Gregori P, Kulikowski C, Mantas J, Maojo V, Marscholke M, Moura L, Plischke M, Röhrig R, Stausberg J, Takabayashi K, Winter A, Wolf KH, Hasman A. Past and next 10 years of medical informatics. *J Med Syst* 2014;38(7):74

von Jan U, Teske J, Albrecht UV. Determining reaction times using touch screen devices - A comparison of various methods. *Biomed Tech* 2014;59:S739-S742

Wang J, Bauer J, Becker M, Bente P, Dasenbrock L, Elbers K, Hein A, Kohlmann M, Kolb G, Lammel-Polchau C, Marscholke M, Meis M, Remmers H, Zu Schwabedissen HM, Schulze M, Steen EE, Haux R, Wolf KH. Ein innovativer Ansatz zur Detektion menschlicher Verhaltensmuster mittels nichtsupervidierten Methoden. *Z Gerontol Geriatr* 2014;47(8):648-660

### Buchbeiträge, Monografien

Albrecht UV, Noll C, von Jan U. App-synopsis: self-assessment on trust or distrust of health-apps. In: Netherlands; 2014. S. 233-236

Albrecht UV, Pramann O. The „Clinical Trial App“. In: Schüler P[Hrsg.]: *Re-Engineering Clinical Trials*. Burlington: Elsevier Science, 2014. S. 31-38

Albrecht UV, Pramann O, von Jan U. Chapter 7: Synopsis for Health Apps - Transparency for Trust and Decision Making. In: Househ M, Borycki E, Kushniruk AW[Hrsg.]: *Social media and mobile technologies for healthcare*. Hershey PA: Medical Information Science Reference, 2014. S. 93-107

Pramann O, Albrecht UV. *Forschung im Krankenhaus: Gestaltung - Chancen - Finanzierung*. Düsseldorf: Dt. Krankenhaus-Verl.-Ges., 2014.

Pramann O, Albrecht UV. *Smartphones, Tablet-PC und Apps in Krankenhaus und Arztpraxis - rechtsicher und erfolgreich einsetzen*. Düsseldorf: Dt. Krankenhaus Verl.-Ges, 2014.

Stiller G, Kupka T, Krückeberg J, Behrends M. Entwicklung von Kriterien zur Beurteilung von Musterwohnungen für die Einbeziehung in AAL-Qualifizierungen. In: VDE[Hrsg.]: *Wohnen - Pflege - Teilhabe: Besser leben durch Technik; 7. Deutscher AAL-Kongress mit Ausstellung*, 21. - 22. Januar 2014 in Berlin Tagungsbeiträge. Berlin [u.a.]: VDE-Verl, 2014. S. 54

Teske J, Albrecht UV. GC in Forensic Toxicology. In: Dettmer-Wilde K, Engewald W[Hrsg.]: *Practical Gas Chromatography: A Comprehensive Reference*. Aufl. 2014 Berlin: Springer Berlin, 2014. S. 767-782

### Herausgeberschaften

Pramann O, Albrecht UV[Hrsg.]: *Forschung im Krankenhaus: Gestaltung - Chancen - Finanzierung*. Düsseldorf: Dt. Krankenhaus-Verl.-Ges., 2014. 370 S.

### Abstracts

2014 wurden 8 Abstracts publiziert.

### Stipendien

Schulze, Mareike: Förderung durch das Biomedical Exchange Program (BMEP).

Noll, Christoph: Deutschlandstipendium.

### Wissenschaftspreise

Albrecht, Urs-Vito (Dr. med, M.P.H.): CHEST Challenge: iSignIT-App; Clash-of-the-Apps, 4. Preis.

### Auszeichnungen

Albrecht, Urs-Vito (Dr. med, MPH): Mobile Premier Awards, Finalist.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Marscholke, Michael (Prof. Dr. med. Dr. Ing.): Executive Editor für den Bereich "Gerontechnologie" der Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie - *European Journal of Geriatrics*; Mitglied des Editorial Board der *Methods of Information in Medicine*; Mitglied des Editorial Board des *Journal of Medical Systems*; Adjunct Professor der Shanghai University (2011-2014); Gründer und Leiter der Arbeitsgruppe "Wearable Sensors in Healthcare" (2010-16) der International Medical Informatics Association (IMIA); Mitglied in Programmkomitees: *Medical Informatics Europe (MIE2014)*; *eHealth 2014*; *PervasiveHealth 2014*; *WishWell2014*; 12. Internationale Tagung Wirtschaftsinformatik (WI2015); Mitherausgeber des Themenheftes *ZGG 8/2014: "Assistenzsysteme im Alter"*.

Albrecht, Urs-Vito (Dr. med., M.P.H.): Wissenschaftlicher Beirat: Aktionsforum Gesundheitsinformationssystem (afgis) e.V; Ärztlicher Expertenbeirat "mobile Health" des Zentrums für Telematik und Telemedizin GmbH (ZTG); Zugeordnetes Mitglied: Expert Circle MEDICA HEALTH IT FORUM 2014; Associated Editor: Journal of Digital Health; Mitglied des Editorial Board: JMIR mhealth and uhealth; Gutachter: PLOSone; Gutachter: BMJ Case Reports; Gutachter: BMC Medical Education; Gutachter: JMIR; Gutachter: Advances in Medical Education and Practice; Gutachter: European Journal of Biomedical Informatics; Gutachter: Notfall + Rettungsmedizin.

Behrends, Marianne (Dr. rer. biol. hum.): Leitung der Arbeitsgruppe "Ambient Assisted Living und Assistierende Gesundheitstechnologien (AAL)" der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS); Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epide-

miologie e.V. (GMDS): Mitarbeit in den AGs "Ambient Assisted Living und Assistierende Gesundheitstechnologien (AAL)" und "Technologiegestütztes Lehren und Lernen in der Medizin (TELL)"; Gesellschaft für Medizinische Ausbildung (GMA): Mitarbeit im Ausschuss "Neue Medien".

Fisher, Julian: Peer Reviewer der WHO Guidelines for Transforming and Scaling up of Health Professionals' Education and Training; Mitglied der WHO Technical Working Group on Health Workforce Assessment Tools (WHO World Health Assembly resolution 66.23 /1.2).

von Jan, Ute (Dr. rer. biol. hum.): Gutachter: International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery; Gutachter: Methods of Information in Medicine; Gutachter: Journal of Medical Systems.

## 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**

Tel.: 0511-220027-0 • E-Mail: [twincore@twincore.de](mailto:twincore@twincore.de) • [www.twincore.de](http://www.twincore.de)

- **Keywords:** translationale Infektionsforschung, intrinsische Immunität, angeborene Immunität, adaptive Immunität, humane Immunzellen, Hepatitis C Virus, Herpesviren, Pseudomonas aeruginosa, vorklinische Modelle, innovative gentechnisch veränderte Mausmodelle, dendritische Zellen, regulatorische T-Zellen

## Forschungsprofil

### TWINCORE, das Translationszentrum von HZI und MHH

TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH ist eine Gemeinschaftseinrichtung des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Das Ziel von TWINCORE ist es, die herausragenden Expertisen von HZI und MHH im Bereich der Infektionsforschung in einem gemeinsamen Zentrum unter besonderer Berücksichtigung der Translationsforschung zu fördern und weiterzuentwickeln. Dabei soll die translationale Forschung so interpretiert werden, dass einerseits neueste Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung leichter ihren Weg zum Patienten finden und umgekehrt, dass offene Fragen aus der klinischen Praxis zur Kenntnis der Forscher gelangen und im Rahmen von Forschungsprojekten untersucht werden. Ein weiterer Aspekt ist die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit regulatorischen Fragen im Zusammenhang mit Beantragung und Durchführung von klinischen Prüfungen. TWINCORE trägt dazu bei, dass neue Behandlungsoptionen zur Prophylaxe und Therapie von Infektionserkrankungen erarbeitet werden, und dass im Vorfeld der Erprobung neuer Ansätze im Menschen eine solide wissenschaftliche Basis zur Minimierung von Risiken erarbeitet wird. Weiterhin sollen Forschungsergebnisse zur Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren eingesetzt werden.

Im Fokus von Forschungsaktivitäten am TWINCORE stehen Hepatitiden, Infektionen der Atemwege, und Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Ein wichtiger Schwerpunkt stellt die Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen dar. Aus diesen Kenntnissen können sich neue Ansätze zur Inhibition von Erregern und zur Entwicklung neuer Impfstrategien ableiten. Weiterhin werden neue vorklinische Modelle erarbeitet. Am TWINCORE sind Laboratorien eingerichtet, in denen Experimente bis zur Sicherheitsstufe S3\*\* durchgeführt werden können. Am TWINCORE existiert eine in vivo Imaging Einheit mit Computer-Tomographie (IVIS-CT von Perkin-Elmer) zur Untersuchung von Mäusen, die von Forscherinnen und Forschern des TWINCORE, der MHH und des HZI genutzt wird.

Vom 25. bis zum 26. September 2014 fand das 6. TWINCORE-Symposium „Principles of pathogen control and implications for preventive and therapeutic strategies“ 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, die am HZI stattfinden, per Videokonferenz in den Vortragssaal des TWINCORE übertragen. Im September 2014 fand im Rahmen

der „Lower Saxony International Summer Academy (LISA)“ zum vierten Mal eine Sommerakademie für fortgeschrittene Master-Studentinnen und Studenten aus der ganzen Welt statt. Der Titel der Veranstaltung war „Inflammation, Regeneration and Immunity - Basic Aspects, Novel Approaches and Experimental Models“.

Im Folgenden sind die 4 Forschungsfelder von TWINCORE skizziert:

### **1. Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen**

Im Rahmen einer entwicklungsgeschichtlich meist sehr weit zurückreichenden Koevolution von Erregern und ihrem Wirt haben sich komplexe Überlebensstrategien sowohl der Wirts- als auch der Erreger-Populationen herausgebildet. Auf zellulärer Ebene spielen dabei intrinsische Immunmechanismen eine Rolle. Am TWINCORE untersuchen wir den Einfluss solcher Mechanismen auf die Wirts- und Gewebespezifität von Krankheitserregern. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass zusätzlich zur Erkennung fremdartiger Eigenschaften das Wahrnehmen von „Gefahrensignalen“ durch Mustererkennungsrezeptoren (PRR) eine zentrale Rolle bei der Induktion schützender Immunität spielt. Mechanismen der PRR-vermittelten Stimulation angeborener Immunmechanismen und die Konsequenzen dieser Aktivierung für die erregerspezifische erworbene Immunität werden intensiv erforscht. Bei diesen Arbeiten werden sowohl akute als auch chronische Infektionen und die damit verbundenen entzündlichen Reaktionen untersucht. Pathogene haben verschiedene Strategien entwickelt, um die Wirtsimmunität zu unterwandern. Es werden Pathogen-kodierte Faktoren gesucht, die Immunantworten modulieren. Darüber hinaus wird der Einfluss regulatorischer sowie inflammatorischer T-Zellen auf den Verlauf von Infektionen untersucht.

### **2. Neue Pathogen-Inhibitionsmechanismen**

Nach dem überwältigenden Erfolg von Antibiotika bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen wurden in den letzten Jahrzehnten wichtige Durchbrüche bei der Entwicklung antiviraler Substanzen erzielt. Neue Ansätze zur Hemmung der Erregervermehrung werden am TWINCORE gesucht. In Zusammenarbeit mit dem HZI und der Leibniz Universität Hannover (LUH) werden biologische Substanzbibliotheken hinsichtlich anti-viral und anti-bakteriell wirkender Substanzen untersucht. Dazu werden innovative Zellkulturmethoden eingesetzt, die z.B. die gezielte Suche nach Inhibitoren der Hepatitis C Virus (HCV) Replikation erlauben. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Suche nach Inhibitoren der Ausbildung bakterieller Biofilme, die bei chronischen Infektionsverläufen auftreten können. Ebenso werden neue Gentherapie-Ansätze zur Behandlung von Infektionskrankheiten gesucht. Darüber hinaus wird geprüft, ob pathogenkodierte Immunmodulatoren potentielle Zielstrukturen für neue therapeutische Ansätze darstellen.

### **3. Neue Impfstrategien**

„Impfungen“ werden als eine der erfolgreichsten medizinischen Errungenschaften wahrgenommen. Dennoch gibt es weiterhin zahlreiche Infektionskrankheiten, für die keine oder nur unzureichende Schutzimpfungen zur Verfügung stehen. Daher werden am TWINCORE neue Impfstrategien untersucht. Neben der Analyse virusähnlicher Partikel als Impfvektoren spielt dabei die in vivo Beladung spezifischer dendritischer Zellen mit Antigenen eine Rolle. Eine interessante Option ist die Verstärkung von Immunantworten durch die Beeinflussung regulatorischer T-Zellen. Es gibt derzeit nur wenige zugelassene Hilfsstoffe zur Verstärkung von Immunantworten nach Impfung. Solche Hilfsstoffe, die auch als Adjuvantien bezeichnet werden, werden zusammen mit Partnern am HZI und in der pharmazeutischen Industrie untersucht.

### **4. Neue vorklinische Modelle**

In der Grundlagenforschung entwickelte neue therapeutische oder prophylaktische Ansätze müssen umfangreichen vorklinischen Tests unterzogen werden, bevor Studien am Menschen vorgenommen werden dürfen. Am TWINCORE werden neue Modelle entwickelt, die eine verbesserte Vorhersage im Hinblick auf die Reaktionen im Menschen ermöglichen. Dabei stellt die Humanisierung von Mäusen einen vielversprechenden Ansatz dar. Einerseits können Mäuse mit

menschlichen Zellen behandelt werden, um die Entwicklung von Bestandteilen des menschlichen Immunsystems oder der menschlichen Leber in den Tieren zu ermöglichen. Zum anderen werden auch genetische Humanisierungen von Mäusen zum Beispiel durch bakterielle künstliche Chromosomen (BAC)-vermittelte Transgenese vorgenommen. Auf diese Art werden menschliche Rezeptoren und in der menschlichen Bevölkerung gelegentlich auftretende Varianten von Rezeptoren exprimiert, um so ihre Funktion in Tiermodellen zu untersuchen. Eine weitere Thematik ist die Untersuchung von Effekten, die durch die konstanten Anteile von Antikörpern vermittelt werden. Dieses Thema ist auch für die Entwicklung neuer therapeutischer monoklonaler Antikörper relevant.

### **Arbeitsgruppen am TWINCORE**

TWINCORE ist im August 2008 feierlich eingeweiht worden. Seit 2009 sind alle wichtigen Leitungspositionen besetzt. Inzwischen konnten am TWINCORE vier W3 Professuren etabliert werden. Am TWINCORE arbeiten somit Herr Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Kalinke als Geschäftsführender Direktor von TWINCORE und als Direktor des Instituts für Experimentelle Infektionsforschung, Herr Prof. Dr. rer. nat. Thomas Pietschmann als Direktor des Instituts für Experimentelle Virologie, Herr Prof. Dr. med. Tim Sparwasser als Direktor des Instituts für Infektionsimmunologie und Frau Prof. Dr. med. Susanne Häußler als Direktorin des Instituts für Molekulare Bakteriologie. Weiterhin ist die von Prof. Dr. med. Michael Ott geleitete Forschungsgruppe für Zell- und Gentherapie am TWINCORE beheimatet. Diese Gruppe ist von Herrn Prof. Dr. med. Michael P. Manns, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH, an das TWINCORE entsandt worden. Zu Beginn des Jahres 2013 ist PD Dr. med. Frank Pessler vom HZI an das TWINCORE entsandt worden, um am Institut für Experimentelle Infektionsforschung die Arbeitsgruppe „Biomarker für Infektionskrankheiten“ aufzubauen. Weiterhin sind zwei Nachwuchsgruppen des HZI an das Institut für Experimentelle Virologie entsandt worden: Herr PD Dr. rer. nat. Eike Steinmann leitet die AG „Virus Transmission“ und Frau Juniorprof. Dr. rer. nat. Christine Goffinet die AG „Angeborene Immunität und Virale Evasion“. Innerhalb des Instituts für Infektionsimmunologie wird die Nachwuchsgruppe „Interaktion von DCs, Th17-Zellen und Tregs in gastrointestinalen Infektionen“ von Herrn Dr. Matthias Lochner geleitet. Zum Jahresende 2014 arbeiteten insgesamt 157 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am TWINCORE.

Im Folgenden sind die Berichte der vier am TWINCORE arbeitenden W3 Professoren aufgeführt. Der Bericht der am TWINCORE arbeitenden Arbeitsgruppe Ott ist in den Bericht der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie integriert. Auch in diesem Jahr ist der Bericht von Herrn Prof. Dr. med. Gérard Krause über seine Aktivitäten im Bereich Infektionsepidemiologie wieder angefügt. Herr Professor Krause ist ein von dem HZI und der MHH gemeinsam berufener W3 Professor. Am HZI ist er Direktor der Abteilung Epidemiologie, er leitet die Arbeiten der Nationalen Kohortenstudie am CRC in Hannover und er engagiert sich im Rahmen vielfältiger Forschungs- und Lehraktivitäten an der MHH.

---

## TWINCORE - Institut für Experimentelle Infektionsforschung

### ■ Leiter: Prof. Dr. Ulrich Kalinke

Tel.: 0511/220027-100 • E-Mail: [twincore@twincore.de](mailto:twincore@twincore.de) • [www.twincore.de](http://www.twincore.de)

■ Keywords: Typ I Interferon, anti-virale Immunantwort, Mausmodelle, primäre humane Immunzellen, Biomarker, therapeutische monoklonale Antikörper, Impfstoffe, Adjuvanzien, Formulierungen

### Forschungsprofil

Nach einer Infektion wird in der Regel innerhalb von Stunden die angeborene Immunität induziert, die für die ersten Tage das Überleben des Wirts sichert. Es dauert eine Woche oder länger, bis das adaptive Immunsystem so weit aktiviert ist, dass es in der Lage ist, Pathogene zu eliminieren, oder zumindest deren Vermehrung zu kontrollieren. Wir untersuchen die Pathogenese von viralen Infektionserkrankungen mit einem Schwerpunkt auf Hepatitis Viren, Herpes Viren und Influenza Viren. Wir suchen Biomarker, die für Infektionserkrankungen relevant sind, und wir entwickeln neue Strategien zur Prävention und Behandlung von Infektionserkrankungen.

#### Virale Pathogenese

Bei viralen Infektionen spielen insbesondere frühe Typ I Interferon-Antworten eine kritische Rolle. Zuvor 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 Pathogen-Erkennungsrezeptoren (PRR) aktiviert werden, und große Mengen an schützendem Typ I Interferon produzieren. Interessanterweise haben alle genauer untersuchten Viren Gegenmaßnahmen zur Hemmung der Induktion oder der Funktion von Typ I Interferon entwickelt. Ein Schwerpunkt unserer Arbeit besteht darin herauszufinden, wie unterschiedliche Viren Typ I Interferon-Antworten induzieren und welche Strategien sie entwickelt haben, Typ I Interferon-Antworten zu unterwandern. Die lokalen Verhältnisse von Typ I Interferon-Antworten können entscheidend den Krankheitsverlauf beeinflussen. Wir untersuchen, in welchen Organen 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 viraler Erreger im Zentralnervensystem hemmen, eine wichtige Rolle. Wir untersuchen, welchen Einfluss frühe Typ I Interferon-Antworten auf die Induktion adaptiver Immunantworten haben. Neben innovativen Mausmodellen mit einer konditionellen Typ I Interferon-Rezeptor-Deletion oder einem rekonstituierbaren Typ II IFN Gen, kommen Mäuse zum Einsatz, bei denen gleich mehrere PRR Plattformen deletiert sind. Weiterhin werden Experimente mit primären humanen Immunzellen durchgeführt.

#### Biomarker für Infektionskrankheiten

Zum Jahresbeginn 2013 wurde PD Dr. med. Frank Pessler vom HZI an das Institut für Experimentelle Infektionsforschung entsandt, um die Arbeitsgruppe „Biomarker für Infektionskrankheiten“ aufzubauen. Biomarker sind Moleküle oder andere Messgrößen, die dazu beitragen sollen, (i) eine präzise Diagnose zu stellen (diagnostische Biomarker), (ii) die Krankheitsschwere zu bestimmen, (iii) den Krankheitsverlauf oder ein Therapieansprechen vorherzusagen (prognostische Biomarker), (iv) oder aber auch die Krankheitsentstehung besser zu verstehen (funktionelle Biomarker). Die Anzahl der Leukozyten im peripheren Blut, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das C-reaktive Protein werden in der medizinischen Praxis häufig als diagnostische Biomarker zur Unterscheidung von viralen und bakteriellen Infektionen und als prognostische Biomarker zur Bestimmung des Krankheitsverlaufs untersucht. Objektive biostatistische Maßstäbe für die Genauigkeit von diagnostischen Tests, wie z.B. die "Receiver Operating Characteristic"-(ROC) Kurven-Analyse, haben jedoch gezeigt, dass diese Marker in vielen Fällen ungenau sind. Daher suchen wir nach neuen, präziseren



Biomarkern für Infektions- und Entzündungsprozesse. Hierzu nutzen wir die in der jüngeren Vergangenheit entwickelten (1) analytischen Hochdurchsatzverfahren wie Tiefensequenzierung, Metabolomik und Proteomik für explorative Bestimmungen, (2) gezielte Messungen von einzelnen Hypothese-basierten Faktoren und (3) experimentelle Ansätze an der Laborbank. Unsere Schwerpunkte liegen zurzeit auf der Biomarkerforschung im Bereich der akuten Atemwegs- und Hautinfektionen sowie auf der Erforschung von Zusammenhängen zwischen Infektionen und Stoffwechselstörungen. Für den Zugang zu Bioproben von klinisch gut charakterisierten Patienten (und Kontrollen) bauen wir ein europaweites Netz von Kooperationspartnern auf, was insbesondere durch unsere Beteiligung an dem EU FP7-geförderten Projekt „Combatting Antibacterial Resistance in Europe (COMBACTE)“ begünstigt wird. Deutschlandweite Kooperationen bestehen über das Programm „Individualisierte Medizin (iMed)“ der Helmholtz-Gemeinschaft.

### **Neue Strategien zur Prävention und Behandlung von Infektionserkrankungen**

In den letzten Jahren sind im Bereich der biologischen Arzneimittel dramatische Durchbrüche gelungen. Viele verschiedene monoklonale Antikörper werden in der Therapie unterschiedlichster Erkrankungen eingesetzt und derzeit befinden sich dutzende neuer Reagenzien in der Entwicklung. Wir untersuchen, wie die konstanten Antikörperanteile über Fc-Rezeptoren mit anderen Zellen interagieren und welchen Einfluss derartige Interaktionen auf die Funktion von therapeutischen Antikörpern haben. Im Fokus stehen derzeit monoklonale Antikörper, die gegen Oberflächenantigene von T-Zellen gerichtet sind. Für diese Untersuchungen entwickeln wir neue Testsysteme, die auf vorbehandelten Immunzellen des menschlichen Bluts oder auf Immunzellen aus sekundären lymphatischen Organen, wie zum Beispiel den Tonsillen, basieren. Eine weitere wichtige Gruppe von biologischen Arzneimitteln sind Impfstoffe. Insbesondere durch die Entwicklung neuer Adjuvanzen zeichnen sich vielversprechende Optionen ab. Wir untersuchen die Eigenschaften von RNA-basierten Adjuvanzen. Einen weiteren Fokus stellen neuen Formulierungen dar. Wir untersuchen Verkapselfungsmethoden, die eine selektive Beladung von humanen Antigen-präsentierenden Zellen mit aktiven Substanzen erlauben. Um die Ergebnisse aus den oben beschriebenen Ansätzen noch besser bei der Beantragung und Durchführung klinischer Prüfungen anzuwenden, werden gemeinsam mit der Danish Medicines Agency Untersuchungen im Bereich der regulatorischen Forschung durchgeführt.

## **Forschungsprojekte**

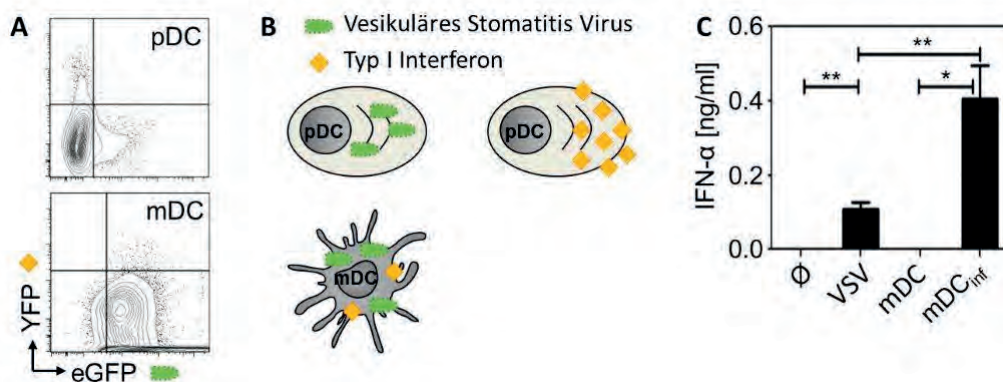
### **Die Rolle plasmazytoider dendritischer Zellen bei der Abwehr von Virusinfektionen**

Zahlreiche Studien haben Mustererkennungsrezeptoren beschrieben, die in unterschiedlichen Zelltypen für die Erkennung von Erregern und die nachfolgende Induktion von Interferonantworten eine Rolle spielen. Dabei ist es bisher unklar gewesen, ob pDC direkt infiziert werden müssen, um zur Typ I Interferonproduktion angeregt zu werden. Auch war nicht bekannt, welchen Einfluss die Interferonproduktion dieser Zellen auf die Pathogenese von viralen Infektionen hat. Je nach Art und Verteilung eines Erregers können lokale Interferonantworten einen massiven Einfluss sowohl auf Immunzellen wie auch das infizierte Gewebe und auch auf die Vermehrung des Erregers selbst haben. Im letzten Jahr konnten wir zur Klärung dieser wichtigen Fragen mit Studien von murinen und humanen Modellen beitragen.

### **Infizierte Zellen regen pDC stärker zur Interferonproduktion an als freies Virus**

Die in vitro Stimulation von pDC mit dem Vesikulären Stomatitis Virus (VSV) führt zur Induktion von starken Typ I Interferon Antworten. Anders als pDC sind konventionelle myeloide dendritische Zellen (mDC) nach VSV Stimulation eher schwache Typ I Interferon Produzenten. Die Induktion von Typ I Interferon in pDC ist dabei von der Virus-Erkennung durch den Toll-ähnlichen Rezeptor 7 (TLR-7) abhängig, wohingegen mDC VSV-Infektionen via RIG-I-ähnliche Helikasen wahrnehmen. Interessanterweise zeigten pDC jedoch im Gegensatz zu mDC eine beachtliche Resistenz gegen eine direkte VSV-Infektion. Lediglich ein kleiner Teil von pDC (unter 10%) exprimierte nach Infektion mit einer eGFP-kodierenden VSV Variante (VSVeGFP) eine grüne Fluoreszenz, die auf eine direkte Infektion schließen ließ. Dagegen

waren mDC Kulturen nach Inkubation mit der gleichen VSVeGFP Dosis nahezu vollständig infiziert. Um zu testen, ob diejenigen Zellen, die direkt infiziert sind auch gleichzeitig Typ I Interferon exprimieren, wurden Reporter-Mäuse (MOB - marker of interferon- $\beta$ ) verwendet, welche abhängig von IFN- $\beta$  auch ein gelb-fluoreszierendes Reporterprotein (YFP) exprimieren. Die Stimulation von MOB pDC mit VSVeGFP zeigte jeweils eine GFP+ und YFP+ Subpopulation, während keine doppelpositiven GFP+YFP+ pDC gefunden wurden (Abb. 1A). Dieses Ergebnis verdeutlichte, dass unter den pDC die infizierten Zellen kein Interferon- $\beta$  exprimierten, und dass stattdessen die nichtinfizierten Zellen wichtige Produzenten waren. Im Gegensatz dazu waren alle YFP+ Interferon- $\beta$  produzierenden mDC gleichzeitig GFP+, also VSVeGFP-infiziert (Abb. 1B). Somit exprimierten mDC Interferon- $\beta$  als Antwort auf eine direkte Infektion (Frenz et al., 2014). Diese Daten legen nahe, dass pDC nicht durch direkte Infektion sondern vielmehr durch stimulierende Faktoren anderer infizierter Zellen zur Typ I Interferon Produktion angeregt werden. Tatsächlich produzierten pDC nach Stimulation mit infizierten mDC signifikant höhere Mengen an Typ I Interferon als nach Stimulation mit freiem Virus (Abb. 1C).

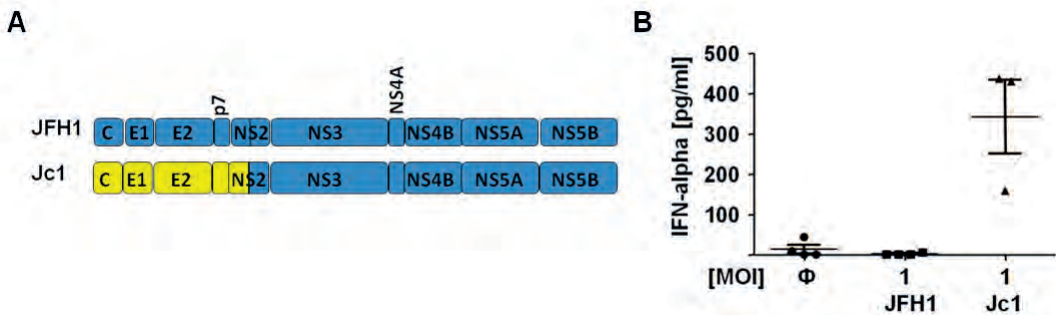


**Abb. 1:** Nach VSV Behandlung exprimieren hauptsächlich nicht-infizierte pDC und infizierte mDC Interferon- $\beta$ . (A) Anders als pDC benötigen mDC eine direkte Virus-Infektion, um Typ I Interferonantworten zu induzieren. Während eine Interferon- $\beta$  Expression (YFP+) ausschließlich in GFP- nicht-infizierten MOB Reporter pDC gefunden wurde, waren alle YFP+ Interferon- $\beta$ -produzierenden mDC auch infiziert (GFP+). (B) Schematische Darstellung der Befunde in (A). (C) VSV-infizierte mDC (mDC<sub>inf</sub>) induzieren in pDC signifikant stärkere Interferon- $\alpha$  Antworten als freies VSV (weitere Details in Frenz et al., 2014).

### Nicht die Infektiosität einzelner Viruspartikel, sondern deren effektive Bildung ist für die Hepatitis C Virus-vermittelte Induktion von Interferonantworten in humanen pDC relevant

Weltweit sind etwa 160 Millionen Menschen mit dem Hepatitis C Virus (HCV) infiziert. Wichtige Kennzeichen von HCV sind dessen genetische Variabilität und die sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe infizierter Patienten. Deshalb haben wir untersucht, ob Virusvarianten eines Genotyps unterschiedlich starke Antworten des angeborenen Immunsystems induzieren. Dafür haben wir humane pDC aus dem Blut gesunder Spender isoliert und mit zwei verschiedenen, in Zellkultur angezogenen Genotyp 2a HCV Varianten stimuliert (Abb. 2A). Das Patientenisolat JFH1 induzierte keine Interferon- $\alpha$  Antworten, während das chimäre Jc1 Virus starke Interferon- $\alpha$  Antworten induzierte (Abb. 2B). Wurde dagegen in den Stimulationsexperimenten partiell gereinigtes Jc1 eingesetzt, wurden keine Interferon- $\alpha$  Antworten induziert. In Kulturen von pDC mit infizierten Hepatomzellen konnten sowohl JFH1 als auch Jc1 infizierte Zellen Interferon- $\alpha$  Antworten in pDC induzieren, jedoch waren auch hier die Antworten gegen das Jc1 Virus deutlich stärker, als die gegen das JFH1 Virus. Nachdem sich herausstellte, dass nicht die Infektiosität der Viruspartikel für die Stimulation entscheidend war, untersuchten wir als nächstes den Einfluss der Effektivität der Viruspartikelbildung.

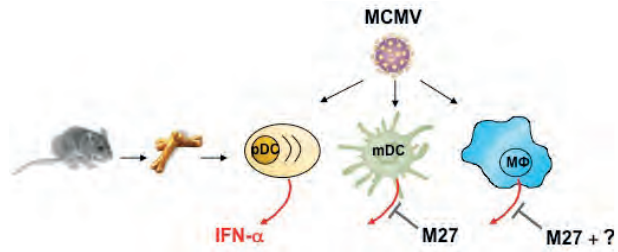
Mittels Jc1 Mutanten, bei denen an unterschiedlichen Schritten die Viruspartikelbildung inhibiert ist, konnten wir zeigen, dass eine effiziente Viruspartikelbildung für die Induktion von Interferon- $\alpha$  Antworten in pDC entscheidend ist (Grabski et al., 2014). Diese Untersuchung zeigt somit erstmals auf, dass die genetische Variabilität von HCV zu einer unterschiedlich starken Induktion der angeborenen Immunität führen kann. Derzeit wird mit klinischen Proben untersucht, ob im Fall von HCV Varianten, die schlechtere Antworten der angeborenen Immunität induzieren, insgesamt schwerere Krankheitsverläufe zu beobachten sind.



**Abb. 2:** Anders als die HCV Variante JFH1 induziert die Variante Jc1 Interferon- $\alpha$  Antworten in primären humanen pDC. (A) Schematische Darstellung des JFH1 Virus und der Viruschimären Jc1, die beide dem Genotyp 2a zugerechnet werden und sich nur in den Strukturgenen unterscheiden. (B) pDC wurden mit Viruspartikeln in einem Verhältnis von einem Viruspartikel pro Zelle (MOI 1) stimuliert und nach 18 Stunden Inkubation wurde der Interferon- $\alpha$  Gehalt in zellfreien Kulturüberständen mittels ELISA bestimmt (siehe auch Grabski et al., 2015).

### Das Zytomegalievirus wendet verschiedene Strategien an, um die Induktion von antiviralen Interferonantworten zu inhibieren

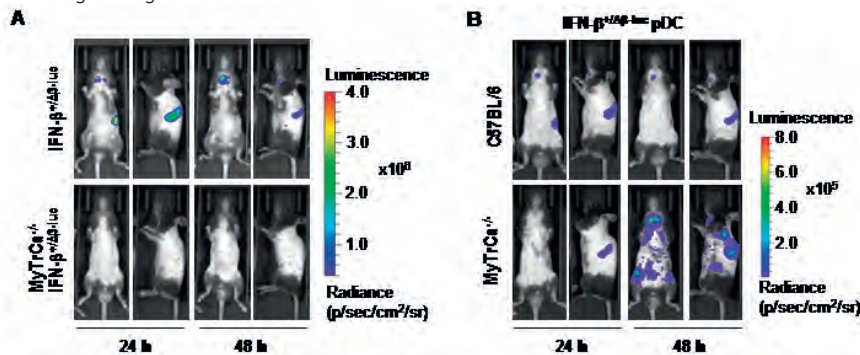
Bei gesunden Personen unterbindet das funktionelle Immunsystem die Vermehrung und Ausbreitung des humanen Zytomegalievirus (HCMV), wobei in der Regel das Virus latent in Zellen des Wirts vorhanden bleibt. Werden immunsupprimierte Patienten infiziert oder findet eine Reaktivierung des latenten Virus statt, so kann das dramatische Folgen für den Patienten haben. Murines CMV (MCMV) ist ein gut etabliertes Modell für die Analyse des empfindlichen Wirt/ Erreger-Gleichgewichts. Die immunologische Kontrolle von MCMV Infektionen hängt von der frühen Induktion von Typ I Interferonantworten ab. Bisher war unklar, ob MCMV-kodierte Evasine die Induktion von Interferonantworten hemmen. Wir konnten eine verstärkte Expression von frühen MCMV-Genen in aus Knochenmarkszellen differenzierten Makrophagen ( $M\Phi$ ) und mDC nachweisen, während in pDC keine MCMV-Genexpression nachweisbar war. Jedoch zeigten MCMV stimulierte pDC stärkere Typ I Interferonantworten als  $M\Phi$  oder mDC. Die Interferoninduktion in pDC ist dabei von der Virus-Erkennung durch den Toll-ähnlichen Rezeptor 9 (TLR-9) abhängig, wohingegen mDC und  $M\Phi$  MCMV-Infektionen unabhängig von TLR und RIG-I-ähnlichen Helikasen erkennen. Experimente mit der MCMV Variante MCMV- $\Delta$ M27, welcher der STAT2 Antagonist M27 fehlt, zeigten in mDC und  $M\Phi$  eine stärkere Interferoninduktion im Vergleich zur Stimulation mit wildtyp MCMV. Im Gegensatz dazu exprimierten pDC gleiche Mengen von Typ I Interferon nach Stimulation mit MCMV- $\Delta$ M27 und wildtyp MCMV (Döring et al., 2014). Diese Experimente veranschaulichen, dass das virale Evasin M27 nicht nur Typ I Interferonrezeptor vermittelte Signale hemmt, sondern auch die Induktion von Interferonantworten in mDC und  $M\Phi$ . Zusammengefasst sind dies die ersten Ergebnisse, die zeigen, dass MCMV spezifische Mechanismen entwickelt hat, um Typ I Interferonantworten in unterschiedlichen Immunzellentypen zu modulieren.



**Abb. 3:** Schematische Zusammenfassung der Rolle des MCMV-kodierten Evasins M27 bei der Infektion von Immunzellen (weitere Details in Döring et al., 2014).

**Nicht nur pDC, sondern auch Stromazellen müssen nach einer viralen Infektion Erreger erkennen, damit sich ein langfristiger Immunschutz entwickelt**

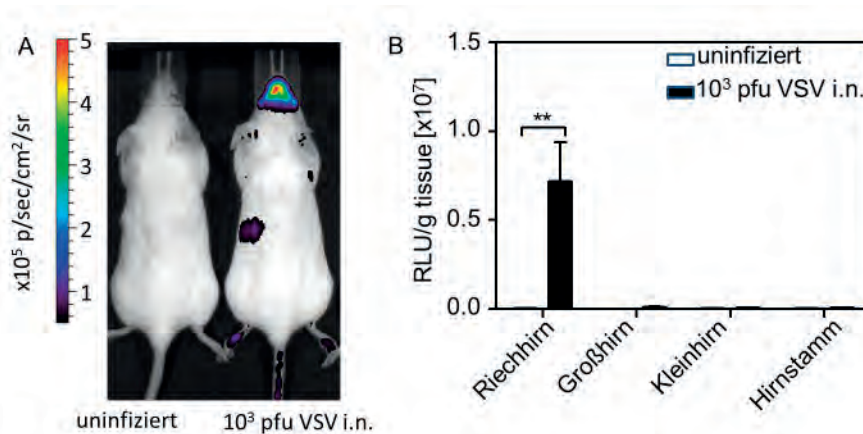
Obwohl pDC nach einer Virusinfektion wichtige Typ I Interferonproduzenten sind, legen neuere Daten nahe, dass die Depletion von pDC keinen entscheidenden Einfluss auf den Verlauf von Virusinfektionen hat. Um die biologische Bedeutung von pDC zu klären, wurden gentechnisch veränderte Mäuse hergestellt, bei denen die für die VSV Erkennung relevanten Erkennungsrezeptoren deletiert sind. Dabei fehlen diesen Tieren die Adaptorproteine MyD88 und TRIF für die Viruserkennung über Toll-ähnliche Rezeptoren, sowie der Adaptor Cardif, der auch als IPS-1 bezeichnet wird, für die Erkennung über zytosolische RIG-I ähnliche Helikasen (MyTrCa<sup>-/-</sup>). Tatsächlich können solche MyTrCa<sup>-/-</sup> Mäuse nach einer VSV Infektion kein schützendes Typ I Interferon produzieren (Abb. 4A) und versterben innerhalb weniger Tage. Werden jedoch wildtyp pDC, welche über ein intaktes Viruserkennungssystem verfügen, in MyTrCa<sup>-/-</sup> Mäuse adoptiv transferiert, überleben so behandelte Tiere VSV Infektionen bis zu 8 Tage länger (Spanier et al., 2014). Bei näherer Betrachtung kann man feststellen, dass die Interferon-β Antwort von adoptiv transferierten pDC in MyTrCa<sup>-/-</sup> und Kontroll-Tieren dem Muster einer natürlichen Interferoninduktion in sekundären lymphatischen Organen von wildtyp Tieren entspricht (vergleiche Abb. 4A, obere Reihe, und Abb. 4B). Diese Daten belegen, dass nach Stimulation adoptiv transferierte pDC in sekundäre lymphatische Organe rekrutiert werden. Die Analyse von knochenmarkschimären Mäusen, bei denen entweder nur die Immunzellen oder die sonstigen radioresistenten Körperzellen aus MyTrCa<sup>-/-</sup> Mäusen stammen, zeigte, dass neben den pDC auch andere Körperzellen einen entscheidenden Beitrag leisten, VSV zu erkennen und eine schützende Immunantwort einzuleiten. Neueste Experimente belegen, dass Stromazellen in sekundären lymphatischen Organen zur Interferonproduktion beitragen. Derzeit untersuchen wir, welche Stromazelltypen an der Viruserkennung beteiligt sind und die Induktion einer schützenden Immunantwort unterstützen.



**Abb. 4:** In Folge einer VSV Infektion wird TLR- und RLH-abhängig in sekundären lymphatischen Organen eine schützende Typ I Interferonantwort induziert. (A) 24 und 48 nach i.v. VSV Infektion wurde in immunkompetenten Interferon-β Reporter-tieren eine starke Interferon-β abhängige Luziferase Expression in sekundären lymphatischen Organen beobachtet, während Mustererkennungsrezeptor-defiziente MyTrCa<sup>-/-</sup> Interferon-β Reporter-mäuse keine Interferon-β Expression zeigten. (B) Adoptiv transferierte Interferon-β-Reporter pDC zeigten eine vergleichbar lokalisierte Interferon-β Induktion in wildtyp und MyTrCa<sup>-/-</sup> Mäusen (weitere Details Spanier et al. 2014).

**Bei einer viralen Enzephalitis produzieren nicht pDC, sondern im Hirn lokalisierte Astrozyten protektives Interferon**

Da es sich bei Neuronen um eine essentielle, und in weiten Teilen nicht-erneuerbare Zellpopulation handelt, werden im zentralen Nervensystem (ZNS) ganz besondere Anforderungen an die anti-virale Immunantwort gestellt. So existiert im ZNS ein Milieu, das als „immunprivilegiert“ bezeichnet wird und in dem notwendige Immunantworten so moduliert sind, dass die Beeinträchtigung und der Verlust von Neuronen möglichst gering sind. Eine wichtige Rolle bei der Abwehr von viralen Infektionen des ZNS spielen die Typ I Interferone. Bereits in früheren Studien konnten wir zeigen, dass eine Typ I interferonabhängige Signalweiterleitung innerhalb des Gehirns notwendig ist, um nach einer VSV Infektion das Überleben zu sichern. Da sich im Hirn jedoch keine pDCs finden, müssten diese erst nach einer Infektion einwandern. Das würde zu lange dauern, um eine adäquate Immunantwort zu vermitteln. Zudem verhindert die Blut-Hirn-Schranke, dass Typ I Interferon aus dem Blut in das Hirn übertritt. So stellte sich die Frage, welche Zellen im ZNS bei einer Virusinfektion schützendes Typ I Interferon bilden? Wir konnten zeigen, dass nach einer intranasalen VSV Infektion das Virus in das Riechhirn gelangt und dort lokal von Astrozyten vermittelte Typ I Interferonantworten induziert (Abb. 5). Hierbei wird in erster Linie Interferon- $\beta$  gebildet, wohingegen die Interferon- $\alpha$  Subtypen im ZNS nur eine untergeordnete Rolle spielen (Detje et al., 2015). Bei Astrozyten handelt es sich um Gliazellen, die unter anderem am Aufbau der Blut-Hirn-Schranke beteiligt sind. Sie stehen in direktem Kontakt mit Neuronen und übernehmen deren Versorgung mit Neurotransmittern und Nährstoffen. Offensichtlich übernehmen sie darüber hinaus eine wichtige immunologische Funktion und modulieren über die lokale Typ I Interferonproduktion das Immungeschehen im ZNS.



**Abb. 5:** Nach intranasaler VSV Applikation kommt es im Riechhirn des zentralen Nervensystems zu einer lokalen Induktion von Interferon- $\beta$ . (A) Drei Tage nach intranasaler VSV Infektion zeigen IFN- $\beta$  Reporter-mäuse im vorderen Bereich des Schädels eine massive Induktion der Interferon- $\beta$ -Promotor abhängigen Luciferase, deren Expression proportional von der IFN- $\beta$  Expression abhängt und im In vivo Imager dargestellt ist. (B) Eine ex vivo Analyse zeigt, dass nach einer intranasalen VSV Infektion das schützende Interferon- $\beta$  lokal im Riechhirn gebildet wird, wohingegen im Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm keine Interferon- $\beta$ -Promotor-Aktivität detektierbar ist (siehe auch Detje et al., 2015).

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Experimentelle Virologie, TWINCORE, Hannover; Stangel, Martin (Prof. Dr.), Abteilung für Neurologie, MHH; Messerle, Martin (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Hengel, Hartmut (Prof. Dr.), Institut für Virologie, Universität Freiburg; Staeheli, Peter (Prof. Dr.), Institut für Virologie, Universität Freiburg.; Förderung: VISTRIE, HAI-IDR, N-RENNT

## Weitere Forschungsprojekte

### **Viral Strategies of Immune Evasion (VISTRIE): CMV-induced type I IFN responses and their impact on host survival**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Cicin-Sain, Luka (Prof. Dr.), HZI; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

### **Helmholtz-Alberta Initiative in Infectious Disease Research (HAI-IDR): Hepatitis C virus triggered innate Immunity**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Experimentelle Virologie, TWINCORE; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

### **Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology (N-RENNT)**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Institut für Virologie MHH; Stangel, Martin (Prof. Dr.), Abteilung für Neurologie, MHH; Förderung: Land Niedersachsen

### **Die Rolle von Typ I Interferon bei der Inhibition der Ausbreitung viraler Erreger im zentralen Nervensystem**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Abteilung für Neurologie, MHH; Bradke, Frank (Prof. Dr.), Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE); Weiss, Siefried (Dr.), Abteilung für Molekulare Immunologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

### **Entwicklung einer neuen Formulierung zur zellspezifischen Antibiotika-Therapie am Beispiel von Mycobacterium tuberculosis und M. avium**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.) und Frenz, Theresa (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie, Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand

### **Bedeutung der Fc-vermittelten Vernetzung von monoklonalen Antikörpern für deren therapeutische Funktion**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

### **RNA-basierte Impfstrategien gegen Infektionserkrankungen**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

### **Analyse neuer 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; Förderung: interne Mittel

### **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; Förderung: interne Mittel

### **Identifizierung neuer Biomarker für akute bakterielle Infektionen. Combatting Antibacterial Resistance in Europe (COMBACTE), WP5E „Diagnostics and Biomarkers“.**

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.); Kooperationspartner: Illig, Thomas (Prof. Dr.), Hannover Unified Biobank MHH; Abel, Laurent (Prof. Dr.), INSERM, Université Descartes, Paris; Vila, Jordi (Prof. Dr.) Universität de Barcelona; Sievers, Jörg (Dr.), Glaxo-Smith-Kline, London; Schreiber, Jens (Prof. Dr.), Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: EU

**Identifizierung von neuen Biomarkern für frühe Diagnose und Risikostratifizierung bei Atemwegsinfektionen. Helmholtz Gemeinschaft Cross Programme Activity „Individualized Medicine“ (iMed)**

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.); Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

**Rolle von immunoresponse gene 1 (Irg1) und Itakonsäure in der antiviralen Immunität**

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.); Kooperationspartner: Hiller, Karsten (Dr.), Universität Luxemburg; Förderung: interne Mittel

**MicroRNAs als Biomarker im Liquor cerebrospinalis**

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Sühs, Kurt-Wolfram (Dr.), MHH; Förderung: Junge Akademie MHH

**Rolle von Infektionen bei chronischen Stoffwechselstörungen. Helmholtz-Gemeinschaft Portfolio Topic „Metabolism and Chronic Diseases“**

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.); Kooperationspartner: Pawlita, Michael (Dr.), Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg; Guzman, Carlos (Prof. Dr.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

**Entwicklung von molekulardiagnostischen Multiplex-Assays für den ereignisnahen Nachweis von Atemwegsinfektionserregern. German-Egyptian Research Funds (GERF)**

■ Projektleitung: Bahgat-Riad, Mahmoud (Dr.) und Pessler, Frank (PD Dr.); Förderung: BMBF

**Originalpublikationen**

Arnold P, Himmels P, Weiss S, Decker TM, Markl J, Gatterdam V, Tampe R, Bartholomäus P, Dietrich U, Dürr R. Antigenic and 3D structural characterization of soluble X4 and hybrid X4-R5 HIV-1 Env trimers. *Retrovirology* 2014;11:42-4690-11-42

Bald T, Landsberg J, Lopez-Ramos D, Renn M, Glodde N, Jansen P, Gaffal E, Steitz J, Tolba R, Kalinke U, Limmer A, Jönsson G, Hölzel M, Tüting T. Immune cell-poor melanomas benefit from PD-1 blockade after targeted type I IFN activation. *Cancer Discov* 2014;4(6):674-687

Bartholomäus P, Semmler LY, Bukur T, Boisguerin V, Romer PS, Tabares P, Chuvpilo S, Tyrsin DY, Matskevich A, Hengel H, Castle J, Hunig T, Kalinke U. Cell contact-dependent priming and Fc interaction with CD32+ immune cells contribute to the TGN1412-triggered cytokine response. *J Immunol* 2014;192(5):2091-2098

Basic M, Keubler LM, Buettner M, Achard M, Breves G, Schröder B, Smoczek A, Jörns A, Wedekind D, Zschemisch NH, Günther C, Neumann D, Lienenklaus S, Weiss S, Hornef MW, Mähler M, Bleich A. Norovirus triggered microbiota-driven mucosal inflammation in interleukin 10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(3):431-443

Castell S, Akmatov MK, Obi N, Flesh-Janys D, Nieters A, Kemmling Y, Pessler F, Krause G. Test-retest reliability of an infectious disease questionnaire and evaluation of self-assessed vulnerability to infections: findings of Pretest 2 of the German National Cohort. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(11):1300-1307

Conrad E, Resch TK, Gogesch P, Kalinke U, Bechmann I, Bogdan C, Waibler Z. Protection against RNA-induced liver damage by myeloid cells requires type I interferon and IL-1 receptor antagonist in mice. *Hepatology* 2014;59(4):1555-1563

*Hepatology* 2014;59(4):1555-1563

Crouse J, Bedenikovic G, Wiesel M, Ibberson M, Xenarios I, Von Laer D, Kalinke U, Vivier E, Jonjic S, Oxenius A. Type I interferons protect T cells against NK cell attack mediated by the activating receptor NCR1. *Immunity* 2014;40(6):961-973

Detje CN, Lienenklaus S, Chhatbar C, Spanier J, Prajeeth CK, Soldner C, Tovey MG, Schlüter D, Weiss S, Stangel M, Kalinke U. Upon intranasal VSV infection astrocytes in the olfactory bulb are important IFN-beta producers that protect from lethal encephalitis. *J Virol* 2015;89(5):2731-2738

Döring M, Lessin I, Frenz T, Spanier J, Kessler A, Tegtmeyer P, Dag F, Thiel N, Trilling M, Lienenklaus S, Weiss S, Scheu S, Messerle M, Cicin-Sain L, Hengel H, Kalinke U. M27 expressed by cytomegalovirus counteracts effective type I interferon induction of myeloid cells but not of plasmacytoid dendritic cells. *J Virol* 2014;88(23):13638-13650

Fleige H, Ravens S, Moschovakis GL, Bolter J, Willenzon S, Sutter G, Häussler S, Kalinke U, Prinz I, Förster R. IL-17-induced CXCL12 recruits B cells and induces follicle formation in BALT in the absence of differentiated FDCs. *J Exp Med* 2014;211(4):643-651

Frenz T, Graalmann L, Detje CN, Döring M, Grabski E, Scheu S, Kalinke U. Independent of plasmacytoid dendritic cell (pDC) infection, pDC triggered by virus-infected cells mount enhanced type I IFN responses of different composition as opposed to pDC stimulated with free virus. *J Immunol* 2014;193(5):2496-2503

Gabaev I, Elbasani E, Ameres S, Steinbrück L, Stanton R, Döring M, Lenac Rovis T, Kalinke U, Jonjic S, Moosmann A, Messerle M. Expression of the Human Cytomegalovirus UL11 Glycoprotein in

Viral Infection and Evaluation of Its Effect on Virus-Specific CD8 T Cells. *J Virol* 2014;88(24):14326-14339

Grabski E, Wappler I, Pfaender S, Steinmann E, Haid S, Dzionek A, Pietschmann T, Kalinke U. Efficient virus assembly, but not infectivity, determines the magnitude of hepatitis C virus induced interferon-alpha responses of plasmacytoid dendritic cells. *J Virol* 2015;89(6):3200-3208

Haque A, Best SE, Montes de Oca M, James KR, Ammerdorffer A, Edwards CL, de Labastida Rivera F, Amante FH, Bunn PT, Sheel M, Sebina I, Koyama M, Varelias A, Hertzog PJ, Kalinke U, Gun SY, Renia L, Ruedl C, MacDonald KP, Hill GR, Engwerda CR. Type I IFN signaling in CD8- DCs impairs TH1-dependent malaria immunity. *J Clin Invest* 2014;124(6):2483-2496

Kühn A, Nieters A, Köttgen A, Goek ON, Michels K, Nöthlings U, Jacobs G, Meisinger C, Pessler F, Akmatov MF, Kuhnisch J, Moebus S, Glocker E, Naus S, Keimling M, Leitzmann M, Linseisen J, Sarioglu H, von Toerne C, Hauck SM, Wallaschofski H, Wichmann HE, Illig T. Machbarkeitsprüfung und Qualitätsentwicklung zur Gewinnung von Biomaterialien in den Pretest-Studien der Deutschen Nationalen Kohorte. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(11):1255-1263

Mall S, Akmatov MK, Schultze A, Ahrens W, Obi N, Pessler F, Krause G. Web-based questionnaires to capture acute infections in long-term cohorts: findings of a feasibility study. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(11):1308-1314

Mehraj J, Akmatov MK, Strompl J, Gatzemeier A, Layer F, Werner G, Pieper DH, Medina E, Witte W, Pessler F, Krause G. Methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a random sample of non-hospitalized adult population in northern Germany. *PLoS One* 2014;9(9):e107937

Nair S, Michaelsen-Preusse K, Finsterbusch K, Stegemann-Koniszewski S, Bruder D, Grashoff M, Korte M, Köster M, Kalinke U, Hauser H, Kröger A. Interferon regulatory factor-1 protects from fatal neurotropic infection with vesicular stomatitis virus by specific inhibition of viral replication in neurons. *PLoS Pathog* 2014;10(3):e1003999

Novoselova N, Della Beffa C, Wang J, Li J, Pessler F, Klawonn F. HUM calculator and HUM package for R: easy-to-use software tools for multicategory receiver operating characteristic analysis. *Bioinformatics* 2014;30(11):1635-1636

Schultze A, Akmatov MK, Andrzejak M, Karras N, Kemmling Y, Maulhardt A, Wieghold S, Ahrens W, Gunther K, Schlenz H, Krause G, Pessler F. Comparison of stool collection on site versus at home in a population-based study: feasibility and participants' preference in Pretest 2 of the German National Cohort. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(11):1264-1269

Schultze A, Akmatov MK, Castell S, Karch A, Ahrens W, Gunther K, Schlenz H, Flesch-Janys D, Obi N, Pessler F, Krause G. Collection of vaccination data in the German National Cohort: Findings of a feasibility study in three study centers. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(11):1292-1299

Sievers C, Akmatov MK, Kreienbrock L, Hille K, Ahrens W, Gunther K, Flesch-Janys D, Obi N, Michels KB, Fricke J, Greiser KH, Kaaks R, Peter HH, Pessler F, Nieters A, Krause G. Evaluation of a questionnaire to assess selected infectious diseases and their risk factors: findings of a multicenter study. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(11):1283-1291

Spanier J, Lienenklaus S, Pajjo J, Kessler A, Borst K, Heindorf S, Baker DP, Kröger A, Weiss S, Detje CN, Staeheli P, Kalinke U. Concomitant TLR/RLH signaling of radioresistant and radiosensitive cells is essential for protection against vesicular stomatitis virus infection. *J Immunol* 2014;193(6):3045-3054

Tschurtschenthaler M, Wang J, Fricke C, Fritz TM, Niederreiter L, Adolph TE, Sarcevic E, Künzel S, Offner FA, Kalinke U, Baines JF, Tilg H, Kaser A. Type I interferon signalling in the intestinal epithelium affects Paneth cells, microbial ecology and epithelial regeneration. *Gut* 2014;63(12):1921-1931

Volz A, Langenmayer M, Jany S, Kalinke U, Sutter G. Rapid expansion of CD8+ T cells in wild-type and type I interferon receptor-deficient mice correlates with protection after low-dose emergency immunization with modified vaccinia virus Ankara. *J Virol* 2014;88(18):10946-10957

Weber E, Finsterbusch K, Lindquist R, Nair S, Lienenklaus S, Gekara NO, Janik D, Weiss S, Kalinke U, Överby AK, Kröger A. Type I interferon protects mice from fatal neurotropic infection with Langat virus by systemic and local antiviral responses. *J Virol* 2014;88(21):12202-12212

Zheng LS, Hitoshi S, Kaneko N, Takao K, Miyakawa T, Tanaka Y, Xia H, Kalinke U, Kudo K, Kanba S, Ikenaka K, Sawamoto K. Mechanisms for interferon-alpha-induced depression and neural stem cell dysfunction. *Stem Cell Reports* 2014;3(1):73-84

Züst R, Toh YX, Valdes I, Cerny D, Heinrich J, Hermida L, Marcos E, Guillen G, Kalinke U, Shi PY, Fink K. Type I interferon signals in macrophages and dendritic cells control dengue virus infection: implications for a new mouse model to test dengue vaccines. *J Virol* 2014;88(13):7276-7285

## Übersichtsarbeiten

Abou-El-Enein M, Bauer G, Reinke P, Renner M, Schneider CK. A roadmap toward clinical translation of genetically-modified stem cells for treatment of HIV. *Trends Mol Med* 2014;20(11):632-642

Narayanan G, Cossu G, Galli MC, Flory E, Ovelgonne H, Salmikangas P, Schneider CK, Trouvin JH. Clinical development of gene therapy needs a tailored approach: a regulatory perspective from the European Union. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2014;25(1):1-6

Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, Quarmby V, Richards S, Schneider CK, Subramanyam M, Swanson S, Verthelyi D, Yim S. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. *AAPS J* 2014;16(4):658-673

van Aerts LA, De Smet K, Reichmann G, Willem van der Laan J, Schneider CK. Biosimilars entering the clinic without animal studies: A paradigm shift in the European Union. *MAbs* 2014;6(5):1155-1162



Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky MC, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014;124(22):3191-3196

### Abstracts

2014 wurden 19 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Bartholomäus, Patrick (Dr. rer. nat.): Analysis of the superagonistic anti-CD28 mediated T cell stimulation.

Döring, Marius (PhD): Dendritic cells in CMV infection.

Spanier, Julia (Dr. rer. nat.): Dissection of redundant and non-redundant signaling pathways in virus sensing.

### Master

Durán, Verónica: Selective targeting of antigen-presenting cells by using an innovative formulation system.

Sohail, Aaqib: Pre-analytical and analytical evaluation of S100 proteins as biomarker for acute bacterial infections.

Tegtmeyer, Pia-Katharina: Role of different pattern recognition platforms in the control of a DNA-virus infection.

### Stipendien

Keßler, Annett: 8th International Vaccine and ISV Annual Global Congress in Philadelphia, gefördert durch DGfI und Euroimmun AG.

Borst, Katharina: Cytokines in Melbourne, gefördert durch DGfI und Euroimmun AG.

Araujo, Leonardo: Stipendium durch Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Brasilien) für einen 11-monatigen Forschungsaufenthalt in der AG Pessler.

Tantawy, Mohamed: Promotionsstipendium in der AG Pessler gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD).

Samir, Mohamed: Promotionsstipendium in der AG Pessler gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD).

Habib, Aamna: Promotionsstipendium in der AG Pessler, gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD).

Iqbal, Azeem: Promotionsstipendium in der AG Pessler, gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD).

Arshad, Haroon: Promotionsstipendium in der AG Pessler, gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD).

Kuhn, Maike: Promotionsstudentin in der AG Pessler. Kurzzeitstipendium (3 Monate), gefördert durch die European Molecular Biology Organization (EMBO) für die Durchführung eines Forschungsprojektes über Stoffwechselflüsse in Influenzainfektion in der AG Hiller, Universität Luxemburg.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.): Geschäftsstellenleiter der Translationsallianz Niedersachsen (TRAIN), Vorstandsmitglied der „Association for Immunotherapy of Cancer (CIMT)“; Vorsitzender der „Regulatory Research Group (RRG)“ am CIMT; Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Vakzine Projekt Management GmbH (VPM); Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat des Biomolekularen Wirkstoffzentrums (BMWZ) der Leibniz-Universität Hannover; Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat des LOEWE Zentrum für Zell- und Gentherapie (CGT); Gutachter für Forschungsförderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland; Agence National de la Recherche (ANR), Frankreich; Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF), Österreich; Swiss National Science Foundation (SNF), Schweiz; German-Israeli-Foundation (GIF); Health Research Board (HRB), Netherlands; Organisation for Health Research and Development (NOHRD), Niederlande; Swedish Research Council (SRC), Schweden; Ad hoc Reviewer für die Fachzeitschriften *Blood*, *European Journal of Immunology*, *FEBS Journal*, *International Journal of Cancer*, *Journal of Immunology*, *Journal of Virology*, *Journal of Immunological Methods*, *Nat. Biotech.*, *Immunity*, *PNAS*, *J. Neuroimmunol.*, *Brain Pathology*, *J. Biol. Chemistry*, *PLoS Pathogens*, *Vaccine*, und andere.

Pessler, Frank (PD Dr.): Koordinator von Work Package 5E „Diagnostics and Biomarkers“ des EU-geförderten europaweiten Forschungsverbundes Combatting Antibacterial Resistance in Europe (COMBACTE); Mitglied des Führungskomitees der Helmholtz Cross Programme Aktivität „Individualisierte Medizin (iMed)“; Mitglied der Thematischen Arbeitsgruppe „Infektion und Immunität“ der deutschen Nationalen Kohorte (NaKo). Editorielle Tätigkeiten: Mitglied des Editorial Board des *Journal of Clinical Rheumatology*.

## TWINCORE - Institut für Experimentelle Virologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Pietschmann

Tel.: 0511/220027130 • E-Mail: pietschmann.thomas@mh-hannover.de •

[www.twincore.de/forschung/institute/experimentelle-virologie/](http://www.twincore.de/forschung/institute/experimentelle-virologie/)

- Keywords: Hepatitis C, HCV, Respiratorisches Synzytial-Virus, RSV, Humanes Immundefizienz -Virus, HIV, Hepatitis E Virus, HEV, Nicht-Primates Hepacivirus, NPHV

### Forschungsprofil

Der Forschungsschwerpunkt des Instituts für Experimentelle Virologie am TWINCORE liegt auf der Untersuchung molekularer Replikationsmechanismen humanpathogener Erreger aus der Gruppe der RNA-Viren.

Im Jahr 2014 wurde innerhalb unseres Institutes eine neue Arbeitsgruppe des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung angesiedelt. Die Gruppe „Virusübertragung“ wird von PD Dr. Eike Steinmann geleitet und befasst sich mit den molekularen Mechanismen der Virusübertragung. Hierbei werden Virusübertragungsmechanismen untersucht und typische Übertragungswege analysiert, um Virusinfektionsrisiken einschätzen zu können. Darüber hinaus befasst sich das Team damit, Wirkstoffe zu identifizieren, welche eine Virusübertragung verhindern können. Im Rahmen einer neuen Kooperation mit Professor Heiner Wedemeyer und Dr. Patrick Behrendt (beide aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH) untersucht PD Dr. Eike Steinmann die Replikation des Hepatitis E Virus (HEV). Ziel ist es, gemeinsam HEV-Übertragungswege, Virulenzfaktoren sowie Replikationsmechanismen zu untersuchen. Auf dieser Basis können langfristig neue Interventionsstrategien entwickelt werden.

RNA-Viren sind sehr variable Krankheitserreger, die Auslöser vieler humaner Infektionskrankheiten sind. RSV ist weltweit verbreitet und vor allem ein Problem bei Kleinkindern und bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem, beispielsweise durch die Immunsuppression nach Transplantationen. Das Virus löst eine Entzündung der Atemwege aus, die bisweilen schwer verläuft. Derzeit gibt es kaum Therapiemöglichkeiten und auch keinen aktiven Impfstoff, der vor der Ansteckung mit dem Virus schützt. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie (Prof. Dr. Gesine Hansen) und dem Institut für Virologie (Prof. Dr. Thomas Schulz) untersuchen wir Wirts- und Erregerdeterminanten, die den Verlauf der RSV-Infektion beeinflussen. Hierbei konzentrieren wir uns auf die Bedeutung von Genen der angeborenen Immunität sowie auf virale Faktoren, die den Zelleintritt vermitteln.

Im Bereich der Hepatitis-C arbeiten wir gefördert durch ein ERC Starting Grant und in Kooperation mit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (Prof. Dr. Michael Manns) sowie dem Institut für Experimentelle Immunologie des TWINCORE (Prof. Dr. Ulrich Kalinke) an der Entwicklung von Kleintiermodellen für HCV. Diese Modelle sollen in Zukunft für Untersuchungen zu Pathogenese der Hepatitis-C und für die Impfstoffentwicklung genutzt werden.

### Forschungsprojekte

#### Infektion von Tieren mit HCV-verwandten Viren

Mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) sind weltweit etwa 160 Millionen Menschen infiziert und die Virusinfektion ist eine der häufigsten Ursachen für Lebertransplantationen. Zwar stehen seit kurzem neue Therapeutika gegen die Infektionskrankheit zur Verfügung, sie sind jedoch sehr teuer und damit ist fraglich, ob sie flächendeckend in ärmeren Regionen

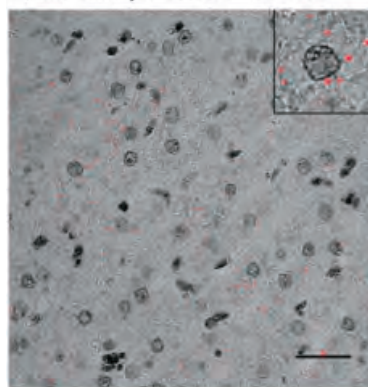
der Welt eingesetzt werden können. Also sind nach wie vor neue Präventions- und Therapiestrategien gegen das Virus nötig. Insbesondere die Entwicklung einer prophylaktischen Vakzine könnte langfristig helfen, die globale Krankheitslast durch Hepatitis C nachhaltig einzudämmen. Eines der größten Probleme bei der Erforschung von HCV sowie von HCV-Impfstoffen ist die große Spezialisierung des Virus: Es infiziert ausschließlich Menschen und Schimpansen. Für die Impfstoffentwicklung geeignete Tiermodelle sind kaum verfügbar. Unter der Leitung von PD Dr. Eike Steinmann und in enger Kooperation mit der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Pferdeklinik, Institut für Pathologie, Prof. Dr. Wolfgang Baumgärtner) haben Wissenschaftler des Institut für Experimentelle Virologie nun einen sehr engen Verwandten des Hepatitis-C-Virus in Pferden in den Fokus ihrer Forschung gerückt - damit eröffnen sich ganz neue Perspektiven für die HCV-Forschung und die Entwicklung von Abwehrstrategien gegen das Virus.

Dank moderner Gensequenzierungstechniken wurden im Laufe der vergangenen Jahre einige neue "Verwandte" von HCV in verschiedenen Spezies identifiziert. Dies wirft interessante Fragen über den Ursprung des HCV sowie über mögliche Übertragungswege von Hepatitis-C-ähnlichen Viren zwischen unterschiedlichen Wirtsspezies auf. Darüber hinaus könnte die Infektion von Tieren mit diesen HCV-Verwandten Erregern, ein geeignetes Tiermodell für die HCV Infektion sein. Der Vergleich der Gensequenzen verschiedener Hepatitis-C-ähnlicher Viren aus Affen, Hunden, Pferden, Mäusen und Fledermäusen zeigte, dass das Nicht-Primaten Hepacivirus (NPHV), das in Pferden entdeckt wurde, besonders eng mit dem Hepatitis-C-Virus verwandt ist. Unklar war jedoch, ob NPHV auch biologisch HCV ähnelt.

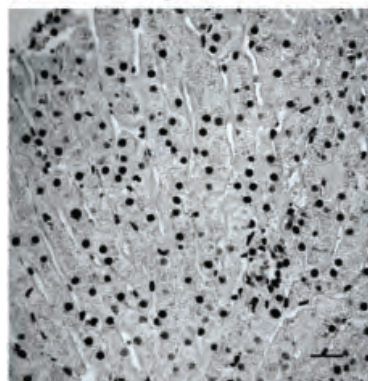
Blutseren von 600 Pferden, denen ohnehin Blut aus unterschiedlichsten Gründen in der Pferdeklinik abgenommen wurde, wurden auf Spuren von NPHV untersucht. Hierbei wurden bei über 30% der Pferde serologische Marker einer NPHV-Infektion entdeckt. Bei etwa 2.5% der Tiere wurde gleichzeitig virale RNA nachgewiesen, so dass eine NPHV-Infektion bei Pferden verhältnismäßig häufig auftritt.

Die Untersuchung der Leberfunktion der Tiere zeigte bei 7 von 11 Tieren keine Einschränkungen. Allerdings wurden bei 3 Tieren leicht erhöhte und bei einem Tier deutlich erhöhte Serum-Leberwerte beobachtet. Mit Hilfe organspezifischer quantitativer RT-PCR-Verfahren konnten wir belegen, dass NPHV RNA vorwiegend in der Leber der Tiere zu finden ist. Durch in situ Hybridisierung wurde der Hepatotropismus von NPHV weiter bestätigt. Schließlich konnte durch eine longitudinale Studie gezeigt werden, dass NPHV bei Pferden sowohl akute als auch chronische Infektionen, das heißt Infektionen, die für mehr als sechs Monate andauern, auslöst. Die Viruseliminierung korreliert mit Antikörper-Serokonversion sowie mit erhöhten Leberwerten, so dass vermutlich humorale und zelluläre immunologische Prozesse die Ausheilung von NPHV vermitteln. Demnach ist NPHV nicht nur genetisch eng mit HCV verwandt, sondern auch hinsichtlich dem Gewebetropismus sowie dem natürlichen Verlauf der Infektion. In Zukunft wollen wir klären, wie NPHV von Pferd zu Pferd übertragen wird, welche immunologischen Prozesse im Detail die Infektion kontrollieren und ob Menschen die beruflich mit Pferden arbeiten - demnach prinzipiell ein erhöhtes Expositionsrisiko haben - serologische Marker einer NPHV Infektion aufweisen. Auf diese Weise soll das Grund-

A) NPHV-positive Leber



B) NPHV-negative Leber



**Abb. 1:** Nachweis von NPHV-RNA in der Leber NPHV-infizierter Pferde. Virale RNA wurde mit Hilfe einer fluoreszenz-basierten in situ Hybridisierung nachgewiesen (roter Farbstoff). (A) NPHV-infizierte Pferdeleber. (B) Leberschnitt eines Kontrolltiers.

verständnis der NPHV-Infektion ausgebaut werden, um zu prüfen, in wie weit sie der HCV-Infektion im Menschen ähnelt. Darüber hinaus soll abgeklärt werden, ob eine Übertragung von NPHV auf den Menschen auftreten könnte.

■ Projektleitung: Steinmann, Eike (PD Dr.); Kooperationspartner: Baumgärtner, Wolfgang (Prof. Dr.), Pferdeklinik, Institut für Pathologie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: Helmholtz Gemeinschaft

## Weitere Forschungsprojekte

### VIRA FRONT - species barriers of hepatitis C virus replication

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), TWINCORE; Kühnel, Florian (PD Dr.), Gastroenterologie MHH; Förderung: ERC

### Interaktion des Hepatitis-C-Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Manns, Michael (Prof. Dr.), Cornberg, Markus (PD. Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Gastroenterologie MHH; Förderung: DFG SFB 900 Teilprojekt A6

### Bedeutung der HCV Hüllproteine für die Assemblierung und Freisetzung infektiöser Viren

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Steinmann, Eike (PD Dr.); Kooperationspartner: Sarrazin, Christoph (Prof. Dr.), Uniklinikum Frankfurt; Förderung: DFG PI 734/2-1

### Kartierung des CD81-assoziierten Hepatitis-C-Virus Eintrittsproteoms

■ Projektleitung: Gerold, Gisa (Dr.); Kooperationspartner: Mann, Matthias (Prof. Dr.), Meissner, Felix (Dr.), MPI für Biochemie München; Förderung: DFG GE 2145/3-1

### Helmholtz Alberta Initiative for Infectious Disease Research

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schang, Luis (Prof. Dr.), Alberta University, Canada; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft SO-073

### Characterization of the secretory glycoprotein 90K/LGALS3BP as an antiviral restriction factor

■ Projektleitung: Goffinet, Christine (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Telenti, Amalio (Prof. Dr.), The J Craig Venter Institute, La Jolla, California, USA; Förderung: DFG SFB 900 Teilprojekt C8

### Originalpublikationen

Bankwitz D, Vieyres G, Hueging K, Bitzegeio J, Doepke M, Chhatwal P, Haid S, Catanese MT, Zeisel MB, Nicosia A, Baumert TF, Kaderali L, Pietschmann T. Role of hypervariable region 1 for the interplay of hepatitis C virus with entry factors and lipoproteins. *J Virol* 2014;88(21):12644-12655

Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014;DOI: 10.1016/j.jhep.2014.08.047

Doerrbecker J, Friesland M, Riebesehl N, Ginkel C, Behrendt P, Brown RJ, Ciesek S, Wedemeyer H, Sarrazin C, Kaderali L, Pietschmann T, Steinmann E. Incorporation of primary patient-derived glycoproteins into authentic infectious hepatitis C virus particles. *Hepatology* 2014;60(2):508-520

Garcia-Risco MR, Vazquez E, Sheldon J, Steinmann E, Riebesehl N, Fornari T, Reglero G. Supercritical fluid extraction of heather (*Calluna vulgaris*) and evaluation of anti-hepatitis C virus activity

of the extracts. *Virus Res* 2014;198C:9-14

Gerold G, Pietschmann T. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets. *Dig Dis* 2014;32(5):525-537

Grabski E, Wappler I, Pfaender S, Steinmann E, Haid S, Dzionek A, Pietschmann T, Kalinke U. Efficient virus assembly, but not infectivity, determines the magnitude of hepatitis C virus induced interferon-alpha responses of plasmacytoid dendritic cells. *J Virol* 2015;89(6):3200-3208

Irving WL, Rupp D, McClure CP, Than LM, Titman A, Ball JK, Steinmann E, Bartenschlager R, Pietschmann T, Brown RJ. Development of a high-throughput pyrosequencing assay for monitoring temporal evolution and resistance associated variant emergence in the Hepatitis C virus protease coding-region. *Antiviral Res* 2014;110:52-59

Lange M, Fiedler M, Bankwitz D, Osburn W, Viazov S, Brovko O, Zekri AR, Khudyakov Y, Nassal M, Pumpens P, Pietschmann T,

Timm J, Roggendorf M, Walker A. Hepatitis C virus hypervariable region 1 variants presented on hepatitis B virus capsid-like particles induce cross-neutralizing antibodies. *PLoS One* 2014;9(7):e102235

Pfaender S, Brinkmann J, Todt D, Riebesehl N, Steinmann J, Steinmann J, Pietschmann T, Steinmann E. Mechanisms of viral inactivation methods against hepatitis C virus. *Appl Environ Microbiol* 2015;81(5):1616-1621

Pfaender S, Cavalleri JM, Walter S, Doerrbecker J, Campana B, Brown RJ, Burbelo PD, Postel A, Hahn K, Kusuma A, Riebesehl N, Baumgärtner W, Becher P, Heim MH, Pietschmann T, Feige K, Steinmann E. Clinical course of infection and viral tissue tropism of hepatitis C virus-like non-primate hepaciviruses. *Hepatology* 2015;61(2):448-459

Vercauteren K, Van Den Eede N, Mesalam AA, Belouzard S, Catanese MT, Bankwitz D, Wong-Staal F, Cortese R, Dubuisson J, Rice CM, Pietschmann T, Leroux-Roels G, Nicosia A, Meuleman P. Successful anti-scavenger receptor class B type I (SR-BI) monoclonal antibody therapy in humanized mice after challenge with HCV variants with in vitro resistance to SR-BI-targeting agents. *Hepatology* 2014;60(5):1508-1518

Vidigal PG, Müsken M, Becker KA, Häussler S, Wingender J, Steinmann E, Kehrman J, Gulbins E, Buer J, Rath PM, Steinmann J. Effects of green tea compound epigallocatechin-3-gallate against *Stenotrophomonas maltophilia* infection and biofilm. *PLoS One* 2014;9(4):e92876

### Übersichtsarbeiten

Pfaender S, Brown RJP, Pietschmann T, Steinmann E. Natural reservoirs for homologs of hepatitis C virus. *Emerg Microbes Infect* 2014;3:

Vieyres G, Dubuisson J, Pietschmann T. Incorporation of hepatitis C virus E1 and E2 glycoproteins: the keystones on a peculiar virion. *Viruses* 2014;6(3):1149-1187

### Abstracts

2014 wurden 27 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Chhatwal, Patrick (Dr. med.): Regulation der Hepatitis C Virus Replikation, Virusproduktion und -infektion durch Gallensäuren.

Dörrbecker, Juliane Anna (Dr. rer. nat.): Analysis of hepatitis C virus transmission pathways and glycoprotein function in tissue culture.

### Wissenschaftspreise

Doerrbecker, Juliane: "Analysis of hepatitis C virus transmission pathways and glycoprotein function in tissue culture"; Promotionspreis der MHH.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.): Beiratsmitglied Gesellschaft für Virologie; Mitglied des Editorial Boards von *Journal of Virology* und von *Journal of Hepatology*; Gutachter für ERC, DFG und für verschiedene Fachjournale wie beispielsweise *Nature*, *PLoS Pathogens*, *Gastroenterology*, *Hepatology*, *Journal of Virology* und andere.

Steinmann, Eike (PD Dr.): Ständiges Mitglied "Deutsche Fachausschuss Virusdesinfektion"; Wissenschaftlicher Beirat "Harm Reduction Supplies Knowledge Hub".

## TWINCORE - Institut für Infektionsimmunologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Tim Sparwasser

Tel.: 0511/220027-201 • E-Mail: sparwasser.office@mh-hannover.de •

[www.twincore.de/forschung/institute/infektionsimmunologie/](http://www.twincore.de/forschung/institute/infektionsimmunologie/)

■ Keywords: Dendritische Zellen, Makrophagen, Th17 Zellen, regulatorische T-Zellen, Infektion, Infektionsforschung, Impfung

### Forschungsprofil

Am Institut für Infektionsimmunologie am Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Twincore, beschäftigen sich derzeit ca. 25 Mitarbeiter unter der Leitung von Prof. Tim Sparwasser mit Fragestellungen der immunologischen Infektionsforschung. Die wissenschaftliche Ausrichtung liegt dabei auf der Entwicklung neuer, verbesserter Impfstrategien und Behandlungsmethoden gegen Infektionserkrankungen. Auf diesem Gebiet arbeitet das Institut erfolgreich mit einer Vielzahl nationaler und internationaler Kooperationspartner zusammen. Über Kooperationen und Forschungsverbünde wie SFBs, Klinische Forschergruppen und sog. „Twinning Projekte“, die translationale Ansätze der Immuntherapie und -diagnostik ermöglichen sollen, ist das Institut zudem sehr gut in den Standort Hannover integriert. Ein wichtiger Schwerpunkt unserer Forschung liegt auf der Untersuchung der Bedeutung von Mustererkennungsmolekülen z.B. aus der Familie der Toll-like Rezeptoren (TLRs) für die Aktivierung der wichtigsten positiven Regulatoren des Immunsystems und Initiatoren adaptiver Immunantworten, der dendritischen Zellen (DZ). DZ zeigen eine besonders ausgeprägte Fähigkeit, Antigene aufzunehmen, diese zu prozessieren und T-Zellen zu präsentieren. Je nachdem, wie zusätzliche Signale über Mustererkennungsmoleküle aufgenommen werden, kann das zu einer starken, protektiven (Th1, Th2 oder Th17) Immunantwort oder zur Entwicklung von regulatorischen T-Zellen (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 Institut für Infektionsimmunologie ebenfalls intensiv untersucht. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt befasst sich mit dem Zusammenhang zwischen Änderungen im Metabolismus von Immunzellen und deren Differenzierung bzw. Funktion.

Studien, die im murinen Modellsystem auf Tregs und DZ abzielen, besitzen allerdings Limitationen: Diese Zellen haben gemeinsam, dass sie einer detaillierten Untersuchung schlecht zugänglich sind. So existieren DZ-Subpopulationen in extrem geringer Anzahl in verschiedenen lymphatischen Organen, die teilweise sehr spezialisierte Aufgaben wie z.B. die Induktion von Toleranz, besitzen. Aus diesem Grunde entwickeln wir in unserem Labor transgene Mausmodelle, die eine Untersuchung und Manipulation dieser Zellpopulationen *in vivo* erlauben. Die Verwendung transgener und gendefizienter Mausmodelle ermöglicht uns die Untersuchung der Rolle von Molekülen der TLR-Familie und des TLR-Signalwegs in DZ und DZ-Subpopulationen bei der Induktion bzw. Regulation von Immunantworten nach Infektionen mit unterschiedlichen infektiösen Erregern. Diesbezüglich erforscht Dr. Franz Puttur im Rahmen der HiLF Förderung die Rolle des Adaptormoleküls MyD88 in plasmazytoiden DZ, einer speziellen DZ-Subpopulation, während der Infektion mit dem murinen Zytomegalie Virus. Des Weiteren leitet Dr. Matthias Lochner am Institut eine Nachwuchsgruppe zum Thema „Interaktion von DZ, Th17 Zellen und Tregs in gastrointestinalen Infektionen“ mit Fokus auf der Erforschung der Th17 T-Zellpopulation. Th17 T-Zellen stehen im Verdacht, in Autoimmunerkrankungen stark entzündungsfördernd zu wirken, spielen im Darm aber auch eine wichtige Rolle für die Immunantwort gegen infektiöse Erreger. In diesem Zusammenhang liegt ein weiterer Schwerpunkt auf der Interaktion zwischen den infektiösen Erregern und DZ speziell im Darm. Hier untersuchen wir, wie Signale von DZ aufgenommen und in entsprechende inflammatorische Th17 bzw. regulatorische T-Zell Antworten übersetzt werden.

## Forschungsprojekte

### Die Rolle des Fettsäure-Metabolismus in der Differenzierung von T-Helfer 17 und regulatorischen T-Zellen

Ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit unseres Instituts ist es, die Funktion und Regulation von T-Helfer (Th) Zellen bei Immunantworten zu verstehen. Th Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von pathogenen Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten. Die von diesen T-Zellen gebildeten Zytokine sind dabei wichtig für die Infektabwehr. Allerdings können die von T-Zellen ausgeschütteten Zytokine eine stark entzündungsfördernde Wirkung haben. Versagt die Kontrolle der T-Zell Antwort, kann es deshalb zu lang anhaltenden chronischen Entzündungen kommen, die sich sogar gezielt gegen eigene Gewebeantigene richten können, wie im Falle von Autoimmunerkrankungen.

In gesunden Menschen wird die Entwicklung von autoimmunen Reaktionen durch hochwirksame regulatorische Mechanismen verhindert. Diese Fähigkeit des Immunsystems, die als „Immunologische Toleranz“ bezeichnet wird, verhindert, dass körpereigene Zellen und Organe zum Ziel für entzündliche autoreaktive T-Zellen werden. Regulatorische T(reg) Zellen spielen bei der Aufrechterhaltung der immunologischen Toleranz eine herausragende Rolle. In den letzten Jahren konnten wir nachweisen, dass die gezielte Depletion von Treg Zellen im Mausmodell zu einem starken Autoimmun-Phänotyp führt. Durch ihre besonders ausgeprägte Fähigkeit, die Entwicklung und Funktion von entzündlichen Effektor T-Zellen zu supprimieren, haben Treg Zellen allerdings auch eine große Auswirkung auf die Induktion von anti-Tumor Immunantworten und die Regulation von wirksamen T-Zell Antworten gegen infektiöse Erreger.

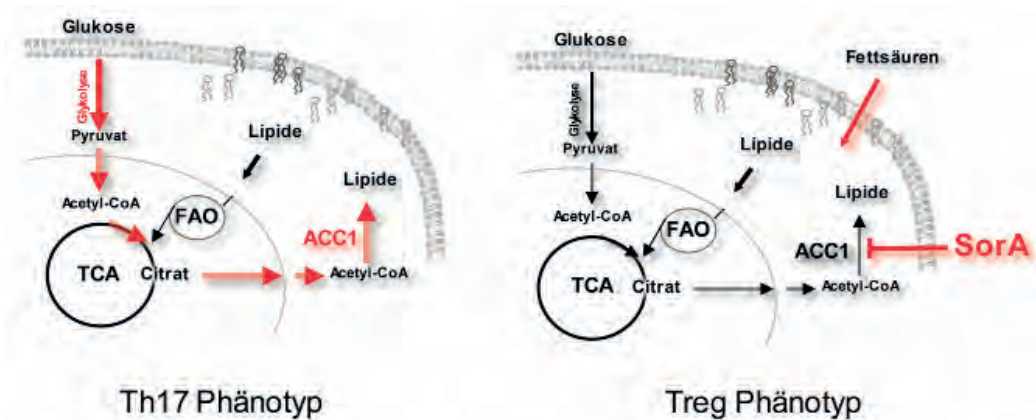
Erst vor kurzem ist eine besondere Gruppe von T-Helfer Zellen, sogenannte Th17 Zellen, in den Fokus der immunologischen Entzündungsforschung gerückt. Th17 T-Zellen produzieren entzündungsfördernde Zytokine wie z.B. Interleukin (IL)-17A, IL-17F oder auch TNFalpha. Eine Vielzahl von vorklinischen und klinischen Studien beschreiben eine wichtige Rolle für Th17 Zellen bei der Pathogenese von chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, chronisch-entzündlicher Darmerkrankung, Multipler Sklerose, sowie bei bestimmten Formen von Asthma und entzündlichen Hauterkrankungen wie z.B. Psoriasis.

Forschungsergebnisse aus den letzten Jahren, unter anderem aus unserem Labor, lieferten klare Hinweise auf Parallelen bei der Entwicklung von Th17 und Treg Zellen. Diese entwicklungsspezifische Besonderheit von Th17 und Treg Zellen stellt ein vielversprechendes therapeutisches Angriffsziel dar. Immun-modulatorische Therapieansätze, die darauf abzielen das natürliche Gleichgewicht zwischen entzündlichen Th17 Zellen und anti-entzündlichen Treg Zellen (wieder) herzustellen, haben deshalb ein großes Potential für die Behandlung von entzündlichen Erkrankungen.

Auf der Suche nach neuen Wegen der Immunmodulation von T-Zell Antworten ist es uns gelungen, in Zusammenarbeit mit Forschern aus dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsimmunologie (HZI) und dem Helmholtz Institut für Pharmazeutische Forschung (HIPS) einen Naturstoff zu identifizieren, der selektiv die Entstehung von entzündlichen Th17 Zellen inhibiert und stattdessen die Bildung anti-entzündlicher Treg Zellen fördert. Dieser Naturstoff, Soraphen A, wird von dem im Boden lebenden Myxobakterium *Sorangium Cellulosum* produziert. Wir konnten zeigen, dass Soraphen A in T-Zellen an das Enzym Acetyl-CoA-Carboxylase 1 (ACC1) bindet und seine Funktion hemmt. ACC1 spielt eine wichtige Rolle im zellulären Fettstoffwechsel. Es katalysiert den entscheidenden ersten Schritt in der de novo Synthese von langkettigen Fettsäuren, die z.B. als Bestandteil von zellulären Membranen eine wichtige Funktion für die Biologie der Zelle einnehmen.

Durch die Anwendung verschiedener metabolischer Analysemethoden, wie z.B. der <sup>13</sup>C-Flux Analyse, konnten wir in enger Zusammenarbeit mit Forschern der Chemischen Mikrobiologie am HZI und der Metabolomics Core Unit der MHH nachweisen, dass Th17 Zellen auf den Kohlenstoff-Transfer von Glukose über die Glykolyse und den Citratzyklus bis hin zur de novo Fettsäuresynthese angewiesen sind. Im Gegensatz zu Th17 Zellen können Treg Zellen bei ihrer Entstehung Fettsäuren aus ihrer Umgebung aufnehmen und hängen deshalb nicht von der Fettsäuresynthese ab. Durch die spezifische Blockade von ACC1 -und damit der Fettsäuresynthese- durch Soraphen A kann deshalb die

Th17 Entstehung inhibiert und die Treg Bildung induziert werden (Abb. 1).



**Abb. 1:** Induktion des Treg Phänotyps durch Inhibierung von ACC1. Th17 Zellen hängen bei ihrer Entstehung vom Glukosemetabolismus über Glykolyse, Citratzyklus (TCA) und de novo Synthese von Fettsäure/Lipiden ab (Th17, rote Pfeile). Die Blockade dieses Stoffwechselwegs durch Soraphen A (SorA) inhibiert die Th17 Differenzierung und führt zur Entstehung von Treg Zellen, die Fettsäuren aus der Umgebung aufnehmen können (Treg, roter Pfeil). FAO: Fettsäureoxidation im Mitochondrium

In unserer Arbeit konnten wir zudem zeigen, dass die Behandlung mit Soraphen A oder die T-Zell-spezifische Deletion von ACC1 in konditionalen Knockout Mäusen einen starken Effekt auf die Entstehung von Th17-assoziierten Entzündungsreaktionen *in vivo* hat. In der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), einem vorklinischen Mausmodell für Multiple Sklerose, konnte dadurch die Entstehung von Th17 Zellen reduziert und die krankheits-assoziierte Pathologie deutlich abgebildet werden. Der Effekt der ACC1 Inhibierung auf die T-Zell Differenzierung konnte in der Folge auch für menschliche T-Zellen bestätigt werden. Auch hier führte die Behandlung mit Soraphen A zu einer selektiven Verschiebung der Differenzierung von Th17 zu Treg Zellen.

Insgesamt war es uns in diesem Projekt möglich, einen vollkommen neuen Wirkmechanismus zu identifizieren, mit dem sich die Entstehung von entzündlichen T-Zellen manipulieren lässt. Der direkte Eingriff in den Metabolismus der T-Zelle ist ein vielversprechendes Instrument zur Entwicklung von neuen Therapieformen gegen entzündliche Erkrankungen, aber auch zur Modulation anderer T-Zell-assoziiierter Immunreaktionen z.B. bei Infektionen.

Berod, L. \*, C. Friedrich, A\*. Nandan, J\*. Freitag, S. Hagemann, K. Harmrolfs, A. Sandouk, C. Hesse, C. N. Castro, H. Bahre, S. K. Tschirner, N. Gorinski, M. Gohmert, C. T. Mayer, J. Huehn, E. Ponimaskin, W. R. Abraham, R. Muller, M. Lochner\*, and T. Sparwasser\*. 2014. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells. *Nat Med* 20:1327-33. (\* gleichberechtigte Autorenschaft)

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.), Lochner, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: SFB 900, KFO 250; Förderung: DFG

## 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: Lochner, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), HZI Braunschweig; Förderung:



DFG KFO 250

**To investigate the anti-viral function of TLR9 and MyD88 dependent signaling in plasmacytoid dendritic cells after acute MCMV infection**

■ Projektleitung: Puttur, Franz (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

**Die Rolle von dendritischen Zellen bei der Integration von Toll-like Rezeptor vermittelten Signalwegen in pro- und anti- inflammatorischen T-Zell Antworten im Darm**

■ Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.), Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**Immune Modulation of specific inflammatory Th17 and regulatory T cells subsets in chronic inflammatory bowel disease by retinoids**

■ Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.); Förderung: Novartis Foundation

**Novel DC-based vaccines for breast cancer**

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: van Kooyk, Yvette (Prof. Dr.), VU University Medical Centre Amsterdam; Förderung: BMBF / Eurotransbio

**Strategies of human pathogens to achieve acute and chronic infections B2: TLR signalling in dendritic cells**

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG/ IRTG 1273

**LISA Summer Academy**

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DAAD

**Aufbau Int. Kooperation "Characterization of the adjuvant and protective properties of Giardia lamblia surface antigens to develop mucosal vaccines"**

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Berod, Luciana (Dr.); Kooperationspartner: CONICET; Förderung: DFG

**Aufbau Int. Kooperation "Argentinean-German Meeting: "Mechanisms of pathogen invasion and protective immunity"**

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: CONICET; Förderung: DFG

**AMIBA - Doppelabschluss Master in Infection Biology Alemania- Argentina**

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Berod, Luciana (Dr.); Kooperationspartner: CUA; Förderung: DAHZ

**The influence of a small molecule compound on dendritic cell differentiation and metabolism (PhD Freya Krull)**

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DZIF

**Metabolic Influences that regulate CD4 T cell function (PhD Brenda Raud)**

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Berod, Luciana (Dr.); Förderung: ZIB, MHH

**To investigate the anti-viral function of MyD88 dependent signalling in dendritic cells and macrophages during MCMV infection (Phd Marcela Francozo)**

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DAAD - Ciencias sem fronteiras

**Originalpublikationen**

- Arnold-Schrauf C, Berod L, Sparwasser T. Dendritic cell specific targeting of MyD88 signalling pathways in vivo. *Eur J Immunol* 2015;45(1):32-39
- Arnold-Schrauf C, Dudek M, Dielmann A, Pace L, Swallow M, Kruse F, Kuhl AA, Holzmann B, Berod L, Sparwasser T. Dendritic cells coordinate innate immunity via MyD88 signaling to control *Listeria monocytogenes* infection. *Cell Rep* 2014;6(4):698-708
- Berod L, Friedrich C, Nandan A, Freitag J, Hagemann S, Harmrolfs K, Sandouk A, Hesse C, Castro CN, Bähre H, Tschirner SK, Gorinski N, Gohmert M, Mayer CT, Huehn J, Ponimaskin E, Abraham WR, Müller R, Lochner M, Sparwasser T. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells. *Nat Med* 2014;20(11):1327-1333
- Berod L, Stüve P, Varela F, Behrends J, Swallow M, Kruse F, Krull F, Ghorbani P, Mayer CT, Hölscher C, Sparwasser T. Rapid Rebound of the Treg Compartment in DEREg Mice Limits the Impact of Treg Depletion on Mycobacterial Burden, but Prevents Autoimmunity. *PLoS One* 2014;9(7):e102804
- Blankenhaus B, Reitz M, Brenz Y, Eschbach ML, Hartmann W, Haben I, Sparwasser T, Huehn J, Kuhl A, Feyerabend TB, Rodewald HR, Breloer M. Foxp3(+) regulatory T cells delay expulsion of intestinal nematodes by suppression of IL-9-driven mast cell activation in BALB/c but not in C57BL/6 mice. *PLoS Pathog* 2014;10(2):e1003913
- Buettner M, Dittrich-Breiholz O, Falk CS, Lochner M, Smoczek A, Menzel F, Bornemann M, Bode U. Stromal cells as trend-setters for cells migrating into the lymph node. *Mucosal Immunol* 2014;DOI: 10.1038/mi.2014.97
- Chrobak P, Afkhami S, Priceputu E, Poudrier J, Meunier C, Hanna Z, Sparwasser T, Jolicœur P. HIV Nef expression favors the relative preservation of CD4+ T regulatory cells that retain some important suppressive functions. *J Immunol* 2014;192(4):1681-1692
- Ehrlich A, Moreno Castillo T, Goldsmith-Pestana K, Chae WJ, Bothwell AL, Sparwasser T, McMahon-Pratt D. The Immunotherapeutic Role of Regulatory T Cells in *Leishmania (Viannia) panamensis* Infection. *J Immunol* 2014;193(6):2961-2970
- Espinoza Mora Mdel R, Steeg C, Tartz S, Heussler V, Sparwasser T, Link A, Fleischer B, Jacobs T. Depletion of Regulatory T Cells Augments a Vaccine-Induced T Effector Cell Response against the Liver-Stage of Malaria but Fails to Increase Memory. *PLoS One* 2014;9(8):e104627
- Jost NH, Abel S, Hutzler M, Sparwasser T, Zimmermann A, Roers A, Muller W, Klopffleisch R, Hengel H, Westendorf AM, Buer J, Hansen W. Regulatory T cells and T-cell-derived IL-10 interfere with effective anti-cytomegalovirus immune response. *Immunol Cell Biol* 2014;92(10):860-871
- Khan AR, Hams E, Floudas A, Sparwasser T, Weaver CT, Fallon PG. PD-L1(hi) B cells are critical regulators of humoral immunity. *Nat Commun* 2015;6:5997
- Lindenberg M, Solmaz G, Puttner F, Sparwasser T. Mouse Cytomegalovirus infection overrules T regulatory cell suppression on natural killer cells. *Virology* 2014;11(1):145-422X-11-145
- Mayer CT, Ghorbani P, Kühl AA, Stüve P, Hegemann M, Berod L, Gershwin ME, Sparwasser T. Few Foxp3 regulatory T cells are sufficient to protect adult mice from lethal autoimmunity. *Eur J Immunol* 2014;44(10):2990-3002
- Mayer CT, Ghorbani P, Nandan A, Dudek M, Arnold-Schrauf C, Hesse C, Berod L, Stüve P, Puttner F, Merad M, Sparwasser T. Selective and efficient generation of functional Batf3-dependent CD103+ dendritic cells from mouse bone marrow. *Blood* 2014;124(20):3081-3091
- Mayer CT, Lahl K, Milanez-Almeida P, Watts D, Dittmer U, Fyhrquist N, Huehn J, Kopf M, Kretschmer K, Rouse B, Sparwasser T. Advantages of Foxp3(+) regulatory T cell depletion using DEREg mice. *Immun Inflamm Dis* 2014;2(3):162-165
- Meyer Zu Hörste G, Cordes S, Mausberg AK, Zozulya AL, Wessig C, Sparwasser T, Mathys C, Wiendl H, Hartung HP, Kieseler BC. FoxP3+ Regulatory T Cells Determine Disease Severity in Rodent Models of Inflammatory Neuropathies. *PLoS One* 2014;9(10):e108756
- Pastille E, Bardini K, Fleissner D, Adamczyk A, Frede A, Wadwa M, von Smolinski D, Kasper S, Sparwasser T, Gruber AD, Schuler M, Sackaguchi S, Roers A, Muller W, Hansen W, Buer J, Westendorf AM. Transient ablation of regulatory T cells improves antitumor immunity in colitis-associated colon cancer. *Cancer Res* 2014;74(16):4258-4269
- Petzold C, Steinbronn N, Gereke M, Strasser RH, Sparwasser T, Bruder D, Geffers R, Schallenberg S, Kretschmer K. Fluorochrome-based definition of naturally occurring Foxp3 regulatory T cells of intra- and extrathymic origin. *Eur J Immunol* 2014;44(12):3632-3645
- Schuhmann MK, Kraft P, Stoll G, Lorenz K, Meuth SG, Wiendl H, Nieswandt B, Sparwasser T, Beyersdorf N, Kerkau T, Kleinschnitz C. CD28 superagonist-mediated boost of regulatory T cells increases thrombo-inflammation and ischemic neurodegeneration during the acute phase of experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35(1):6-10
- Schulze B, Piehler D, Eschke M, von Buttlar H, Köhler G, Sparwasser T, Alber G. CD4 FoxP3 regulatory T cells suppress fatal T helper 2 cell immunity during pulmonary fungal infection. *Eur J Immunol* 2014;44(12):3596-3604
- Tebartz C, Horst SA, Sparwasser T, Huehn J, Beineke A, Peters G, Medina E. A Major Role for Myeloid-Derived Suppressor Cells and a Minor Role for Regulatory T Cells in Immunosuppression during *Staphylococcus aureus* Infection. *J Immunol* 2015;194(3):1100-1111
- Villalta SA, Rosenthal W, Martinez L, Kaur A, Sparwasser T, Tidball JG, Margeta M, Spencer MJ, Bluestone JA. Regulatory T cells suppress muscle inflammation and injury in muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2014;6(258):258ra142

Wang Y, Sparwasser T, Figlin R, Kim HL. Foxp3+ T Cells Inhibit Antitumor Immune Memory Modulated by mTOR Inhibition. *Cancer Res* 2014;74(8):2217-2228

Wang Z, Friedrich C, Hagemann SC, Korte WH, Goharani N, Cording S, Eberl G, Sparwasser T, Lochner M. Regulatory T cells promote a protective Th17-associated immune response to intestinal bacterial infection with *C. rodentium*. *Mucosal Immunol* 2014;7(6):1290-1301

### Übersichtsarbeiten

Mayer CT, Sparwasser T. Assessing the suppressive activity of foxp3(+) regulatory T cells. *Methods Mol Biol* 2014;1193:85-96

### Abstracts

2014 wurden 18 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Ginter, Wiebke (Dr. rer. nat.): DC-SIGN and immunity the role of human DC-SIGN during anti-fungal immunity and as a targeting molecule for vaccination strategies.

Hauer, Siona Linnea (Dr. med.): Induktion von ROR[gamma] t + T-Zell-Subpopulationen in Abhängigkeit von Zytokinen und Expressionsfaktoren.

Nandan, Amrita (Dr. rer. nat.): Screening and evaluation of compounds with modulatory activity on FoxP3 + regulatory T cells.

Wang, Zuobai (PhD Infect. Immunol. M.Sc.): Foxp3 + regulatory T cells protect the host from *Citrobacter rodentium* infection by modulating T helper 17 cell-mediated defenses.

### Wissenschaftspreise

Mayer, Christian Dr.: Fritz-und-Ursula-Melchers DGFI - Postdoktoranden Preis.

Berod, Luciana Dr.: Poster Travel Seahorse Award for MWC Seefeld.

### Auszeichnungen

Arnold-Schrauf, Catharina Dr.: HZI Paper of the Month.

Ghorbani, Peyman: HZI Paper of the Month.

Berod, Luciana Dr.: HZI Paper of the Month.

Sparwasser, Tim Prof. Dr.: Wahl in den DGFI Beirat.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.): Wissenschaftlicher Beirat GRK 1660, Universität Erlangen, MHH International Council; Projektkoordinator der internationalen niedersächsischen Sommerakademie in Immunologie "LISA" (DAAD); Projektkoordinator "Bi-nationales Programm zur Förderung deutsch-argentinischer Hochschulen "AMIBA" (DAAD/ DAHZ); Projektkoordinator Aufbau Deutsch-Argentinische Kooperation (DFG/ 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, PlosGenetics, PlosOne, PNAS, Transgenic Research, Trends in Immunology.

### Patente

Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Lochner, Matthias (Dr.), Hühn Jochen (Prof. Dr.), Nandan Amrita (Dr.), Müller, Rolf (Prof. Dr.): EP14001331.9 „Neosoraphens“.

## TWINCORE - Institut für Molekulare Bakteriologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Susanne Häußler

Tel.: 0511-220027212 und 0531-61813000 • E-Mail: Haeussler.Susanne@mh-hannover.de •

[www.twincore.de/forschung/arbeitsgruppen/molekulare-bakteriologie](http://www.twincore.de/forschung/arbeitsgruppen/molekulare-bakteriologie)

■ Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*; biofilms; regulation; susceptibilty; resistome; virulence factors

### Forschungsprofil

Im Mittelpunkt unseres wissenschaftlichen Interesses stehen die molekularen Mechanismen, die der Etablierung von chronisch persistierenden *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen zugrunde liegen. *P. aeruginosa* ist ein opportunistischer Erreger, der schwere akute und chronische Infektionen hervorrufen kann. Eine chronische *P. aeruginosa* Infektion von erheblicher klinischer Bedeutung ist die Infektion der Lunge von Mukoviszidose Patienten. *P. aeruginosa* überlebt dort in sogenannten Biofilmen und widersteht, eingekapselt in eine selbst-produzierte extrazelluläre Matrix, dem Immunsystem und auch intensiver antibiotischer Therapie.

Wir fokussieren unsere Arbeiten auf die Untersuchung von bakteriellen Faktoren, die strukturellen und regulatorischen Einfluss auf die Biofilmbildung nehmen und widmen uns der Bedeutung von inter- und intra-bakterieller Signaltransduktion bei der Pathogenese chronischer Infektionen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Identifizierung von adaptiven Mutationen.

Diese entstehen im Rahmen der Anpassung an den Wirt und führen zur Generierung von genetischer Diversität und Selektion von Antibiotika-resistenten Bakterien und von besonders gut adaptierten *P. aeruginosa* Phänotypen. Erkenntnisse aus unseren Studien sollen als Grundlage für die Entwicklung von alternativen Therapie-Strategien dienen, die auch gegenüber Antibiotika-resistenten und chronischen Biofilm-Infektionen wirksam sind.

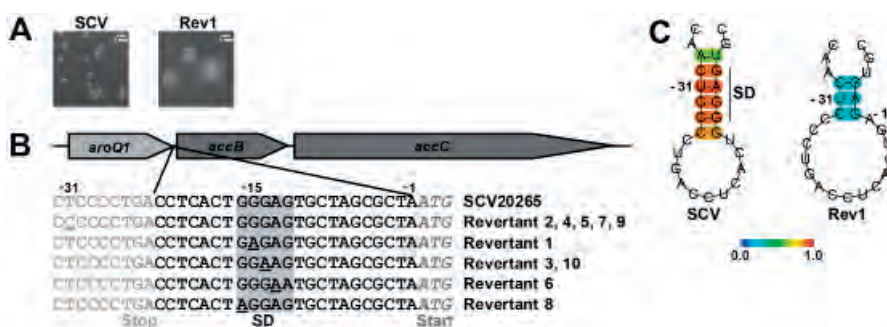
### Forschungsprojekte

#### Adaptive Mutationen in klinischen *Pseudomonas aeruginosa* Isolaten

*Pseudomonas aeruginosa* ist ein gram-negatives pathogenes Bakterium, das sich an diverse Habitate anpassen und insbesondere bei immungeschwächten Patienten zu akuten und chronischen Infektionen führen kann. *P. aeruginosa* verfügt über eine Vielzahl natürlicher Resistenzmechanismen und ist zudem in der Lage, schützende Biofilme zu bilden. Das Zusammenleben der Bakterien in diesen strukturierten Gemeinschaften trägt maßgeblich dazu bei, dass Infektionen chronisch werden und antibakterielle Therapien immer öfter erfolglos bleiben.

Ein bakterieller Phänotyp, der häufig bei persistenten Infektionen isoliert wird und dessen Auftreten mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lungenfunktion einhergeht, ist der SCV-Phänotyp (SCV = small colony variant). SCVs zeichnen sich durch eine erhöhte Antibiotika-Resistenz aus und bilden vermehrt Biofilme. Viele Studien haben einen Zusammenhang zwischen dem SCV-Phänotyp und einer erhöhten Konzentration des intrazellulären bakteriellen Signal-Moleküls 3',5'-cyclic-di-Guanosinmonophosphat (c-di-GMP) gezeigt. C-di-GMP ist ein Sekundärbotenstoff, der in vielen Bakterien das Umschalten eines motilen Lebensstils zu einer sessilen, Biofilmbildenden Lebensform reguliert. Aufgrund der kritischen Rolle, die Biofilme und SCVs bei chronischen Infektionen spielen, wurde in den letzten Jahren intensiv nach einem Zusammenhang zwischen dem SCV-Phänotyp und einem erhöhten c-di-GMP Spiegel gesucht. Für einige SCVs konnten molekulare Mechanismen der vermehrten Signalmolekül-Produktion beschrieben werden, jedoch ist die Entstehung dieser angepassten Subpopulationen nach wie vor nicht vollständig geklärt.

Im Rahmen unserer Arbeiten wurde anhand eines repräsentativen SCV Isolates aus einer chronisch infizierten Mukoviszidose-Lunge untersucht, inwieweit adaptive Mutationen spezifische Phänotypen, wie ein erhöhtes c-di-GMP Niveau, bedingen. In Kooperation mit der Abteilung Genomanalytik des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung, Braunschweig, wurde für die SCV20265 und 10 unabhängig voneinander generierte Revertanten, sowie einem klonalen Wildtyp eine Genomsequenzierung durchgeführt, um einen Überblick über mögliche kausale Mutationen zu erhalten, die dem SCV-Phänotyp zugrunde liegen. Tatsächlich unterschieden sich die SCV und alle Revertanten nur in einer Base im 5'-untranslatierten Bereich (5'-UTR) eines essentiellen Genclusters, das für die Fettsäurebiosynthese verantwortlich ist. Eine genauere Analyse der mRNA Struktur mittels CD-Spektroskopie (durchgeführt von C. Ritter, HZI Braunschweig), toeprint Assays (Kooperation mit F. Narberhaus, Ruhr-Universität Bochum) und Immunoblot Assays ergab, dass Punktmutationen in der 5'-UTR des *accBC* Operons in der SCV zur Ausbildung einer mRNA Sekundärstruktur führen, die eine Translation der nachfolgenden Gene und damit die Produktion der essentiellen Untereinheiten der Acetyl-Coenzyme A Carboxylase behindern (Abb. 1C)

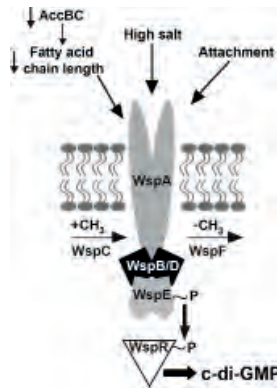


**Abb. 1:** Phänotypische und genetische Merkmale von SCV20265 und Revertante 1. (A) Koloniemorphologien auf Blutagarplatten. (B) Organisation der 5'-untranslatierten Region von *accBC*. Es finden sich Punktmutationen in den Revertanten. (C) Vorhergesagte mRNA Strukturen der 5'-untranslatierten Region von *accBC* für SCV20265 und Revertante 1.

Nachweislich beeinflusste die reduzierte Translation auch die Fettsäurezusammensetzung der Membran in der SCV. In der SCV wurden vermehrt kürzere Fettsäuren detektiert, während die Revertanten und der Wildtyp eine vergleichbare Zusammensetzung aufwiesen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine verringerte *accBC* Translation nicht nur die Koloniegröße, sondern auch die c-di-GMP Konzentration von *P. aeruginosa* beeinflusst. In Kooperation mit der zentralen Forschungseinrichtung Metabolomics der MHH (Leitung V. Kaever) wurden c-di-GMP Konzentrationen in den verschiedenen Stämmen gemessen. Während die SCV20265 ein hohes intrazelluläres c-di-GMP Level aufwies, konnten wir im WT und in den Revertanten eine signifikant geringere c-di-GMP Konzentration messen. Dies deutet darauf hin, dass eine Wiederherstellung der Fettsäurezusammensetzung auf Wildtypniveau in der Membran der Revertante direkt oder indirekt ein c-di-GMP-produzierendes System beeinflusst und somit ein Signal für die Reduzierung des c-di-GMP Levels auslöst. In *P. aeruginosa* sind eine Vielzahl von Enzymen bekannt, die für die Synthese oder den Abbau von c-di-GMP verantwortlich sind. Ein bereits gut untersuchtes membranlokalisierendes Zwei-Komponentensystem, das c-di-GMP produziert, ist das Wsp System. Interessanterweise verfügt die SCV20265 im Vergleich zum WT über eine Mutation in einem der *wsp* Gene (*wspF*), das für eine Methyltransferase kodiert, welche die Aktivität des Wsp Systems steuert. Mutationen oder Deletionen von *wspF* können zu einer konstitutiven Aktivierung des Wsp Systems und damit zu einem deutlich erhöhten c-di-GMP Spiegel führen. Die Ergebnisse unserer Studie mit verschiedenen Deletionsmutanten von *wspR* (Diguanylatzyklase, die c-di-GMP synthetisiert) und *wspF* deuten darauf hin, dass der membrangebundene Sensor WspA sowohl auf Veränderungen der Fettsäurezusammensetzung in der Membran, als auch auf unterschiedliche Salzkonzentrationen im Medium und

auf oberflächen-assoziiertes Wachstum reagiert und zu einer Aktivierung der Zykase führt und somit einen Anstieg des c-di-GMPs bewirkt (Abb. 2).



**Abb. 2:** Abb. 2.: Model des Wsp-Systems mit den Signalen, die zu einer Aktivierung der Sensorkinase WspA und somit zur Synthese von c-di-GMP durch die Diguanylatzyklase WspR führen

Zusammenfassend haben die Ergebnisse unserer Arbeit einen weiteren molekularen Mechanismus aufgeklärt, der der Ausprägung eines SCV Phänotyps zugrunde liegt: die translationale Kontrolle essentieller Gene wird für die An- bzw. Abschaltung der c-di-GMP Produktion genutzt. Hierbei war vor allem der genomweite Ansatz entscheidend, der auch in Zukunft durch die Analyse weiterer klinischer SCV Isolate dazu dienen wird, neue Informationen über die Anpassungsmechanismen von *P. aeruginosa* im Verlauf chronischer Infektionen zu gewinnen.

Darüber hinaus konnten wir neue regulatorische Signalwege beschreiben, die für die initiale Anheftung von *P. aeruginosa* an Oberflächen und somit für die Biofilmbildung bedeutsam sind. Eine möglichst detaillierte Kenntnis über die Prozesse der Biofilmentstehung, beginnend mit dem ersten Oberflächenkontakt, wird in Zukunft essentiell sein, um effektive therapeutische Strategien zu entwickeln und somit biofilmassoziierte nosokomiale Infektionen zu bekämpfen.

- Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kaever, Volkard (Prof. Dr.), ZFA Metabolomics; Narberhaus, Franz (Prof. Dr.), Abteilung Mikrobiologie, Ruhr-Universität Bochum; Ritter, Christiane (Prof. Dr.), Abteilung Makromolekular Interaktionen, HZI Braunschweig; Abraham, Wolf-Rainer (Prof. Dr.), Abteilung chemische Mikrobiologie, HZI Braunschweig; Förderung: SFB900, EU, IRTG 1372

## Weitere Forschungsprojekte

### Quantitative und qualitative Genexpression in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilmen.

- Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: EU, HGF

### Identifizierung von genetischen Antibiotika-Resistenz Determinanten in *Pseudomonas aeruginosa*.

- Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: EU

### Bedeutung der 4-quinolone für die Pathogenese von chronischen *Pseudomonas aeruginosa* Infektionen.

- Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: HFG, BMBF

### Globale Phänotypisierung von *Pseudomonas aeruginosa* PA14.

- Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: HFG, BMBF

### C-di-GMP Signalling in *Pseudomonas aeruginosa*.

- Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: Teilprojekt im SFB900

**Morphologische Varianz in *Pseudomonas aeruginosa*.**

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Förderung: Teilprojekt im IRTG 1372, DFG

**Entwicklung von Inhibitoren zur Prävention und Behandlung von Biofilmmhumanpathogenen Bakterien.**

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: HZI, Sanofi, ITEM, LUH; Förderung: BMBF

**Originalpublikationen**

Bankwitz D, Vieyres G, Hueging K, Bitzegeio J, Doepke M, Chhatwal P, Haid S, Catanese MT, Zeisel MB, Nicosia A, Baumert TF, Kaderali L, Pietschmann T. Role of hypervariable region 1 for the interplay of hepatitis C virus with entry factors and lipoproteins. *J Virol* 2014;88(21):12644-12655

Bielecki P, Muthukumarasamy U, Eckweiler D, Bielecka A, Pohl S, Schanz A, Niemeier U, Oumeraci T, von Neuhoff N, Ghigo JM, Häußler S. In vivo mRNA profiling of uropathogenic *Escherichia coli* from diverse phylogroups reveals common and group-specific gene expression profiles. *MBio* 2014;5(4):e01075-14

Borrero-de Acuna JM, Bielecka A, Häußler S, Schobert M, Jahn M, Wittmann C, Jahn D, Poblete-Castro I. Production of medium chain length polyhydroxyalkanoate in metabolic flux optimized *Pseudomonas putida*. *Microb Cell Fact* 2014;13:88-2859-13-88

Brouwer S, Pustelny C, Ritter C, Klinkert B, Narberhaus F, Häußler S. The PqsR and RhlR Transcriptional Regulators Determine the Level of *Pseudomonas* Quinolone Signal Synthesis in *Pseudomonas aeruginosa* by Producing Two Different pqsABCDE mRNA Isoforms. *J Bacteriol* 2014;196(23):4163-4171

Cabot G, Bruchmann S, Mulet X, Zamorano L, Moya B, Juan C, Häußler S, Oliver A. *Pseudomonas aeruginosa* ceftolozane-tazobactam resistance development requires multiple mutations leading to overexpression and structural modification of AmpC. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(6):3091-3099

Eckweiler D, Bunk B, Spröer C, Overmann J, Häußler S. Complete Genome Sequence of Highly Adherent *Pseudomonas aeruginosa* Small-Colony Variant SCV20265. *Genome Announc* 2014;2(1):10.1128/genomeA.01232-13

Fliege H, Ravens S, Moschovakis GL, Bolter J, Willenzon S, Sutter G, Häußler S, Kalinke U, Prinz I, Förster R. IL-17-induced CXCL12 recruits B cells and induces follicle formation in BALT in the absence of differentiated FDCs. *J Exp Med* 2014;211(4):643-651

Pawar V, Crull K, Komor U, Kasnitz N, Frahm M, Kocijancic D, Westphal K, Leschner S, Wolf K, Loessner H, Rohde M, Häußler S, Weiss S. Murine solid tumours as a novel model to study bacterial biofilm formation in vivo. *J Intern Med* 2014;276(2):130-139

Perez F, Hujer AM, Marshall SH, Ray AJ, Rather PN, Suwantarat N, Dumford D 3rd, O'Shea P, Domitrovic TN, Salata RA, Chavda KD, Chen L, Kreiswirth BN, Vila AJ, Häußler S, Jacobs MR, Bonomo RA. Extensively drug-resistant *pseudomonas aeruginosa* isolates containing blaVIM-2 and elements of Salmonella genomic island 2: a new genetic resistance determinant in Northeast Ohio. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58(10):5929-5935

Pohl S, Klockgether J, Eckweiler D, Khaledi A, Schniederjans M, Chouvarine P, Tümmeler B, Häußler S. The extensive set of accessory *Pseudomonas aeruginosa* genomic components. *FEMS Microbiol Lett* 2014;356(2):235-241

Pustelny C, Komor U, Pawar V, Lorenz A, Bielecka A, Moter A, Gocht B, Eckweiler D, Grothe C, Lünsdorf H, Weiss S, Häußler S. Contribution of *Veillonella parvula* to *Pseudomonas aeruginosa* mediated pathogenicity in a murine tumor model system. *Infect Immun* 2015;83(1):417-429

Schmidt A, Belaouaj A, Bissinger R, Koller G, Malleret L, D'Orazio C, Facchinelli M, Schulte-Hubbert B, Molinaro A, Holst O, Hammermann J, Schniederjans M, Meyer KC, Damkiaer S, Piacentini G, Assael B, Bruce K, Häußler S, LiPuma JJ, Seelig J, Worlitzsch D, Döring G. Neutrophil elastase-mediated increase in airway temperature during inflammation. *J Cyst Fibros* 2014;13(6):623-631

Vercammen K, Wei Q, Charlier D, Dötsch A, Häußler S, Schulz S, Salvi F, Gadda G, Spain J, Levin Rybtke M, Tolker-Nielsen T, Dingemans J, Ye L, Cornelis P. *Pseudomonas aeruginosa* LysR PA4203 regulator NmoR acts as a repressor of the PA4202 nmoA gene encoding a nitronate monooxygenase. *J Bacteriol* 2015;197(6):1026-1039

Vidigal PG, Müsken M, Becker KA, Häußler S, Wingender J, Steinmann E, Kehrman J, Gulbins E, Buer J, Rath PM, Steinmann J. Effects of green tea compound epigallocatechin-3-gallate against *Stenotrophomonas maltophilia* infection and biofilm. *PLoS One* 2014;9(4):e92876

**Buchbeiträge, Monografien**

Schulz S, Häußler S. Chromatin immunoprecipitation for ChIP-chip and ChIP-seq. In: United States: , 2014. S. 591-605

**Abstracts**

2014 wurden 14 Abstracts publiziert.

**Promotionen**

Blanka, Andrea (Dr. rer. nat. Dipl.Biochem.): Impact of environmental and bacterial signals on the establishment and recalcitrance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms.

Casilag, Fiordiligia Paduada (PhD): Immune evasion in the initial development phase of *Pseudomonas aeruginosa* infections.

Khaledi, Ariane Alwine (Dr. rer. nat.): Analysis of antibiotic resistance determinants in *Pseudomonas aeruginosa* a transcriptomic approach.

Schulz, Sebastian (Dr. rer. nat.): Analyses of sigma factor-associated regulatory networks in *Pseudomonas aeruginosa*.

**Master**

Brandes, Nikola(M.Sc.): Untersuchung von Argyrin- und Maracen-Resistenzmechanismen in klinischen *Pseudomonas aeruginosa* Isolaten.

**Bachelor**

Bartling, Sebastian (B.Sc.): Charakterisierung potentieller Anti-Biofilm Substanzen mittels konfokaler Laser-Scanning Mikroskopie.

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.): Gutachtertätigkeiten für internationale Fachzeitschriften Vorstandsmitglied im ZIB - Zentrum für Infektionsbiologie Vorstandsmitglied in der Gradschool des HZI Vorstand des wissenschaftlichen Kollegiums am HZI Vorstandsmitglied im SFB900.



## HZI - Abteilung für Infektionsepidemiologie

Gemeinsame Berufungen mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

### ■ Leiter: Prof. Dr. Gérard Krause

Tel.: 0531/6181-3100 /3101 • E-Mail: krause.gerard@mh-hannover.de • www.twincore.de

■ Keywords: Nationale Kohorte, Epidemiologie, Bakterien, Viren, Infektionskrankheiten, Impfung, Hygiene, nosokomiale Infektion

### Forschungsprofil

Die Abteilung Epidemiologie des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) widmet sich der Erforschung der folgenden drei Herausforderungen im Bereich der Infektionskrankheiten: 1) Die Übertragbarkeit zwischen Menschen und die daraus resultierende Dynamik in der Epidemiologie von Infektionskrankheiten; 2) Unbemerkte Infektionen oder Besiedlungen durch Bakterien und Viren, die trotzdem Einfluss auf die Gesundheit haben können bzw. eine Ausbreitungsquelle darstellen können; 3) Die Zusammenhänge von Infektionen und nicht-übertragbaren Krankheiten wie metabolische, kardiovaskuläre, neurodegenerative oder onkologische Erkrankungen. Methodische Schwerpunkte sind kurz- und langfristige prospektive Kohortenstudien, Querschnittsstudien in der Allgemeinbevölkerung, Sekundärdatenanalysen, Metaanalysen und mathematische Modellierung.

### Forschungsprojekte

#### Nationale Kohorte

Ein wesentlicher Schwerpunkt unserer Forschungstätigkeit ist die Nationale Kohorte, an der deutsche Forschungseinrichtungen aus der Helmholtz-Gemeinschaft, den Universitäten, der Leibniz-Gemeinschaft und der Ressortforschung beteiligt sind, um die Ursachen von Volkskrankheiten wie z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Krebs, Diabetes, Demenzerkrankungen und Infektionskrankheiten aufzuklären. Hierfür werden in 18 in Deutschland verteilten Studienzentren 200.000 Probanden langfristig regelmäßig untersucht werden.

Im April 2014 konnten die neuen Räumlichkeiten im CRC Hannover bezogen und eingerichtet werden. Die Untersuchungen von 150 Studienteilnehmer der Pilotphase konnten im Mai 2014 aufgenommen werden. Nach Abschluss der Pilotphase startete im Studienzentrum der Nationalen Kohorte in Hannover die Hauptphase der Studie, bei der in den kommenden Jahren 10.000 Menschen im Alter von 20-69 Jahren medizinisch untersucht, nach ihren Lebensgewohnheiten befragt und von ihnen umfassende Bioproben entnommen werden. Nach 4 Jahren werden alle Teilnehmer erneut zu einer Untersuchung und zweiten Befragung ins Studienzentrum eingeladen. Im Laufe der Nachbeobachtung über 10-20 Jahre werden bei einigen Teilnehmern naturgemäß bestimmte Erkrankungen auftreten, die dann mit den erhobenen Daten in Verbindung gebracht werden können. Die Studie bietet damit ein einzigartiges Potential für eine Vielzahl von wissenschaftlichen Untersuchungen. Schwerpunkt des Studienzentrums Hannover sind infektionsepidemiologische Forschungsprojekte im Rahmen sogenannter Level 3-Projekte der Nationalen Kohorte. An dem geplanten Level 3-Gesamtprojekt „Infektion und Immunität“ (koordiniert von G. Krause) sind verschiedene Institute der MHH sowie andere universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen an insgesamt 9 Teilprojekten beteiligt.

1. INCIDENT: Prospektive und engmaschige Erfassung neu aufgetretener akuter Erkrankungen  
Projektleiter: Prof Dr. Gérard Krause, HZI/MHH
2. INFECT: Vertiefende Infektanfälligkeitserfassung  
Projektleiter: PD Dr. Alexandra Nieters, Universität Freiburg

3. VACC: Erfassung der Immunantwort auf Impfungen und der zellulären Immunität durch Untersuchung von peripheral blood mononuclear cells (PBMC) aus Vollblut  
Projektleiter: Prof. Dr. Carlos Guzman, HZI
4. PHARYNX: Dynamik des Trägertums besonders gesundheitsrelevanter nasopharyngealer Erreger wie *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* durch Nasen-Rachenabstriche  
Projektleiter: Prof. Dr. Gérard Krause, HZI/MHH
5. GASTRO: Untersuchung von Nativ-Stuhlproben (im Gegensatz zu konservierten Stuhlproben) zur Identifizierung und Typisierung chronischer Infektionen und Multiresistenz  
Projektleiter: Prof. Dr. Gérard Krause, HZI/MHH
6. PET: Zusammenhang zwischen Trägertum und Infektion bei Mensch und Haustier, Nasenabstriche und Stuhlproben beim Haustier  
Projektleiter: Prof. Dr. Lothar Kreienbrock, Tierärztliche Hochschule
7. PAROCARD: Vertiefende Erhebung der Parodontitis als Risikofaktor für nicht-übertragbare Erkrankungen z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen  
Projektleiter: Prof. Dr. med. dent. Jörg Eberhard, MHH
8. CERVIX: Cervicovaginale Lavage zum Nachweis von humanem Papillomvirus und anderer vaginal auftretender Erreger und ihr Zusammenhang mit nicht-übertragbaren Krankheiten  
Projektleiter: Prof. Dr. Gérard Krause, HZI/MHH
9. HPVacc: Auswirkung der HPV-Impfungen auf urogenitale Infektionen und cervikale intraepitheliale Neoplasie  
Projektleiter: Prof. Dr. Rafael Mikolajczyk, HZI/MHH

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Über 18 universitäre und außeruniversitäre Forschungseinrichtungen in Deutschland, MHH: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Stiesch, Maïke (Prof. Dr.), Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Welte, Tobias (Prof. Dr.), Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Kreienbrock, Lothar (Prof. Dr.), TiHo, Krug, Norbert (Prof. Dr.), Fraunhofer ITEM; Förderung: BMBF, Helmholtz Gesellschaft, MWK Niedersachsen

## Weitere Forschungsprojekte

### **Surveillance and Outbreak Response Management and Analysis System (SORMAS);**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Robert Koch-Institut, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hasso-Plattner-Institut, Nigerian Field Epidemiology and Laboratory Training Programme

### **MRSA: Epidemiology of methicillin sensitive and resistant *Staphylococcus aureus* in the general population in Germany;**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Witte, Wolfgang (Prof. Dr.), Robert Koch-Institut; Förderung: interne Mittel

### **Global prevalence of chronic Hepatitis B virus infection;**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Henao-Restrepo, Ana Maria (Dr.), Initiative for Vaccine Research, World Health Organization (WHO); Förderung: WHO

### **Determinanten von Impfung bei älteren Menschen;**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: BZgA; Förderung: GESA-Promotionsprogramm

**Wissen, Einstellungen und Handlungsweise von Hausärzten/-innen und Medizinischen Fachangestellten zu Impfungen bei älteren Menschen;**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Förderung: GESA-Promotionsprogramm und interne Mittel

**Wie bewerten die TeilnehmerInnen die Nationale Kohorte? Ergebnisse der Zufriedenheitsfragebögen der Pilot- und Interimsphase;**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Studienzentren der Nationalen Kohorte; Förderung: interne Mittel

**Geschlechts- und altersspezifische Muster bei meldepflichtigen Infektionskrankheiten;**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Robert Koch-Institut; Förderung: interne Mittel

**Multiplex serology for vaccine-preventable infections;**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pawlita, Michael (Dr.), Deutsches Krebsforschungszentrum; Förderung: interne Mittel

**Mathematische Modellierung der Langzeiteffekte der Varizellenimpfung;**

■ Projektleitung: Mikolajczyk Rafael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Greiner, Wolfgang (Prof. Dr.), Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Universität Bielefeld; Kretschmar, Mijiam (Prof. Dr.), Julius Centre for Health Sciences & Primary Care, Utrecht University; Förderung: Robert Koch-Institut

**HaBIDS-Studie (Hygiene and Behaviour Infectious Diseases Survey);**

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Förderung: interne Mittel

**Transplantationskohorte: Etablierung einer neuen, prospektiven Transplantationskohorte; Prof. Dr. Thomas Schulz, Institut für Virologie, MHH (Prof. Dr.);**

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Kooperationspartner: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.) und diverse Institute der MHH, der Universitätsklinikums Heidelberg, Tübingen und München; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

**CareMRSA: Risikofaktoren für Besiedlung zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme und Persistenz der Besiedlung mit MRSA nach Entlassung aus dem Krankenhaus;**

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bautsch, Wilfried (Dr.), Krankenhaus Braunschweig, Chaberny, Iris (Prof. Dr.), Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.) MHH; Förderung: interne Mittel

**ImProVe-Studie: Identifikation und Modifikation von Problemen in der Indikationsstellung und Durchführung der Blutkulturdiagnostik bei Patienten mit Verdacht auf eine Blutstrominfektion;**

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Förderung: interne Mittel

**AlertsNet: Ein thüringenweites prospektives populationsbasiertes Register zur Erfassung von nosokomialen Blutstrominfektionen und Antibiotikaresistenzen sowie zur Verbesserung einer leitliniengerechten Blutkulturdiagnostik;**

■ Projektleitung: Brunkhorst, Frank (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Jena; Kooperationspartner: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), mehrere Kliniken in Thüringen; Förderung: BMG

**LöwenKIDS: eine Machbarkeitsstudie für eine Geburtskohorte mit Fokus auf Infektionen und Entwicklung des Immunsystems;**

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Förderung: interne Mittel

## Originalpublikationen

Akmatov MK, Mehraj J, Gatzemeier A, Strompl J, Witte W, Krause G, Pessler F Serial home-based self-collection of anterior nasal swabs to detect *Staphylococcus aureus* carriage in a randomized population-based study in Germany. *Int J Infect Dis* 2014;25:4-10

Castell S, Akmatov MK, Obi N, Flesch-Janys D, Nieters A, Kemmling Y, Pessler F, Krause G Test-retest reliability of an infectious disease questionnaire and evaluation of self-assessed vulnerability to infections: findings of Pretest 2 of the German National Cohort. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(11):1300-1307

Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, Gonzalez-Medina D, Barber R, Huynh C, Dicker D, Templin T, Wolock TM, Ozgoren AA, Abd-Allah F, Abera SF, Abubakar I, Achoki T, Adelekan A, Ademi Z, Adou AK, Adsuar JC, Agardh EE, Akena D, Alasfoor D, Alemu ZA, Alfonso-Cristancho R, Alhabib S, Ali R, Al Kahbouri MJ, Alla F, Allen PJ, AlMazroa MA, Alsharif U, Alvarez E, Alvis-Guzman N, Amankwaa AA, Amare AT, Amini H, Ammar W, Antonio CA, Anwari P, Arnlov J, Arsenijevic VS, Artaman A, Asad MM, Asghar RJ, Assadi R, Atkins LS, Badawi A, Balakrishnan K, Basu A, Basu S, Beardsley J, Bedi N, Bekele T, Bell ML, Bernabe E, Beyene TJ, Bhutta Z, Bin Abdulhak A, Blore JD, Basara BB, Bose D, Breitborde N, Cardenas R, Castaneda-Orjuela CA, Castro RE, Catala-Lopez F, Cavlin A, Chang JC, Che X, Christophi CA, Chugh SS, Cirillo M, Colquhoun SM, Cooper LT, Cooper C, da Costa Leite I, Dandona L, Dandona R, Davis A, Dayama A, Degenhardt L, De Leo D, del Pozo-Cruz B, Deribe K, Dessaalegn M, deVeber GA, Dharmaratne SD, Dilmen U, Ding EL, Dorrington RE, Driscoll TR, Ermakov SP, Esteghamati A, Faraon EJ, Farzadfar F, Felicio MM, Fereshtehnejad SM, de Lima GM, Forouzanfar MH, Franca EB, Gaffikin L, Gambashidze K, Gankpe FG, Garcia AC, Geleijnse JM, Gibney KB, Giroud M, Glaser EL, Goginashvili K, Gona P, Gonzalez-Castell D, Goto A, Gouda HN, Gughani HC, Gupta R, Gupta R, Hafezi-Nejad N, Hamadeh RR, Hammami M, Hankey GJ, Harb HL, Havmoeller R, Hay SI, Pi IB, Hoek HW, Hosgood HD, Hoy DG, Hussein A, Idrisov BT, Innos K, Inoue M, Jacobsen KH, Jahangir E, Jee SH, Jensen PN, Jha V, Jiang G, Jonas JB, Juel K, Kabagambe EK, Kan H, Karam NE, Karch A, Karema CK, Kaul A, Kawakami N, Kazanjan K, Kazi DS, Kemp AH, Kengne AP, Kereselidze M, Khader YS, Khalifa SE, Khan EA, Khang YH, Knibbs L, Kokubo Y, Kosen S, Defo BK, Kulkarni C, Kulkarni VS, Kumar GA, Kumar K, Kumar RB, Kwan G, Lai T, Lalloo R, Lam H, Lansingh VC, Larsson A, Lee JT, Leigh J, Leinsalu M, Leung R, Li X, Li Y, Li Y, Liang J, Liang X, Lim SS, Lin HH, Lipshultz SE, Liu S, Liu Y, Lloyd BK, London SJ, Lotufo PA, Ma J, Ma S, Machado VM, Mainoo NK, Majdan M, Mapoma CC, Marcesnes W, Marzan MB, Mason-Jones AJ, Mehndiratta MM, Mejia-Rodriguez F, Memish ZA, Mendoza W, Miller TR, Mills EJ, Mokdad AH, Mola GL, Monasta L, de la Cruz Monis J, Hernandez JC, Moore AR, Moradi-Lakeh M, Mori R, Mueller UO, Mukaigawara M, Naheed A, Naidoo KS, Nand D, Nangia V, Nash D, Nejari C, Nelson RG, Neupane SP, Newton CR, Ng M, Nieuwenhuijsen MJ, Nisar MI, Nolte S, Norheim OF, Nyakarahuka L, Oh IH, Ohkubo T, Olusanya BO, Omer SB, Opio JN, Orisakwe OE, Pandian JD, Papachristou C, Park JH, Caicedo AJ, Patten SB, Paul VK, Pavlin

BI, Pearce N, Pereira DM, Pesudovs K, Petzold M, Poenaru D, Polanczyk GV, Polinder S, Pope D, Pourmalek F, Qato D, Quistberg DA, Rafay A, Rahimi K, Rahimi-Movaghar V, ur Rahman S, Raju M, Rana SM, Refaat A, Ronfani L, Roy N, Pimienta TG, Sahaian MA, Salomon JA, Sampson U, Santos IS, Sawhney M, Sayinzoga F, Schneider IJ, Schumacher A, Schwebel DC, Seedat S, Sepanlou SG, Servan-Mori EE, Shakh-Nazarova M, Sheikhabaehi S, Shibuya K, Shin HH, Shiu I, Sigfusdottir ID, Silberberg DH, Silva AP, Singh JA, Skirbekk V, Sliwa K, Soshnikov SS, Sposato LA, Sreeramareddy CT, Stroumpoulis K, Sturua L, Sykes BL, Tabb KM, Talongwa RT, Tan F, Teixeira CM, Tenkorang EY, Terkawi AS, Thorne-Lyman AL, Tirschwell DL, Towbin JA, Tran BX, Tsilimbaris M, Uchendu US, Ukwaja KN, Undurraga EA, Uzun SB, Vallely AJ, van Gool CH, Vasankari TJ, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Villalpando S, Violante FS, Vlassov VV, Vos T, Waller S, Wang H, Wang L, Wang X, Wang Y, Weichenthal S, Weiderpass E, Weintraub RG, Westerman R, Wilkinson JD, Woldeyohannes SM, Wong JQ, Wordofa MA, Xu G, Yang YC, Yano Y, Yentur GK, Yip P, Yonemoto N, Yoon SJ, Younis MZ, Yu C, Jin KY, El Sayed Zaki M, Zhao Y, Zheng Y, Zhou M, Zhu J, Zou XN, Lopez AD, Naghavi M, Murray CJ, Lozano R Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9947):980-1004

Mall S, Akmatov MK, Schultze A, Ahrens W, Obi N, Pessler F, Krause G Web-based questionnaires to capture acute infections in long-term cohorts: findings of a feasibility study. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(11):1308-1314

Mehraj J, Akmatov MK, Strompl J, Gatzemeier A, Layer F, Werner G, Pieper DH, Medina E, Witte W, Pessler F, Krause G Methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal carriage in a random sample of non-hospitalized adult population in northern Germany. *PLoS One* 2014;9(9):e107937

Schultze A, Akmatov MK, Andrzejak M, Karras N, Kemmling Y, Maulhardt A, Wieghold S, Ahrens W, Gunther K, Schlenz H, Krause G, Pessler F Comparison of stool collection on site versus at home in a population-based study: feasibility and participants' preference in Pretest 2 of the German National Cohort. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(11):1264-1269

Schultze A, Akmatov MK, Castell S, Karch A, Ahrens W, Gunther K, Schlenz H, Flesch-Janys D, Obi N, Pessler F, Krause G Collection of vaccination data in the German National Cohort: Findings of a feasibility study in three study centers. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(11):1292-1299

Sievers C, Akmatov MK, Kreienbrock L, Hille K, Ahrens W, Gunther K, Flesch-Janys D, Obi N, Michels KB, Fricke J, Greiser KH, Kaaks R, Peter HH, Pessler F, Nieters A, Krause G Evaluation of a questionnaire to assess selected infectious diseases and their risk factors: findings of a multicenter study. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014;57(11):1283-1291

### Abstracts

2014 wurden keine Abstracts publiziert.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krause, Gérard (Univ.-Prof. Dr. med.): Mitglied in wissenschaftlichen Beiräten der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, des Französischen Instituts für Krankheitsüberwachung (InVS), des Belgischen Netzwerks Nationaler Referenzzentren (MTAB) und des Bernhard-Nocht-Instituts, Hamburg. Gründungsmitglied des Epidemiologischen Steuerkomitees (ESC) der Nationalen Kohorte und Koordinator der Arbeitsgruppe „Infektion und Immunität“ Gründer des PhD Programmes Epidemiologie der HBRS (siehe dort) Mitglied im Lenkungsgremium des Hannover Clinical Research Center (CRC) Nationales Mitglied der Expertenkommission und des Review-Komitees für Internationale Gesundheitsvorschriften bei der WHO (IHR Roster of Experts 2010-2014, 2014-2018) Mitglied im Review Board von PLOS Current Outbreaks sowie Gutachter

diverser internationaler Fachzeitschriften Stellvertretender Vorsitzender der deutschen Gesellschaft für Epidemiologie

Mikolajczyk, Rafael (Univ.-Prof. Dr. med.): Mitglied des Scientific Steering Committee der Transplantationskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (seit 2014) Mitglied des Editorial Board of Current Women's Health Reviews (seit 2005), The Open Women's Health Journal (seit 2008), The World Journal of Diabetes (seit 2009), ISRN Obstetrics and Gynecology (seit 2010) Reviewer für American Journal of Epidemiology, BMC Public Health, BMJ, Child: Care, Health and Development, Epidemiology & Infection, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, ISRN Obstetrics and Gynecology, Paediatric and Perinatal Epidemiology, PLoS One, Preventive Medicine

Ott, Jördis (Dr.): Mitglied im ECDC Hepatitis A Vaccination Expert Panel. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm

## HZI - Abteilung für Experimentelle Immunologie

Gemeinsame Berufungen mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

### ■ Leiter: Prof. Dr. Jochen Hühn

Tel.: 0531/6181-3310 • E-Mail: [jochen.huehn@helmholtz-hzi.de](mailto:jochen.huehn@helmholtz-hzi.de) • [www.helmholtz-hzi.de/de/forschung/forschungsschwerpunkte/immunsystem\\_und\\_immunabwehr/experimentelle\\_immunologie/unsere\\_forschung/](http://www.helmholtz-hzi.de/de/forschung/forschungsschwerpunkte/immunsystem_und_immunabwehr/experimentelle_immunologie/unsere_forschung/)

■ Keywords: Regulatorische T-Zellen, T-Zell-Differenzierung, Epigenetik, Immunsuppression, Toleranz, Infektionen

### Forschungsprofil

Das Immunsystem hat verschiedene Strategien entwickelt, um den Organismus vor Infektionen zu schützen und eindringende Pathogene effizient zu eliminieren. Neben dem schnell verfügbaren, aber unspezifischen Angeborenen Immunsystem gibt es das Adaptive Immunsystem, welches sich nicht nur durch eine sehr hohe Spezifität, sondern auch durch ein immunologisches Gedächtnis auszeichnet. Zentrale Akteure dieses Adaptiven Immunsystems sind die sogenannten CD4+ Helfer-T-Zellen, welche im Fokus der Abteilung Experimentelle Immunologie stehen. CD4+ Helfer-T-Zellen besitzen eine hohe Plastizität und können nach Antigenkontakt in verschiedene Effektor-T-Zell-Subpopulationen differenzieren (z. B. Th1, Th2 und Th17), die durch die Expression von spezifischen Transkriptionsfaktoren sowie Zytokinen gekennzeichnet sind. Einer der Forschungsschwerpunkte der Abteilung ist die Aufklärung der epigenetischen Veränderungen, die mit der Differenzierung der CD4+ Helfer-T-Zellen in verschiedene Effektor-T-Zell-Subpopulationen einhergehen und die eine Rolle für die Stabilisierung der Effektorfunktionen spielen.

Die Population an CD4+ Helfer-T-Zellen besteht jedoch nicht nur aus inflammatorischen Effektor-T-Zellen. Vor einigen Jahren wurde eine CD4+ T-Zell-Subpopulation beschrieben, die suppressorische Eigenschaften besitzt und Immunantworten effizient unterdrücken kann. Diese sogenannten regulatorischen T-Zellen, kurz Tregs genannt, spielen eine Schlüsselrolle für die Aufrechterhaltung immunologischer Toleranz. Ohne Tregs würde das Immunsystem körpereigene Strukturen attackieren und Autoimmunerkrankungen auslösen. Sind sie jedoch in zu großer Zahl vorhanden, können sie notwendige und erwünschte Immunantworten gegen Krankheitserreger oder Tumore unterdrücken. Ihre korrekte Zahl ist daher ein wichtiger Bestandteil in der Balance des Immunsystems. Eine Modulation ihrer Zahl oder eine gezielte Beeinflussung ihrer funktionellen Eigenschaften birgt daher großes therapeutisches Potential, nicht nur zur Unterdrückung unerwünschter Immunreaktionen (z. B. Autoimmunität, Graft-versus-Host-Disease oder Transplantatabstoßung), sondern auch um eine effektivere Immunantwort gegen chronische Infektionen oder Tumore zu ermöglichen. Aus diesen Gründen untersuchen wir die Faktoren, die die Entstehung, Homöostase und Wirkmechanismen der Tregs beeinflussen.

### Forschungsprojekte

#### Homöostase von Tregs

Im gesunden Zustand befinden sich Tregs und konventionelle CD4+ T-Zellen in einem stabilen Gleichgewicht. So ist die Proliferation der Tregs abhängig von dem Zytokin IL 2, welches von konventionellen T-Zellen produziert wird; im Gegenzug wird die Proliferation der konventionellen T-Zellen direkt durch Tregs kontrolliert. Für dieses eng verwobene Gleichgewicht konnten wir kürzlich gemeinsam mit der Abteilung Systemimmunologie von Prof. Michael Meyer-Hermann ein mathematisches Modell entwickeln, welche Organ-spezifische Unterschiede der Treg-Homöostase berücksichtigt. Mit Hilfe dieses Modells können in Zukunft Vorhersagen gemacht werden, wie das Immunsystem reagiert, wenn die Zahl oder die funktionellen Eigenschaften der Tregs therapeutisch moduliert werden.

### **Gezielte Modulation von Tregs**

Tregs sind durch die Expression des Transkriptionsfaktors Foxp3 gekennzeichnet, der eine wichtige Rolle für die suppressorischen Eigenschaften dieser Zellen spielt. Da durch die Inhibition der Foxp3-Expression die suppressorischen Eigenschaften der Tregs abgeschaltet werden, haben wir in der Wirkstoffbibliothek des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung gezielt nach Substanzen gesucht, die die Expression von Foxp3 inhibieren. Einige Kandidatenmoleküle konnten identifiziert werden, welche derzeit weiter charakterisiert werden. Um zusätzliche molekulare Zielstrukturen in Tregs zu identifizieren, haben wir in enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Zelluläre Proteomforschung von Prof. Lothar Jänsch Tregs hinsichtlich ihres Proteoms und Phosphoproteoms umfassend charakterisiert und konnten eine Reihe von neuen Treg-spezifischen Zielstrukturen beschreiben.

### **Generierung stabiler, Alloantigen-spezifischer Tregs zur Verhinderung von Transplantatabstoßung**

Eine wichtige Voraussetzung für den therapeutischen Einsatz von Tregs zur Unterdrückung von unerwünschten Immunreaktionen (z. B. Graft-versus-Host-Disease oder Transplantatabstoßung) ist die stabile Expression von Foxp3, damit die Tregs nach ihrem Transfer in die Patienten nicht ihre suppressorischen Eigenschaften verlieren. Wir konnten vor einigen Jahren zeigen, dass die stabile Expression von Foxp3 unter epigenetischer Kontrolle ist. Kürzlich konnten wir die Mechanismen näher beschreiben, welche im Thymus die Entwicklung einer stabilen Treg-Population ermöglichen. Dieses Wissen setzen wir derzeit im Rahmen eines Projektes des Sonderforschungsbereichs 738 (Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate) gezielt ein, um stabile, Alloantigen-spezifische Tregs zur therapeutischen Nutzung herzustellen.

Einfluss der kommensalen Mikroflora auf die tolerogenen Eigenschaften Darm-drainierender Lymphknoten

Der Darm ist ein Paradebeispiel für ein fein ausbalanciertes System. Permanent wird das mukosale Immunsystem mit Fremdanthigenen konfrontiert (z. B. Nahrungsmittel oder kommensale Mikroflora), welche jedoch in der Regel toleriert werden. Für diese mukosale Toleranz spielen Tregs eine wichtige Rolle, und wir konnten kürzlich zeigen, dass Darm-drainierende Lymphknoten besonders gut in der Lage sind, Tregs aus naiven T-Zellen neu zu generieren. In Zusammenarbeit mit Prof. Oliver Pabst (Institut für Immunologie) konnten wir mit Hilfe von Lymphknotentransplantationen zeigen, dass die Stromazellen der Darm-drainierenden Lymphknoten eine wichtige Bedeutung für ihre tolerogenen Eigenschaften haben. Der Einsatz von keimfreien Mäusen deckte auf, dass die Besiedlung des Darms mit der kommensalen Mikroflora zur stabilen Prägung der tolerogenen Eigenschaften der Darm-drainierenden Lymphknoten führt.

### **Epigenetische Signaturen von Tregs und inflammatorischen Th17-Zellen**

Im Rahmen der Klinischen Forschergruppe 250 (Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen) untersuchten wir die oben beschriebenen epigenetischen Signaturen von Tregs sowie Effektor-T-Zell-Subpopulationen. Diese epigenetischen Signaturen eignen sich zum einen als neuartige Biomarker zur Quantifizierung von T-Zell-Subpopulationen in Patientenmaterial, zum anderen erlauben sie neue Erkenntnisse über die Differenzierung der T-Zell-Subpopulationen sowie über ihre funktionellen Eigenschaften. Kürzlich konnten wir mittels einer Genomweiten Methylierungsanalyse von murinen T-Zell-Subpopulationen erstmals die epigenetische Signatur von Interleukin 17-produzierenden Th17-Zellen beschreiben, welche nicht nur eine wichtige Rolle bei der Abwehr von verschiedenen Pathogenen spielen, sondern auch in die Pathogenese verschiedener Autoimmunerkrankungen involviert sind. In zukünftigen Untersuchungen, in die auch Resultate aus derzeit durchgeführten epigenetischen Profilierungen von humanen T-Zell-Klonen einfließen, sollen die neuen epigenetischen Signaturen sowohl funktionell als auch hinsichtlich ihrer Nutzung als Biomarker charakterisiert werden.

■ Förderung: Helmholtz Gemeinschaft; Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB738, SFB854, FOR1103, KFO250)

**Originalpublikationen**

Khailaie S, Robert PA, Toker A, Huehn J, Meyer-Hermann M. A Signal Integration Model of Thymic Selection and Natural Regulatory T Cell Commitment. *J Immunol* 193:5983

Prajeeth CK, Lohr K, Floess S, Zimmermann J, Ulrich R, Gudi V, Beineke A, Baumgartner W, Muller M, Huehn J\*, Stangel M\*. Effector molecules released by Th1 but not Th17 cells drive an M1 response in microglia. *Brain Behaviour and Immunity* 37:248

Blankenhaus B, Reitz M, Brenz Y, Eschbach M-L, Hartmann W, Haben I, Sparwasser T, Huehn J, Kuhl A, Feyerabend TB, Rodewald H-R, Breloer M. Foxp3+ Regulatory T Cells Delay Expulsion of Intestinal Nematodes by Suppression of IL-9-Driven Mast Cell Activation in BALB/c but Not in C57BL/6 Mice. *PLoS Pathogens* 10:e1003913

Huang Y-J, Haist V, Baumgartner W, Fohse L, Prinz I, Suerbaum S, Floess S\*, Huehn J\*. Induced and thymus-derived Foxp3+ regulatory T cells share a common niche. *Eur J Immunol* 44:460

Schreiber L, Pietzsch B, Floess S, Farah C, Jansch L, Schmitz I, Huehn J. The Treg-specific demethylated region stabilizes Foxp3 expression independently of NF- $\kappa$ B signaling. *PLoS ONE* 9:e88318

Milanez-Almeida P, Klawonn F, Meyer-Hermann M, Huehn J. Differential control of immune cell homeostasis by Foxp3+ regulatory T

cells in murine peripheral lymph nodes and spleen. *Eur J Microbiol and Immunol* 4:147

Prajeeth CK, Beineke A, Iskandar CD, Gudi V, Herder V, Gerhauser I, Haist V, Teich R, Huehn J, Baumgärtner W, Stangel M. Limited role of regulatory T cells during acute Theiler virus-induced encephalitis in resistant C57BL/6 mice. *J Neuroinflamm* 11:180

Delacher M, Schreiber L, Richards DM, Farah C, Feuerer M, Huehn J. Transcriptional Control of Regulatory T cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 381:83

Cording S, Wahl B, Buettner M, Bhagwat D, Dummer A, Chopra H, Hadis U, Heimesaat M, Bereswill S, Bode U, Hamann A, Huehn J\* and Pabst O\*. Stromal cells modulate Treg-inducing capacity of dendritic cells within gut-draining lymph nodes. *Mucosal Immunol* 7:359

Mayer CT, Lahl K, Milanez-Almeida P, Watts D, Dittmer U, Fyhrquist N, Huehn J, Kopf M, Kretschmer K, Rouse B, Sparwasser T. Advantages of Foxp3+ regulatory T cell depletion using DREG mice *Immun Inflamm Dis* 2:162

\*gleichberechtigte Letztautore(n)



## HZI - Abteilung für Regulation in der Infektionsbiologie

Gemeinsame Berufungen mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

### ■ Leiter: Prof. Dr. Emmanuelle Charpentier

Tel.: 0531/6181-5501 • E-Mail: [emmanuelle.charpentier@helmholtz-hzi.de](mailto:emmanuelle.charpentier@helmholtz-hzi.de) • [www.helmholtz-hzi.de/regi/](http://www.helmholtz-hzi.de/regi/)

- Keywords: Gram-positive Bakterien, Streptococcus pyogenes, RNA- und Protein-vermittelte Regulation, kleine RNAs, CRISPR-Cas, Proteolyse, Clp, Toxin-Antitoxine, Wirt-Pathogen Interaktionen, Immunantworten

### Forschungsprofil

Um neue, hochspezifische und zielgerichtete Therapien zu entwickeln, ist es entscheidend, die pathophysiologischen Vorgänge zu Beginn und während einer Infektion zu verstehen. Diese Therapien oder Anti-Infektiva können entweder wichtige Komponenten des infektiösen Erregers angreifen, oder direkt mit der Immunantwort des (menschlichen) Wirtes interferieren. Unsere Abteilung untersucht fundamentale Mechanismen der Regulation in Prozessen der Infektionsbiologie und Immunität mit einem Fokus auf Gram-positiven pathogenen Bakterien. Dabei sind wir vor allem daran interessiert herauszufinden, wie bakterielle RNAs und Proteine erfolgreich die Genexpression auf transkriptionaler, post-transkriptionaler und post-translationaler Ebene abstimmen und modulieren. Ein erfolgreiches Beispiel einer potentiellen Anwendung unserer Forschung in der Biotechnologie und Medizin ist die kürzliche Entdeckung eines RNA-programmierbaren Genom-Editierungswerkzeuges (dual-RNA-gelenktes DNA-Schneideenzym Cas9), das sich von der Analyse des prokaryotischen adaptiven Immunsystems CRISPR („Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats“)-Cas („CRISPR associated proteins“) ableitet.

Unser Forschungsschwerpunkt sind regulatorische RNAs und Proteine, die unterschiedliche Funktionen in verschiedensten biologischen Signalwegen wie dem horizontalen Gentransfer, der Adaption an Stress, der Physiologie, der Virulenz, der Infektionsbiologie und der Immunität übernehmen. Hier interessieren uns insbesondere (i) bakterielle Abwehrmechanismen gegen genetische Elemente (CRISPR-Cas), (ii) kleine regulatorische RNAs, die in pathogene Prozesse eingreifen, (iii) bakterielle Proteinqualitätskontrollen, welche die bakterielle Adaption, Physiologie und Virulenz regulieren, und (iv) Mechanismen der Erkennung von Bakterien durch Immunzellen.

Wir verwenden eine Kombination aus „Omics“, genetischen, molekularen, biochemischen, physiologischen und zellbiologischen Methoden um neue Moleküle zu identifizieren und ihren Ursprung, ihre Funktion und ihre Wirkungsweise auf molekularer und zellulärer Ebene zu entschlüsseln. Das favorisierte Pathogen in unserem Labor ist Streptococcus pyogenes, auch Gruppe A Streptokokken genannt, welches aggressive invasive Infektionen wie toxischen Schock und nekrotisierende Krankheiten hervorrufen kann. Daneben untersuchen wir auch die Genetik und Biologie von Streptococcus thermophilus, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus und Streptococcus pneumoniae.

### Forschungsprojekte

#### RNA-vermittelte Regulierung in der Infektionsbiologie und Immunität

Unsere Projekte zur RNA-vermittelten Regulierung fokussieren sich auf *S. pyogenes* als Modelorganismus. Wir untersuchen trans- und cis-aktive sRNA, zu welchen auch crRNAs und regulatorische RNAs in Toxin-Antitoxin Systemen gehören. Weiterhin werden Protein-Cofaktoren wie CRISPR-assoziierte Proteine, Ribonukleasen, Toxine, Antitoxine und Chaperone im Hinblick auf ihre Rolle in der sRNA-vermittelten Regulierung und der RNA Expression analysiert. Die Untersuchungsschwerpunkte der sRNAs und deren assoziierten Proteine beinhalten: (i) ihre molekulare Charakte-

risierung, (ii) die Identifizierung direkter und indirekter Ziele und Cofaktoren, (iii) die Entschlüsselung der molekularen Mechanismen der Wirkungsweise, (iv) die Analyse ihrer Expressionsprofile in Bakterien mit entsprechenden Mutationen, als auch in Pathogenitätsstudien, (v) der Untersuchung ihrer biologischen Funktion in Pathogenitätsstudien, und (vi) die Ermittlung ihres Potenzials als molekulares Ziel inhibitorischer Wirkstoffe. Darüber hinaus untersuchen wir die Komponenten von RNA-vermittelten Signalwegen der bakteriellen Erkennung und Aktivierung von Immunzellen des angeborenen Immunsystems.

### **Protein-vermittelte Regulierung in der Infektionsbiologie und Immunität**

Um die Proteinqualitätskontrolle in Bakterien zu untersuchen haben wir *S. pyogenes* und *L. monocytogenes* als Gram-positive Modelorganismen gewählt. Ein Fokus ist die ClpCP Proteolysemaschinerie des Pathogens *L. monocytogenes* und der Mechanismus der Proteolyse identifizierter Substrate im Kontext von Infektion und Immunität. Weiterhin fokussieren wir uns auf die phänotypische Analyse von Clp Proteinen in *S. pyogenes* und verfolgen auch in diesem Pathogen die erfolgreiche Strategie aus dem *L. monocytogenes* Projekt um Substrate und Cofaktoren zu identifizieren. Dabei fokussieren wir uns auf (i) die Charakterisierung der Komponenten der Proteinqualitätskontrolle auf molekularer Ebene, (ii) die Identifizierung von Substraten und Cofaktoren der Proteinqualitätskontrollmaschinerie, (iii) die Entschlüsselung der involvierten molekularen Mechanismen, (iv) die Analyse der Expression von Komponenten der Proteinqualitätskontrolle in Pathogenitätsstudien, (v) die Untersuchung der biologischen Funktion von Komponenten der Proteinqualitätskontrolle in Pathogenitätsstudien, (vi) und die Ermittlung des Potenzials der Komponenten der Proteinqualitätskontrolle als molekulares Ziel inhibitorischer Wirkstoffe.

### **Aufklärung der Erkennungsmechanismen von Bakterien in menschlichen Zellen unter Verwendung haploider Genetik und CRISPR-vermittelter Genomeditierungstechnologie (HAPLO-Infect)**

Das Ziel dieses Projektes ist es, die menschlichen Erkennungs- und Antwortmechanismen nach einer *Streptococcus pyogenes* Infektion detailliert zu analysieren. Zu diesem Zweck wird eine besondere Kombination an Analysemethoden, bestehend aus einem genomweiten Screen in haploiden menschlichen Immunzellen, der neuen und innovativen Genom-Editierungstechnologie CRISPR-Cas9, sowie einem genomweiten Screen von *S. pyogenes* mit Hilfe einer Transposon-Bibliothek, eingesetzt.

Von dieser im menschlichen Zellsystem durchgeführten Screening-Strategie erwarten wir die Identifizierung wertvoller und neuer immuntherapeutische Ziele, die darüberhinaus im Hinblick auf eine verbesserte Erregererkennung und -beseitigung manipuliert werden können, während gleichzeitig unkontrollierbare und überschießende Entzündungsreaktionen verhindert werden. Es wird erwartet, dass dieses Projekt zur Entwicklung von Kleinmolekül-Agonisten führen wird, welche die identifizierten angeborenen Immunmodule regulieren. Diese kleinen Moleküle könnten dann zukünftig als adjuvante Immuntherapeutika bei bakteriellen Infektionen eingesetzt werden.

■ Förderung: Helmholtz Association; Alexander von Humboldt Stiftung / Alexander von Humboldt-Professur; ERA-NET Infect-ERA / German Federal Ministry of Education and Science (BMBF); German Research Foundation (DFG); Swedish Research Council (VR); Göran Gustafsson Foundation; The Laboratory for Molecular Infection Medicine Sweden at Umeå University (MIMS); SciLifeLab.

### Originalpublikationen

Charpentier E, Marraffini LA. Editorial overview: Novel technologies in microbiology: Recent advances in techniques in microbiology. *Curr Opin Microbiol* 2014;19:viii-x

Charpentier E, Marraffini LA. Harnessing CRISPR-Cas9 immunity for genetic engineering. *Curr Opin Microbiol* 2014;19:114-119

Chylinski K, Makarova KS, Charpentier E, Koonin EV. Classification and evolution of type II CRISPR-Cas systems. *Nucleic Acids Res* 2014;42(10):6091-6105

Doudna JA, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014;346(6213):1258096

Fonfara I, Le Rhun A, Chylinski K, Makarova KS, Lecrivain AL, Bzdrenka J, Koonin EV, Charpentier E. Phylogeny of Cas9 determines functional exchangeability of dual-RNA and Cas9 among orthologous type II CRISPR-Cas systems. *Nucleic Acids Res* 2014;42(4):2577-2590

Jinek M, Jiang F, Taylor DW, Sternberg SH, Kaya E, Ma E, Anders C, Hauer M, Zhou K, Lin S, Kaplan M, Iavarone AT, Charpentier E, Nogales E, Doudna JA. Structures of Cas9 endonucleases reveal RNA-mediated conformational activation. *Science* 2014;343(6176):1247997

## IFB-Tx - Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation

### ■ **Sprecher: Prof. Dr. Hermann Haller**

Tel.: 0511/532-6319 • E-Mail: haller.hermann@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de

The overall aim of the IFB-Tx is to integrate all basic and clinical departments involved in transplantation into an effective Clinical Research Transplantation Center that develops new diagnostic and therapeutic strategies and improves present standard operational procedures to overcome the current limitations of transplant medicine. The clinical goal of the IFB-Tx is to achieve a doubling of the survival time after transplantation, both for patients and for the transplanted organs. Our second goal is the clinician-scientist program with a structured career management for young doctors and scientists. Thirdly, we want to establish an educational program in transplantation research and integrate patient organisations into our center. In the first funding period, we have made significant progress towards these goals:

- Integration of major departments and institutes involved in transplantation medicine and establishment of shared transplantation wards and out-patient clinics.
- Establishment of administrative and organisational structures, namely by-laws, Scientific Advisory Board (SAB), Management Board (MB) for governance.
- Establishing Core Facilities and platforms to support clinical research endeavours.
- A clinician-scientist program to educate the next generation of clinical researchers and provide long-term career perspectives.

However, not all goals have been achieved and the IFB-Tx faces several challenges during the second funding period: the IFB-Tx will strengthen the integration of different departments and institutes to definitely install a Clinical Research Transplantation Center, where both clinical medicine and research are possible in one structured comprehensive center. In addition, the IFB-Tx will develop a national model for transplantation medicine. In order to achieve permanency of this institution we will

- Stabilise and adapt the organisational and administrative structures (SAB, MB) of the IFB-Tx to form a self-sustained Clinical Research Transplantation Center.
- Focus and strengthen the research program with a structured intramural grant program.
- Establish a new Core Facility for Quality Management and Health Technology Assessment in Transplantation.
- Focus and consolidate the Core Facilities and platforms to support clinical research strategies as part of the Clinical Research Transplantation Center.
- Foster the clinician-scientist program with individual mentoring and focus on the early education of clinical researchers and a long-term tenure program.
- Improve our outreach programs for patients and the lay public to inform the public about transplantation research and its activities.

Our goal remains to establish a comprehensive transplantation center to significantly improve patient and organ survival. The basis for this center are (1) the integration of all disciplines involved both clinically and scientifically, (2) a stable independent structure of the center with functioning organisational and administrative bodies, (3) a lively clinician-scientist program and, (4) integrated Core Facilities. Furthermore, this comprehensive transplant center will play a leading role to improve quality management in organ transplantation and, therefore, be engaged as a key player and strong partner in national and international activities.

## IFB-Tx - Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTS)

### ■ Leiter: Prof. Dr. Dr. Thomas Thum

Tel.: 0511/532-5272 • E-Mail: thum.thomas@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/imtts.html](http://www.mh-hannover.de/imtts.html)

■ Keywords: microRNAs, lncRNAs, long noncoding RNAs, Herzinsuffizienz, kardiales Remodeling, Angiogenese

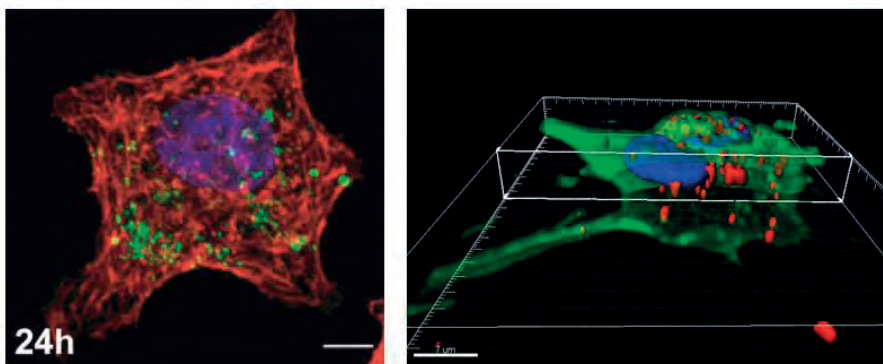
### Forschungsprofil

Das Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTTS) an der MHH entwickelt „non coding“ RNA-basierte Diagnostik- und Therapieverfahren. Unter anderem arbeitet das Institut auch als Core Facility des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums Transplantation (IFB-Tx). Die Mitarbeiteranzahl umfasst ca. 40 Postdocs, PhD- und StrucMed-Studenten, technische sowie Management/Sekretariats-Angestellte (Abb. 1). Die Finanzierung erfolgt derzeit über den IFB-Tx, sowie zahlreiche externe Drittmittelgeber, wie z.B. die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Europäische Kommission oder verschiedene Stiftungen. Die naturwissenschaftlichen und medizinischen Doktoranden sind in der Hannover Biomedical Research School und dem StrucMed-Programm der MHH integriert. Seit 2013 leitet das IMTTS ein transatlantisches Netzwerk zur Erforschung von microRNAs in Herz/Kreislaufsystem (Leducq Fondation) mit einem Gesamtbudget von 6 Millionen US-Dollar. Im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses steht die Entwicklung neuer Therapiekonzepte in der Herz/Kreislaufmedizin und Transplantationsforschung. Weltweit nehmen kardiovaskuläre Erkrankungen in den Todesursachenstatistiken den ersten Rang ein und neue therapeutische Strategien werden dringend benötigt. Wir fokussieren unsere derzeitigen Aktivitäten auf MicroRNAs, kleine RNA-Moleküle, sowie längere nicht-kodierende RNA-Moleküle (lncRNAs), die durch die Regulation zahlreicher Zielgene komplexe Gen-Netzwerke modulieren und dadurch wichtige Auswirkungen auf der Entwicklung und Funktion verschiedenster Organe haben. Bei unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen liegen MicroRNAs und andere RNA-Spezies, wie z.B. lncRNAs oder circularRNAs 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-basierten Stimulation von Angiogenese ischämischer Regionen (z.B. nach Myokardinfarkt und Ischämie-Reperfusionsschaden der Niere) entwickelt. In Kooperation mit verschiedenen klinischen und präklinischen Abteilungen der MHH, sowie der Industrie werden hier relevante molekulare Zielstrukturen identifiziert und in Zukunft im Rahmen des IFB-Tx klinische Studien zur Modulation von Fibrose und/oder Organ-Ischämie initiiert werden. Zusätzlich fokussiert sich die Abteilung auf die Nutzbarmachung zirkulierender nicht-regulatorischer RNAs als neue innovative Biomarker verschiedener Erkrankungen. Eine intensive Zusammenarbeit besteht mit den National Heart and Lung Institute des Imperial College London, für welches Herr Prof. Thum seit Mitte 2013 als Gast-Professor tätig ist. Wesentliche weitere „highlights“ des Jahres waren die Einwerbung zweier grosser EU-Projekte, sowie die eines transkontinentalen Netzwerkes zur Erforschung von Gefäßerkrankungen (<http://fondationleducq.org/>).

## Forschungsprojekte

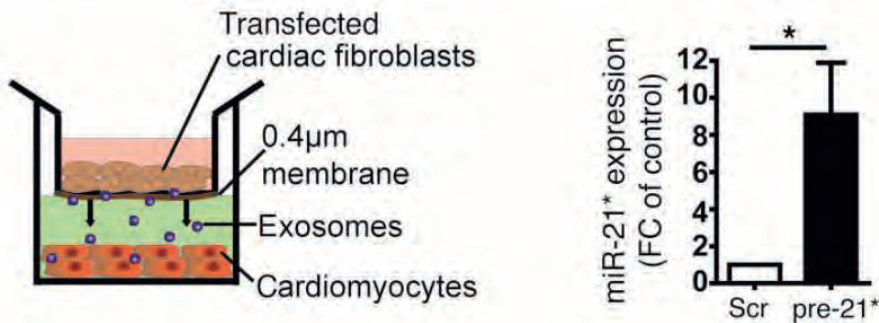
### A) Neues System der Zellkommunikation zwischen Herzzellen B) Long noncoding RNA als neuer Biomarker für Herzschwäche

Krankhaftes Herzwachstum wird oft durch kardialen Stress wie zum Beispiel Herzinfarkt oder lang anhaltenden hohen Blutdruck ausgelöst und kann zu Herzschwäche oder sogar Herzversagen führen. Wir konnten nun einen neuen Mechanismus der Zellkommunikation zwischen Herzzellen identifizieren, der zur Entstehung von krankhaftem Herzwachstum beiträgt. Kurze Ribonukleinsäuren, sogenannte MicroRNAs, spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Diese MicroRNAs kontrollieren normalerweise viele biologische Vorgänge innerhalb der Zelle und sind an deren Entwicklung, Vermehrung und Funktion beteiligt. Wir entdeckten eine neue microRNA (microRNA-21\*), die zur Entstehung von krankhaftem Herzwachstum führt, indem diese aus Bindegewebszellen heraus geschleust wird und in Herzmuskelzellen eintritt.



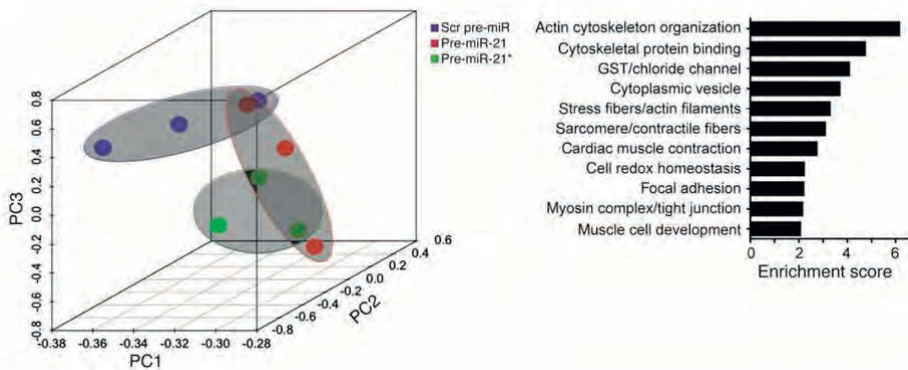
**Abb. 2:** Von Fibroblasten in Kardiomyozyten aufgenommene Exosomen, die mit MicroRNAs angereichert sind.

Abb. 2 zeigt in Herzmuskelzellen aufgenommene Exosomen, die mit microRNAs aus kardialen Fibroblasten angefüllt sind. Dies hat zur Folge, dass in Herzmuskelzellen vermehrt Fibroblasten-microRNAs transportiert werden (Abb. 3) und zu einem krankhaftem Wachstum führen.



**Abb. 3:** Schema des Versuchsaufbaus zum Nachweis der miRNA-Transfers von einer Zeller zu einer anderen.

Bestimmte dieser in Kardiomyozyten hineintransportierten microRNAs führen zu einer Veränderung des Proteom-Profiles im Sinne einer Aktivierung von Signalwegen für krankhaftes Herzwachstum (Abb. 4). Das neue System der Zellkommunikation wurde weiterhin für therapeutische Ansätze auch in Mäusen erprobt. Dabei wurde die MicroRNA in Mäusen mit krankhaftem Herzwachstum abgefangen, was eine Verminderung des krankhaften Wachstums der Herzmuskelzellen bewirkt. Aufgrund dieser Entdeckungen wollen wir nun neue therapeutische Anwendungen entwi-

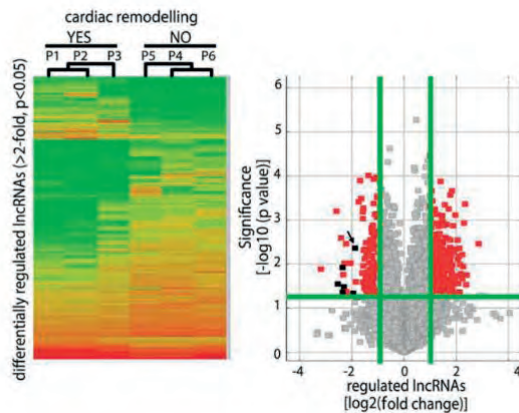


**Abb. 4:** Unterschiedliche Proteom-Muster in microRNA-transfizierten Kardiomyozyten

ckeln, die Menschen vor Herzversagen schützen. Die Arbeiten konnten 2014 erfolgreich publiziert werden (Bang C et al., Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. J Clin Invest. 2014 May;124(5):2136-46). Die Erstautorin, Dr. Claudia Bang, erhielt für diese Arbeit auch den 1. PhD-Preis der Hannover Biomedical Research School (HBRS).

### Long noncoding RNA als neuer Biomarker für Herzschwäche

Biomarker werden eingesetzt um bestimmte Erkrankungen zu entdecken und deren Verlauf besser vorhersagen zu können. Unser Team hat im Blut von > 1500 Patienten mit Herzerkrankungen nach neuartigen RNA-basierten Biomarkern gefahndet. Über eine Vielzahl von molekularen Untersuchungen konnten wir nun einen neuen Marker namens „LIPCAR“ identifizieren der nach Myokardinfarkt und bei der Entwicklung einer Herzschwäche im Blut von Patienten in unterschiedlicher Konzentration vorliegt. Bei „LIPCAR“ handelt es sich eine aus dem Mitochondrium stammende so genannte lange nicht-kodierende RNA (Long noncoding RNA) die sich stabil im Blut von Patienten nachweisen lässt. Durch eine einfache Bestimmung im Blut konnten wir diejenigen Patienten identifizieren die nach einem Myokardinfarkt schwerwiegende Umbauprozesse im Herzen entwickeln und dadurch möglicherweise eine intensivere Therapie benötigen (Abb. 5).



**Abb. 5:** Long noncoding RNA Muster im Blut bei Patienten nach Myokardinfarkt

Desweiteren liefert „LIPCAR“ eine verbesserte Einschätzung der Überlebenschancen von Patienten mit Herzschwäche. Diese neue Methode wurde von uns zum Patent angemeldet und wird derzeit in weiteren Patientenkohorten validiert mit dem Ziel ein in der Klinik einführbares „Kit“-System zu entwickeln. Diese Studie wurde 2014 im Fachjournal Circulation Research als „Ultraparapid Brief Communication“ publiziert (Kumarswamy et al., Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure. Circ Res. 2014 May 9;114(10):1569-75).

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr. med.); Kooperationspartner: Ponimaskin, Evgeni (Prof.), Neurophysiologie, MHH Schmiedl, Andreas (Prof.), Anatomie, MHH Mayr, Manuel (Prof.), Kings College London Fischer, Andre (Prof.), German Center for Neurodegenerative Diseases, Göttingen Engelhardt, Stefan (Prof.), Pharmakologie, München Schober, Andreas (Prof.), Institute for Cardiovascular Prevention, München Pinet, Florence (Prof.), Institut Pasteur de Lille, France ; Förderung: MHH, Fondation Leducq, DFG

## Weitere Forschungsprojekte

### **MIRVAD-Leducq Projekt Grant zu angiogenen MicroRNAs**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Sessa, William (Prof.), Yale University, USA; Förderung: Fondation Leducq

### **EU-Fibrotarget: Mechanismen der Herzfibrose**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: EU

### **EU-HOMAGE: Biomarker bei älteren Herzinsuffizienzpatienten**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: EU

### **MicroRNAs als Therapeutika in Grosstiermodellen**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Fiedler, Jan (Dr.); Gupta, Shashi (Dr.), Batkai, Sandor (Dr. Dr.); ; Förderung: Stiftung

### **Einsatz innovativer kardialer pressure-volume Messsysteme in Klein und Grosstiermodellen**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Batkai, Sandor (Dr. Dr.); Förderung: Industrie

### **Effekte von Serelaxin beim Herzinfarkt der Maus**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Industrie

### **Entwicklung neuer Diagnostika bei Multiple Sklerose Erkrankungen**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Stiftung

### **Long-non coding RNAs bei Herzerkrankungen**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kumarswamy Regalla (Dr) ; Förderung: DFG

### **Osteopontin-regulierte MicroRNAs bei kardialer Fibrose**

■ Projektleitung: Lorenzen, Johan (PD Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DFG

### **MicroRNAs und renale Urämie**

■ Projektleitung: Lorenzen, Johan (PD Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Stiftung

### **Rolle von microRNAs bei Nieren- und Herztransplantation**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Lorenzen, Johan (PD Dr.);Gupta, Shashi (Dr.); Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof. Dr.), Nephrologie; Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie; Förderung: IFB-Tx



**MicroRNAs und Long-non coding RNAs als Biomarker kardiovaskulärer Erkrankungen**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: MHH, LOM

**Rolle von miRNAs bei kardialer Regeneration**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: REBIRTH

**Endocannabinoids and microRNAs in heart failure**

■ Projektleitung: Batkai, Sandor (Dr. Dr.), Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: EU, 7FP, Marie Curie

**MiRNAs zur Verbesserung der Plättchenfunktion bei Diabetikern**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Seema Dangwal (Dr.); Förderung: European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD)

**MiRNA Therapeutika bei kardialem Ischämie-Reperfusionsschaden am Grosstier-Modell**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Jan Fiedler (Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

**miRNA Strategien bei Lungenerkrankungen**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Ochs, Anatomie; Förderung: DFG

**MicroRNAs bei der diabetischen Wundheilung**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Dangwal, Seema (Dr.); Kooperationspartner: Harvard Medical School, USA; Förderung: DFG

**Autophagy-regulating MicroRNAs**

■ Projektleitung: Gupta, Shashi (Dr.), Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

**Originalpublikationen**

Bang C, Batkai S, Dangwal S, Gupta SK, Foinquinos A, Holzmann A, Just A, Remke J, Zimmer K, Zeug A, Ponimaskin E, Schmiel A, Yin X, Mayr M, Halder R, Fischer A, Engelhardt S, Wei Y, Schober A, Fiedler J, Thum T. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2014;124(5):2136-2146

Blecharz KG, Burek M, Bauersachs J, Thum T, Tsikas D, Widder J, Roewer N, Förster CY. Inhibition of proteasome-mediated glucocorticoid receptor degradation restores nitric oxide bioavailability in myocardial endothelial cells in vitro. *Biol Cell* 2014;106(7):219-235

John K, Hadem J, Krech T, Wahl K, Manns MP, Dooley S, Batkai S, Thum T, Schulze-Osthoff K, Bantel H. MicroRNAs play a role in spontaneous recovery from acute liver failure. *Hepatology* 2014;60(4):1346-1355

Kumarswamy R, Bauters C, Volkman I, Maury F, Fetisch J, Holzmann A, Lemesle G, de Groot P, Pinet F, Thum T. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure. *Circ Res* 2014;114(10):1569-1575

Kumarswamy R, Volkman I, Beermann J, Napp LC, Jabs O, Bhayadia R, Melk A, Ucar A, Chowdhury K, Lorenzen JM, Gupta SK, Batkai S, Thum T. Vascular importance of the miR-212/132 cluster. *Eur Heart J* 2014;35(45):3224-3231

Lankisch TO, Voigtländer T, Manns MP, Holzmann A, Dangwal S, Thum T. MicroRNAs in the bile of patients with biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20(6):673-678

Lorenzen JM, Kaucsar T, Schauerte C, Schmitt R, Rong S, Hübner A, Scherf K, Fiedler J, Martino F, Kumarswamy R, Kölling M, Sörensen I, Hinz H, Heineke J, van Rooij E, Haller H, Thum T. MicroRNA-24 Antagonism Prevents Renal Ischemia Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(12):2717-2729

Lorenzen JM, Schauerte C, Kielstein JT, Hübner A, Martino F, Fiedler J, Gupta SK, Faulhaber-Walter R, Kumarswamy R, Hafer C, Haller H, Fliser D, Thum T. Circulating Long Noncoding RNA TapSAKI Is a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Clin Chem* 2015;61(1):191-201

May M, Batkai S, Zörner AA, Tsikas D, Jordan J, Engeli S. Clinical evaluation of extracellular ADMA concentrations in human blood and adipose tissue. *Int J Mol Sci* 2014;15(11):1189-1200

Morley-Smith AC, Mills A, Jacobs S, Meyns B, Rega F, Simon AR, Pepper JR, Lyon AR, Thum T. Circulating microRNAs for predicting and monitoring response to mechanical circulatory support from a left ventricular assist device. *Eur J Heart Fail* 2014;16(8):871-879

Osipova J, Fischer DC, Dangwal S, Volkman I, Widera C, Schwarz K, Lorenzen JM, Schreiber C, Jacoby U, Heimhalt M, Thum T, Haffner D. Diabetes-associated microRNAs in pediatric patients with type 1

diabetes mellitus: a cross-sectional cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(9):E1661-5

Radke RM, Diller GP, Duck M, Orwat S, Hartmann D, Thum T, Baumgartner H. Endothelial function in contemporary patients with repaired coarctation of aorta. *Heart* 2014;100(21):1696-1701

Sassi Y, Ahles A, Truong DJ, Baqi Y, Lee SY, Husse B, Hulot JS, Foinquinos A, Thum T, Müller CE, Dendorfer A, Laggerbauer B, Engelhardt S. Cardiac myocyte-secreted cAMP exerts paracrine action via adenosine receptor activation. *J Clin Invest* 2014;124(12):5385-5397

Trettin A, Batkai S, Thum T, Jordan J, Tsikas D. Trapping of NAPQI, the intermediate toxic paracetamol metabolite, by aqueous sulfide (S(2-)) and analysis by GC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;963:99-105

Trettin A, Modun D, Madunic S, Vukovic J, Radman M, Batkai S, Thum T, Jordan J, Tsikas D. LC-MS/MS and GC-MS/MS measurement of plasma and urine di-paracetamol and 3-nitro-paracetamol: proof-of-concept studies on a novel human model of oxidative stress based on oral paracetamol administration. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;959:71-81

Tsikakos D, Batkai S, Mitschke A, Jordan J, Engeli S. Nitro-oleic acid and epoxy-oleic acid are not altered in obesity and type 2 diabetes. *Cardiovasc Res* 2014;102(3):517-518

Varga ZV, Zvara A, Farago N, Kocsis GF, Pipicz M, Gaspar R, Bencsik P, Görbe A, Csonka C, Puskas LG, Thum T, Csont T, Ferdinandy P. MicroRNAs associated with ischemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischemic pre- and postconditioning: protectomiRs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307(2):H216-27

Winkler C, Bahlmann O, Viereck J, Knudsen L, Wedekind D, Hoymann HG, Madsen J, Thum T, Hohfeld JM, Ochs M. Impact of a Met(11)Thr single nucleotide polymorphism of surfactant protein D on allergic airway inflammation in a murine asthma model. *Exp Lung Res* 2014;40(4):154-163

## Übersichtsarbeiten

Batkai S, Thum T. Analytical approaches in microRNA therapeutics. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014;964:146-152

Fiedler J, Batkai S, Thum T. MicroRNA-based therapy in cardiology. *Herz* 2014;39(2):194-200

Gupta SK, Piccoli MT, Thum T. Non-coding RNAs in cardiovascular ageing. *Ageing Res Rev* 2014;17:79-85

Kunz M, Xiao K, Liang C, Viereck J, Pachel C, Frantz S, Thum T, Dandekar T. Bioinformatics of cardiovascular miRNA biology. *J Mol Cell Cardiol* 2014;DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.11.027

Leite-Moreira AF, Lourenco AP, Balligand JL, Bauersachs J, Clerk A, De Windt LJ, Heymans S, Hilfiker-Kleiner D, Hirsch E, Iaccarino G, Kaminski KA, Knöll R, Mayr M, Tarone G, Thum T, Tocchetti CG. ESC Working Group on Myocardial Function Position Paper: how to study the right ventricle in experimental models. *Eur J Heart Fail* 2014;16(5):509-518

Tarone G, Balligand JL, Bauersachs J, Clerk A, De Windt L, Heymans S, Hilfiker-Kleiner D, Hirsch E, Iaccarino G, Knöll R, Leite-Moreira AF, Lourenco AP, Mayr M, Thum T, Tocchetti CG. Targeting myocardial remodelling to develop novel therapies for heart failure: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2014;16(5):494-508

Thum T. Noncoding RNAs and myocardial fibrosis. *Nat Rev Cardiol* 2014;11(11):655-663

Thum T, Batkai S. MicroRNAs in right ventricular (dys)function (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014;4(2):185-190

Viereck J, Bang C, Foinquinos A, Thum T. Regulatory RNAs and paracrine networks in the heart. *Cardiovasc Res* 2014;102(2):290-301

## Abstracts

2014 wurden 36 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Bang, Claudia (Dr. rer. nat.): MicroRNAs as regulators and paracrine signalling mediators in cardiac remodelling.

## Stipendien

Hartmann, Dorothee (Dr.): Hans-Jürgen-Bretschneider Preis (3. Platz gemeinsam mit Dr. Bang), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.

Derda, Anselm (cand. med.): EASD-Albert-Renold Award.

Kölling, Malte (cand. med.): MHH Stipendium, Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur an die leistungsstärksten Studierenden.

Verschiedene IMTTS-Mitarbeiter: insgesamt > 10 Reisetstipendien zu Kongressen.

## Wissenschaftspreise

Bang, Claudia (Dr.): 1. PhD Preis der Hannover Biomedical Research School; Hans-Jürgen-Bretschneider Preis (3. Platz), Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.

Kölling, Malte (cand. med.): Best Abstracts Award presented by Young Authors. 51st ERA-EDTA Congress.

## Auszeichnungen

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Bang, Claudia (Dr.): Sir Hans Krebs Preis der MHH.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): Editorial Board *Circulation Research* (Consulting Editor); Editorial Board *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*; Editorial Board *J Mol Cell Cardiology* (Associate Editor); Editorial Board *Basic Research in Cardiology*; Editorial Board *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*; Editorial Board *PLoS One*; Editorial Board *Physiol Genomics*; Co-Founder and 1. Chairman of *KardioWIND e.V.* (non-profit organisation to support young cardiologists in Germany); [www.kardiowind.de/](http://www.kardiowind.de/); Member, German Society of

Cardiology (DGK); Member, German Society of Internal Medicine (DGIM); Working Group on Myocardial Function (WG 4), Nucleus Member, European Society of Cardiology; Committee for Translational Cardiology, Nucleus Member, European Society of Cardiology; Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology; Fellow of the European Society of Cardiology (FESC); Fellow of the American Society of Cardiology (FAHA); International Society for Heart Research (ISHR); Member "at large", World section of ISHR; Visiting Professor, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, U.K.

### Patente

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kumarswamy, Regalla (Dr.): Mito-

chondrial long non-coding RNAs for predicting disease progression in heart failure and myocardial infarction patients (filed 2014).

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Fiedler, Jan (Dr.): lncRNAs for therapy and diagnosis of angiogenesis (filed 2014).

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kumarswamy, Regalla (Dr.); Viereck, Janika (MSc): lncRNAs for therapy and diagnosis of cardiac hypertrophy (filed 2014).

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Lorenzen, Johan (PD Dr.): A circulating non-coding RNA as predictor of mortality in patients with acute kidney injury (filed 2014).

## IFB-Tx - Zelltherapeutika - GMPDU

### ■ Leiter: Prof. Dr. Ulrike Köhl

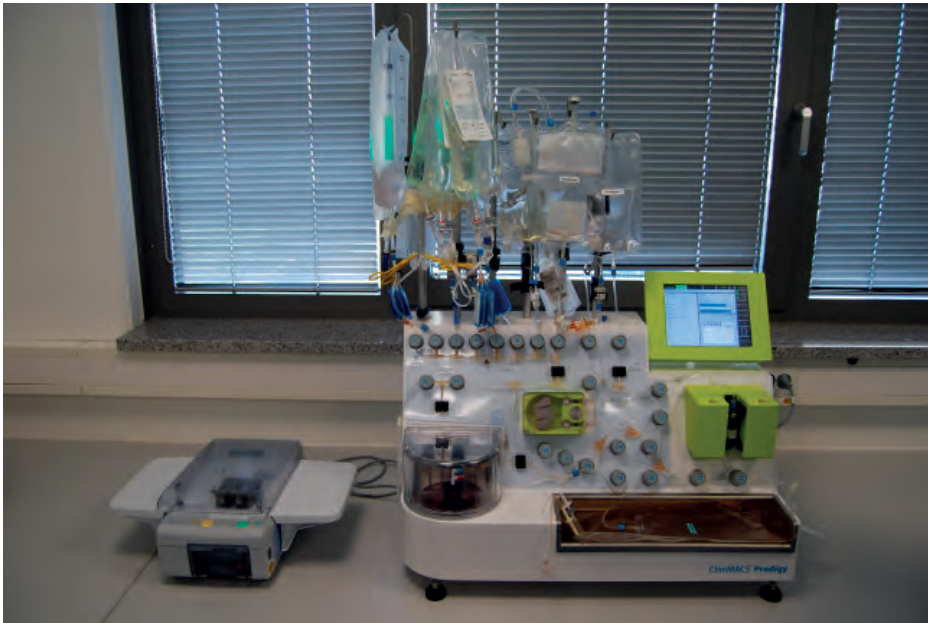
Tel.: 0511/532-8253 • E-Mail: [zuther.katja@mh-hannover.de](mailto:zuther.katja@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/zelltherapeutika.html](http://www.mh-hannover.de/zelltherapeutika.html)

- Keywords: Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), Zelltherapeutika, Clinical-Scale-Up, antigen-spezifische T-Zellen, NK-Zellen, chimäre Antigenrezeptoren, Tumor-Immune-Escape-Mechanismen, Stammzelltransplantation, Good Manufacturing Practice (GMP)

### Forschungsprofil

Das Institut für Zelltherapeutika mit der „Good Manufacturing Practice Development Unit“ (GMPDU) und dem „Cellular Therapy Centre“ (CTC) dient der Translation von Zelltherapeutika von der Entwicklung bis zur klinischen Anwendung. Als GMP core facility der MHH werden im Rahmen der Herstellung unterschiedliche Zellprodukte ohne Manipulation, durch Aufreinigung (Selektion, Depletion) oder zellbasierte Therapien mit aufwendiger Bearbeitung, Expansion und Transduktion, sogenannte „Advanced Therapy Medicinal Products“ (ATMPs) hergestellt. ATMPs sind Gen- und somatische Zelltherapeutika bzw. biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (sog. TEP Tissue Engineered Products), die individuelle Therapien erlauben. Im Rahmen des BMBF geförderten Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums Transplantation (IFB-Tx) werden in enger Zusammenarbeit zwischen den Mitarbeitern der GMP core facility und den Kollegen aus den verschiedenen Forschergruppen des IFB-Tx die im Labormaßstab entwickelten Zellprodukte auf einen klinischen Maßstab gebracht, um sie zur Behandlung von Patienten mit Stammzell- und Organtransplantation einsetzen zu können. Nach Abschluss der Validierung wird die jeweilige Herstellungserlaubnis nach §13 AMG (Arzneimittelgesetz) eingeholt.

In enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Transfusionsmedizin (Prof. B. Eiz-Vesper, PD Dr. H.G. Heuft, Dr. L. Goudeva) und der Kinderklinik (PD. Dr. B. Maecker-Kolhoff) wurde zunächst das Herstellungsverfahren für verschiedene antigen-spezifische T-Zellen (gegen: Cytomegaloviren (CMV), Epstein Barr Viren (EBV), Adenoviren (ADV)) aufgebaut und validiert und anschließend die Herstellungserlaubnis eingeholt. Diese liegt seit April 2014 für CMV-spezifische T-Zellen und seit Januar 2015 für die beiden anderen virus-spezifischen T-Zellen vor, wodurch die MHH erstmals Hersteller für drei ATMPs ist. Die Konzentration CMV-spezifischer T-Zellen im Leukapherisat allogener Spender lag bei 0,07-1,1% IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> T-Zellen. Durch die immunomagnetische Aufreinigung mittels „Cytokine Capture System“ (CCS) wurde eine mediane Reinheit von 81% IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> T-Zellen erreicht. Da der bisherige Herstellungsprozeß für antigen-spezifische T-Zellen sehr zeitaufwendig ist, wurden außerdem in parallelen Test-Läufen neue Möglichkeiten zur vollautomatischen Zellprozessierung [Abb.1] untersucht und optimiert, die erste erfolgsversprechende Ergebnisse lieferten. Die Mitarbeiter von CTC und GMPDU arbeiten ferner an der translationalen Umsetzung verschiedener Zelltherapeutika zur Behandlung von Patienten mit Krebs, schweren traumatischen sowie degenerativen Gewebe- und Organverletzungen und zur Toleranzinduktion nach Stammzell- und Organtransplantation. Dies umfasst die Herstellung regulatorischer T-Zellen, NK-Zellen, Dendritischer Zellen, antigen-spezifischer T-Zellen, mesenchymaler Stammzellen, T-Zell-Rezeptor- $\alpha\beta$ -depletierter Transplantate sowie gen-manipulierter Stamm- und Effektorzellen. Für die Entwicklung neuer NK-Zell-basierter Therapien wurde U. Köhl im Rahmen eines EU geförderten Marie Curie ITNs in 2014 Sprecher des EU Konsortiums „NATURIMMUN“.



**Abb. 1:** Vollautomatische Aufreinigung antigen-spezifischer T-Zellen. Im Clinical-Scale-Up-Raum der GMPDU, Institut für Zelltherapeutika, wurden Testläufe mit dem neuen vollautomatischen CliniMACS Prodigy (Miltenyi Biotech) zur Herstellung antigen-spezifischer T-Zellen und anderer Zellprodukte durchgeführt. Im Vergleich zu etablierten Geräten, mit denen eine manuelle Aufreinigung und Zellexpansion verschiedener Zellprodukte unter GMP-Bedingungen erfolgt, erlaubt das neue Gerät eine zeitsparende und standardisierte Herstellung antigen-spezifischer T-Zellen.

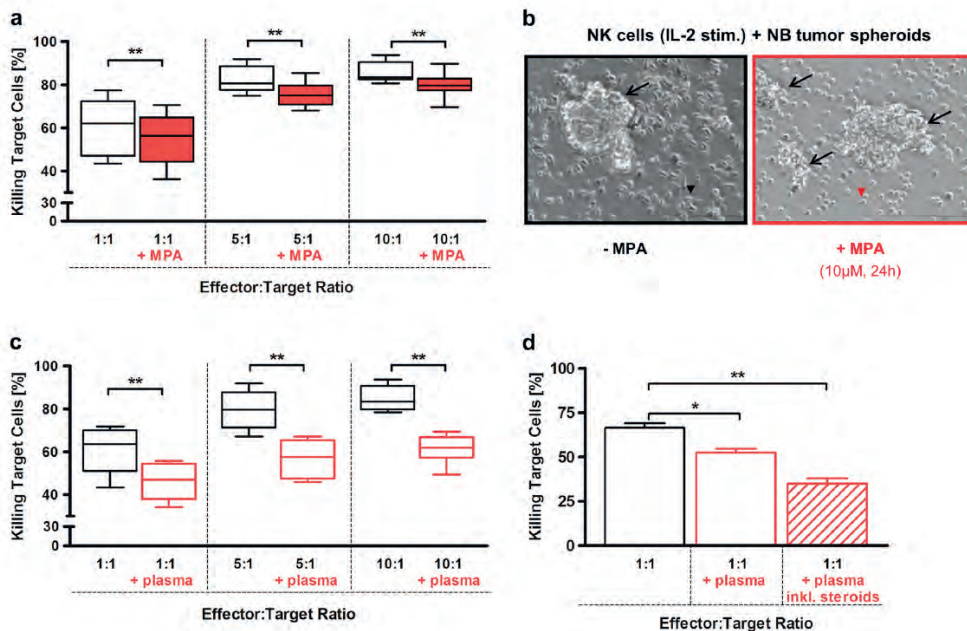
## Forschungsprojekte

### **NK-Zellzytotoxizität: Steigerung durch gerichtete NK-Zellen, aber Hemmung durch immunsuppressive Therapie**

Natürliche Killer (NK)-Zellen spielen eine bedeutende Rolle für die immunologische Kontrolle von Leukämien und Tumoren. So gewinnt ihre therapeutische Nutzung im Rahmen von zellulären Immuntherapien immer mehr an Bedeutung. Im Rahmen einer klinischen Phase I/II Studie ([clinicaltrials.gov NCT01386619](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01386619)) zur Behandlung von Leukämien und Tumoren mit Spender-NK-Zellen nach haploidenter Stammzelltransplantation (SZT) konnten wir die Machbarkeit und Verträglichkeit dieser Zelltherapie zeigen. Die Ergebnisse unserer Studie weisen jedoch darauf hin, dass der Erfolg der Therapie durch Tumor-Immune-Escape-Mechanismen (TIEMs) erheblich abgeschwächt wird. Die alleinige Immuntherapie mit allogenen Spender-NK-Zellen nach haploidenter SZT reicht offenbar nicht aus, um die Heilungsrate bei pädiatrischen Leukämien und Tumoren entscheidend zu verbessern. Ein Forschungsschwerpunkt des Instituts für Zelltherapeutika liegt daher auf (i) den Untersuchungen zu den TIEMs und (ii) der Entwicklung neuer Strategien zur Steigerung der NK-Zellzytotoxizität. Dazu werden gerichtete NK-Zellen generiert, die spezifisch an maligne Zellen binden können.

In den vergangenen Jahren zeigten unsere Untersuchungen zu bestimmten löslichen Liganden (TGF- $\beta$ 1, lösliches MICA), dass diese Mediatoren direkt an einer Immunsuppression in Hoch-Risiko-Patienten bei fortgeschrittenem Stadium der malignen Erkrankung und erhöhter Tumorlast beteiligt sind und lösliche NKG2D-Liganden durch Bindung an NK-Zellen die Zytotoxizität gegenüber malignen Zellen blockieren können. In 2014 wurden darüber hinaus Untersuchungen zur möglichen Hemmung der zytotoxischen Funktionalität von NK-Zellen durch das immunsuppressive Medikament Mycophenolat-Mofetil (MMF), das im Rahmen der haploidenten SZT eingesetzt wird, durchgeführt. MMF zeigt einen

starken inhibierenden, jedoch reversiblen Einfluss auf die Proliferationshemmung von NK-Zellen in der therapeutisch relevanten Konzentration von 10  $\mu\text{M}$  (Abb. 2). Auch die Phosphorylierung und damit die Aktivierung der Signalmoleküle STAT -3/-4/-5, AKT und ERK1/2, die an der NK-Zell Proliferation beteiligt sind, wurden durch MMF-Inkubation negativ beeinflusst. Dies korrelierte signifikant mit der reduzierten Sekretion von Zytokinen/Chemokinen und der Abnahme der Oberflächenexpression von NKG2D- und den natürlichen Zytotoxizitätsrezeptoren NKp30, NKp44, NKp46 auf den NK-Zellen sowie von Adhäsions- und Migrationsmarkern (z. B. ICAM-1/CD54, LFA-1/CD11a, CD62L, CXCR3). Zudem zeigte sich, dass die Zytotoxizität IL-2 aktivierter NK-Zellen allogener Spender gegen die leukämische Zelllinie K562 und gegen primäre humane Neuroblastom (NB)-Zellen bereits nach 24-stündiger Inkubation mit dem Immunsuppressivum deutlich eingeschränkt war (Abb. 2 a+b). Erfolgte eine ex vivo-Inkubation der aktivierten Spender-NK-Zellen mit MMF-haltigem Plasma von Patienten, war diese Inhibition ebenfalls signifikant (Abb. 2c). MMF-haltiges Plasma, das zusätzlich Steroide enthielt, führte zu einer verstärkten Inhibition der NK-Zell-Zytotoxizität (Abb. 2d). Interessanterweise wurde die Zytotoxizität voraktivierter NK-Zellen, die 9-12 Tage mit IL-2 stimuliert wurden, deutlich weniger durch MMF inhibiert im Vergleich zu unstimulierten NK-Zellen oder NK-Zellen, die nur kurz aktiviert wurden. Dies kann für zukünftige Therapien im Rahmen der SZT von größerer Bedeutung zur Optimierung von NK-Zell-Therapien sein und wird nun in weitergehenden Experimenten genauer untersucht.



**Abb. 2:** Einfluss von Mycophenolat-Mofetil auf die Zytotoxizität von NK-Zellen. (a) Die zytotoxische Aktivität von IL-2-stimulierten NK-Zellen allogener Spender (weiß) gegen K562-Zielzellen war nach 16-stündiger Inkubation mit 10  $\mu\text{M}$  MPA (bioaktiver Metabolit von Mycophenolat-Mofetil) vermindert (rot). (b) Mikroskopie-basiertes „Time-lapse-Imaging“ von NK-Zellen, die mit primären NB-Zellen ko-kultiviert wurden, wuchsen als Tumor-Spheroiden (Pfeile). IL-2-stimulierte NK-Zellen zeigten höhere Zytotoxizität gegen Tumor-Spheroiden (links, schwarzes Dreieck) gegenüber NK-Zellen nach MPA Inkubation (für eine Videoaufzeichnung s. Supplementary Material Brehm et al, 2014). (c) Die hohe Zytotoxizität IL-2-aktivierter NK-Zellen (weiß) gegen K562-Zellen war nach 16-stündiger Inkubation mit Patientenplasma, welches Mycophenolat-Mofetil enthielt (rot), signifikant vermindert. (d) Patientenplasma nach Behandlung mit Mycophenolat Mofetil und Steroidzugabe führte zur weiteren Reduktion der NK-Zellzytotoxizität \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,05$ ; MPA = Mycophenolsäure; NB = Neuroblastom. (Brehm et al. 2014).

Zur Überwindung von Tumor-Immune-Escape-Mechanismen (TIEM) wurde die klinisch einsetzbare humane NK-Zelllinie NK-92 durch Transduktion mit einem retroviralen Vektorkonstrukt gentechnisch verändert, so dass sie chimäre Antigenrezeptoren (CARs) spezifisch für das Tumor-assoziierte ErbB2 (HER2)-Antigen exprimiert. Dieser CAR basiert auf dem ErbB2-spezifischen Antikörper FRP5, welcher die CD28 und CD3- $\zeta$ -Signal-Domänen trägt (CAR5.28.z). Entsprechend GMP-konformer Prozeduren wurde eine stabile klonale Zelllinie generiert, die den humanisierten CAR exprimiert. In einer Kooperation mit Prof. W. Wels (Frankfurt) konnte das deutlich höhere Potential der so modifizierten NK-Zellen gegenüber der unmanipulierten NK-92 hinsichtlich der gerichteten Zellyse von ErbB2 positiven Tumoren gezeigt werden. Diese NK-92/5.28.z-Zellen gelangten in vivo an ihre Wirkorte und konnten effizient sowohl ErbB2-exprimierende als auch anderweitig NK-Zell-resistente Tumorzellen in vitro und in vivo in einem orthotopen Brustkrebs-Fremdimplantat-Modell lysieren. In Experimenten zur Abklärung möglicher Nebenwirkungen dieser gen-modifizierten NK-Zelllinie konnte selbst bei den höchsten Effektor-/Zielzell-Verhältnissen nur eine unterschwellige Basalaktivität der NK-92/5.28.z-Zellen gegenüber normalen Lungen-Epithel-Zellen beobachtet werden. Keine Zytotoxizität wurde gegenüber anderen Geweben wie Kardiomyozyten und peripheren Blutzellen beobachtet. Damit steht mit den NK-92/5.28.z-Zellen ein klonales, molekular und funktional gut beschriebenes und stabiles Zelltherapeutikum zur Verfügung, was vielversprechend für die adoptive Krebstherapie sein könnte.

■ Projektleitung: Kloess, Stephan (Dr.); Förderung: BMBF

## Weitere Forschungsprojekte

### **NATURIMMUN: Natural Killer Cell-Based Anti-Cancer Immunotherapies (EU-FP7-People-Marie-Curie ITN)**

■ Projektleitung: MHH: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Paris: Santo di, James (Prof. Dr.), Jerusalem: Mandelboim, Ofer (Prof. Dr.), London: Nathwani, Amit (Prof. Dr.), Barcelona: Lopez-Botet, Miguel (Prof. Dr.), Cambridge: Trowsdale, John (Prof. Dr.); Förderung: EU

### **Steigerung der Zytotoxizität haploidenter NK-Zellen zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit Neuroblastom durch Überwinden von Tumor-Immune-Escape Mechanismen**

■ Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Frankfurt: Koch, Joachim (PD Dr.); Förderung: Sander-Stiftung

### **Entwicklung von Immunliganden für die NK-Zell-vermittelte Immuntherapie pädiatrischer akuter Leukämien**

■ Projektleitung: Pogge von Strandmann, (Prof. Dr.), Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

### **Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration-2 (Studiename: BOOST-2 trial, (EudraCT-Nr.: 2005-000774-46)**

■ Projektleitung: Wollert, Kai (Prof. Dr. Kardiologie), Arseniev, Lubomir (Dr.); Förderung: BMBF

### **Zielgerichtete Killerzellen für die Krebs-Immuntherapie**

■ Projektleitung: Wels, Winfried (Prof. Dr., Frankfurt); Kooperationspartner: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

### **12 Parameter Durchflusszytometrie zur Quantifizierung von Zellsubpopulationen bei der Freigabe von Zellprodukten**

■ Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Klöss, Stephan (Dr.), Esser, Ruth (Dr.); Förderung: Wirtschaft (Beckman Coulter)

**AGORA: ATMP GMP Open Access Research Alliance (EU-FP7)**

■ Projektleitung: Meji, Pauline (PhD), Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Dickinson, Anne (Prof. PhD), Brunswieck, Sönke (Dr.), Hildebrandt, Martin (Prof. Dr.), Hauser, Andrea (Dr.), Mark W Lowdell (Dr.); Förderung: EU

**CATCH-AMI POLYPOHOR: CXCR4 Antagonism for Cell Mobilisation and Healing in Acute Myocardial Infarction**

■ Projektleitung: Wollert, Kai (Prof. Dr.), Kardiologie MHH; Kooperationspartner: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.), Arseniev, Lubomir (Dr.), Aleksandrova, Krasimira; Förderung: Wirtschaft

**Originalpublikationen**

Brehm C, Huenecke S, Esser R, Kloess S, Quaiser A, Betz S, Zimmermann O, Soerensen J, Passweg JR, Klingebiel T, Schwabe D, Bader P, Koehl U Interleukin-2-stimulated natural killer cells are less susceptible to mycophenolate mofetil than non-activated NK cells: possible consequences for immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63(8):821-833

Elze MC, Ciocarlie O, Heinze A, Kloess S, Gardlowski T, Esser R, Klingebiel T, Bader P, Huenecke S, Serban M, Köhl U, Hutton JL Dendritic cell reconstitution is associated with relapse-free survival and acute GVHD severity in children after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(2):266-273

Schönfeld K, Sahn C, Zhang C, Naundorf S, Brendel C, Odendahl M, Nowakowska P, Bönig H, Köhl U, Kloess S, Köhler S, Holtgreve-Grez H, Jauch A, Schmidt M, Schubert R, Kühlcke K, Seifried E, Klingemann HG, Rieger MA, Tonn T, Grez M, Wels WS Selective Inhibition of Tumor Growth by Clonal NK Cells Expressing an ErbB2/HER2-Specific Chimeric Antigen Receptor. *Mol Ther* 2015;23(2):330-338

Tischer S, Priesner C, Heuft HG, Goudeva L, Mende W, Barthold M, Kloess S, Arseniev L, Aleksandrova K, Maecker-Kolhoff B, Blasczyk R, Koehl U, Eiz-Vesper B Rapid generation of clinical-grade antiviral T cells: selection of suitable T-cell donors and GMP-compliant manufacturing of antiviral T cells. *J Transl Med* 2014;12(1):336

**Abstracts**

2014 wurden 15 Abstracts publiziert.

**Stipendien**

Alessa Silva: EU-NATURIMMUN: Improvement of NK cell cytotoxicity to overcome resistance against relapse leukemia.

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Köhl, Ulrike (Prof. Dr.): Professional Societies: International Society for Cellular Therapy (ISCT), Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH), Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (PÄD-AG-KBT), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGFI), AG Biologie der NK-Zellen, Knochenmarktransplantation / Genterapie Frankfurt (KGF), European working group on clinical cell analysis (EWGCCA); Gutachtertätigkeiten: EMA (European Medicine Agency), Carreras-Stiftung, Deutsche Krebshilfe, Austrian Science Foundation, Foundation for Scientific Research Belgium, Nature Medicine, New England Journal of Medicine, Clinical Cancer Research, Journal of Biochemical Pharmacology, Journal of Human Immunology, Journal of Immunological Methods, Journal of Leukemia and Lymphoma, Journal of Tissue Antigen, Bone Marrow Transplantation, International Journal of Hematology, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Klinische Pädiatrie Cytometry, Cytotherapy.



## IFB-Tx - Transplantationsimmunologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Christine Falk

Tel.: 0511/532-9745 • E-Mail: falk.christine@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de

■ Keywords: Immunologie, Transplantationsimmunologie, Tumorimmunologie, NK-Zellen, T-Zellen, Zytokine, Chemokine, Mikroenvironment

### Forschungsprofil

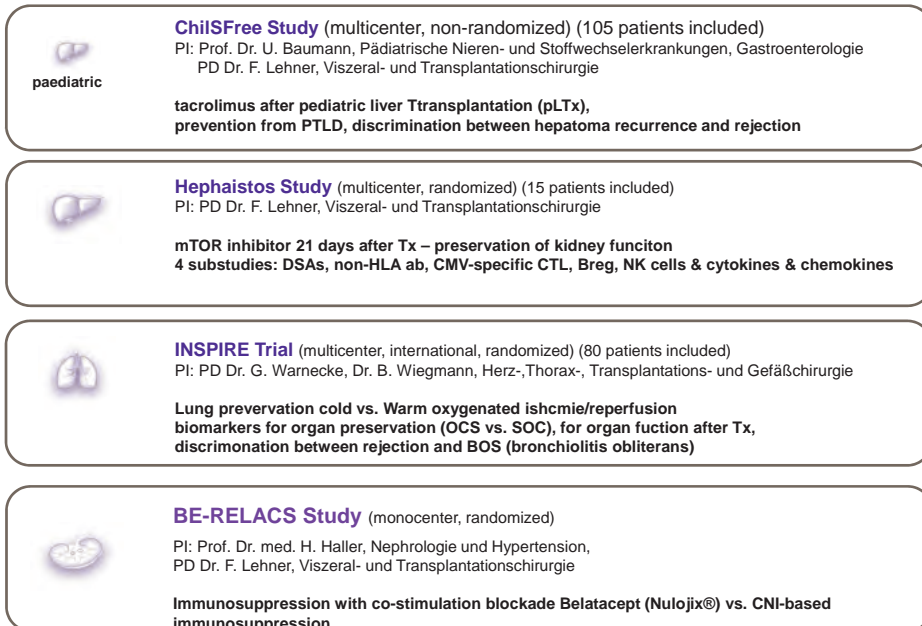
Das Institut für Transplantationsimmunologie, IFB-Tx, ist mit seiner Core Facility Immunmonitoring und der Forschungsgruppe Immunregulation sowohl in den Bereich der patienten-orientierten Untersuchung der Immunreaktion nach Transplantation eingebunden, als auch an der Erforschung grundlegender immunologischer Mechanismen interessiert. Dabei steht sowohl die Erforschung des komplizierten Zusammenspiels aus angeborener und erworbener Immunität im Fokus unserer aktuellen Arbeiten als auch die Übertragung der daraus gewonnenen Erkenntnisse in die klinische Situation nach Organtransplantation mit der Perspektive einer Therapieverbesserung durch gezieltes Ansetzen an diesen immunologischen Stellschrauben. In dieser Translation spielt die Entwicklung innovativer Strategien für das Immunmonitoring nach Organ- und Stammzelltransplantation eine große Rolle, die es ermöglichen, die Funktionalität des Immunsystems unter medikamentöser Immunsuppression möglichst präzise zu bestimmen. Dafür stehen verschiedene Technologien zur Verfügung, mit deren Hilfe Informationen über den aktuellen Immunstatus eines Patienten erhalten werden, wobei in vielen Fällen das geringe Probenmaterial, z. B. aus peripherem Blut oder Biopsiegewebe, eine große Herausforderung darstellt.

Im Vordergrund der Untersuchungen mit Patientenmaterial steht zunächst die Bestimmung der zellulären Komponenten des Immunsystems im peripheren Blut, wie Subpopulationen von T-, B-Lymphozyten, natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und Monozyten mittels der Mehr-farben-Durchflusszytometrie. Darüber hinaus werden auch lösliche Faktoren wie Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren mittels der Protein-Multiplex-Technologie bestimmt, um detaillierte Informationen über den Entzündungszustand zu erhalten. Der Funktionszustand von T- und NK-Lymphozyten wird bzgl. ihrer Zytotoxizität durch Degranulationsassays und bzgl. ihrer Zytokinproduktion durch Interferon- $\gamma$ -ELISpots und intrazelluläre Zytokinfärbungen gemessen, um u.a. den Einfluss von immunsuppressiven Medikamenten auf die zelluläre Immunität eines Patienten nach Organtransplantation bestimmen zu können.

In enger Zusammenarbeit mit unseren klinischen Partnern aus dem IFB-Tx haben wir in der Core Facility Immunmonitoring in den vergangenen Jahren Probenmaterial von Patienten nach Organtransplantation analysiert und u.a. in Kooperation mit der Hannover Unified Bio-Bank für weitere Untersuchungen asserviert. Unsere Projekte sind dabei u.a. in Form von Substudien in mono- als auch multizentrische nationale wie internationale klinische Studien eingebunden und reichen von der pädiatrischen und adulten Leber-, über die Nieren- zur Herz- und Lungentransplantation (Abbildung 1). In einer Substudie der CHILSFree Studie, einer internationalen europäischen multicenter-Studie zur pädiatrischen Lebertransplantation, klinischer PI Prof. Dr. Ulrich Baumann, konnten inzwischen mehr als 170 Kinder eingeschlossen werden, aus deren Blutproben mehr als 10 Lymphozyten Subpopulationen und 50 Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren bestimmt werden.

Das vorrangige Ziel unserer vielfältigen Analysen ist, auf der Basis des individuellen Immunstatus einerseits eine Verbesserung der Einstellung der Immunsuppression erreichen zu können und andererseits eine Art „Frühwarnsystem“ für Abstoßungsreaktionen oder Infektionen nach Organtransplantation zu entwickeln. Diese Forschungsaspekte werden kontinuierlich weiter entwickelt, um langfristig nicht nur für Transplantationspatienten, sondern auch für Tumorpatienten ein maßgeschneidertes Immunmonitoring etablieren zu können, dass das Therapieansprechen im Sinne einer Immunologie für Intervention (I4I) früher definieren und damit zur Verbesserung der Effektivität beitragen kann.

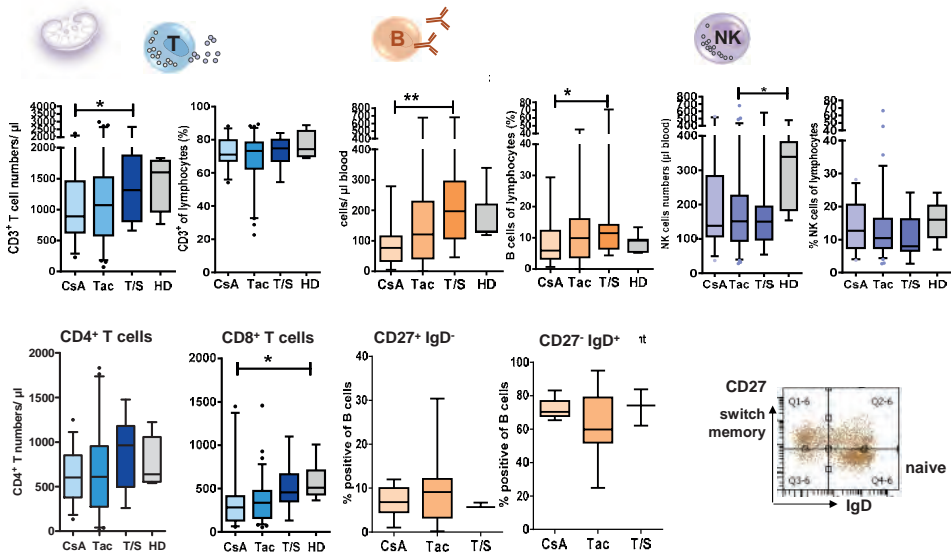
## Solid Organ Transplantation: Substudies to Clinical Trials



**Abb. 1:** Übersicht über klinische Studien, an denen die Core Facility Immunmonitoring in Form von Substudien beteiligt ist.

### Organspezifische Verteilung von NK-Zellen - Aktivierung oder „Homing“?

Durch die Limitation der geringen Verfügbarkeit von humanem Gewebe sind Untersuchungen zu gewebesständigen Lymphozyten nur sehr selten möglich. Durch die Kooperationen mit den transplantierenden chirurgischen Abteilungen über die IFB-Tx-geförderten Projekte, z. B. OPX-2 mit Dr. B. Wiegmann, haben wir die einzigartige Möglichkeit, im Zuge einer Organ-transplantation Material für die Analyse der Lymphozyten aus Organen, speziell der Leber und der Lunge, zu erhalten. Dabei konnten wir zeigen, dass die Perfusionslösung, in der die Organe während der Zeit ex-vivo vor Transplantation aufbewahrt werden, eine nicht-invasive Quelle für organständige Lymphozyten darstellen, die während der sog. kalten Ischämiezeit aus dem Organ "auswandern". Ohne also das Organ zu verletzen, ist es möglich, aus den Perfusionslösungen Lymphozyten zu isolieren und bzgl. ihrer Zusammensetzung zu charakterisieren. In Abb. 5 ist die Charakterisierung von NK-Zellen aus peripherem Blut eines Normalspenders (mitte), den Perfusionslösungen einer Leber (links) bzw. einer Lunge (rechts) nach Transplantation dargestellt. Die Hauteinteilung humaner NK-Zellen in sog. CD16+CD56dim und CD16-CD56bright NK-Zellen zeigt im peripheren Blut ein Verhältnis von 90% CD16+CD56dim zu CD16-CD56bright NK-Zellen. In der Leber ist eine deutliche Anreicherung der CD16-CD56bright NK-Zellen zu beobachten, während dieses NK-Zellsubset in der Lunge nahezu vollständig fehlt. Diese strenge Trennung ist auch für den NK-Zellmarker CD6 zu sehen, wobei in der Leber fast alle NK-Zellen CD6 herunterreguliert haben, wohingegen in der Lunge CD6 auf der überwiegenden Mehrheit der NK-Zellen exprimiert ist. Der eigentlich als Aktivierungsmarker bekannte Rezeptor CD69 ist auf NK-Zellen aus beiden Geweben gegenüber dem peripheren Blut deutlich erhöht. Da andere Aktivierungsmarker wie CD25 der NKp44 jedoch nicht exprimiert sind (nicht gezeigt) kann diese CD69-Expression auch ein Zeichen der Herkunft aus bestimmten Geweben sein. Mit dieser nicht-invasiven Methode der Analyse der Perfusionslösungen ist es also möglich, humane Lymphozyten bzgl. ihres Phänotyps und ihrer Funktion näher zu charakterisieren, um die speziellen Eigenschaften gewebesständiger Lymphozyten, speziell von NK-Zellen, definieren zu können.



**Abb. 2:** Überblick über die Effekte der Immunsuppression durch CNI auf T-, B-, und NK-Zellsubpopulationen im peripheren Blut von nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu gesunden Normalspendern. Mittels TruCount-Analysen wurden die genaue Anzahl an T-, B-, NK-Zellen im peripheren Blut bestimmt (n=130 Nierenempfänger, n=36 Normalspender).

## Forschungsprojekte

### Einfluss von immunsuppressiven Medikamenten auf das zelluläre Immunsystem und das Zytokinprofil bei Patienten nach Organtransplantation

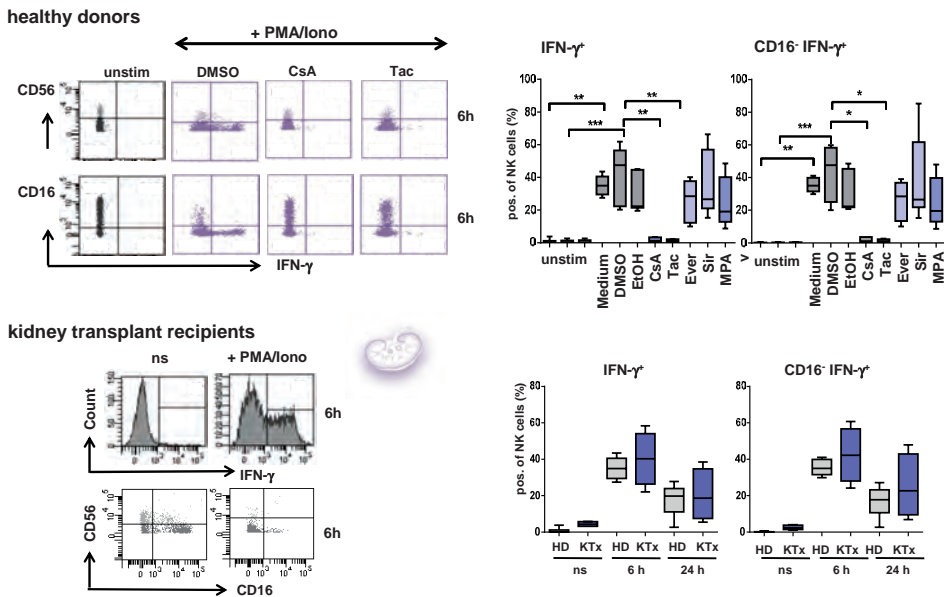
Einfluss von immunsuppressiven Medikamenten am Beispiel der Nierentransplantation

In T-Lymphozyten und NK-Zellen wird nach Erkennung einer Zielzelle durch Bindung verschiedener Rezeptoren an spezifische Liganden eine Signalkaskade ausgelöst, die über eine Phosphorylierungskette und den Einstrom von Kalzium ( $\text{Ca}^{++}$ ) zur Aktivierung dieser Effektorzellen führt. Diese mündet in eine Reihe von Effektorfunktionen, zu denen sowohl die Zytotoxizität, also die Ausschüttung zytotoxischer Moleküle durch Degranulation, als auch die Expression von Zytokinen und Chemokinen gehört. An dieser Ca-vermittelten Signaltransduktion setzen nun einige immunsuppressive Medikamente an, wobei die Mechanismen der Calzineurin-Inhibitoren, CNI, wie z. B. Cyclosporin A (CsA) und Tacrolimus (FK506) am besten für T-Zellen untersucht sind, gefolgt von mTOR-Inhibitoren wie Rapamycin oder Everolimus. Die suppressive Wirkung wird dadurch erzielt, dass diese Medikamente an den Calzineurin/FKBP12-Komplex binden und die Dephosphorylierung des NFAT Transkriptionsfaktors NFAT und damit seine Translokation in den Zellkern blockieren, wodurch die NFAT-abhängige Genexpression der Zielgene, wie z.B. pro-inflammatorischen Zytokine wie IL-2 und  $\text{IFN-}\gamma$  gestoppt wird.

Der systemische Einfluss der immunsuppressiven Medikamente auf die Zusammensetzung der Lymphozyten im peripheren Blut wurde an einer Kohorte nierentransplantierten Patienten untersucht, wobei sich zeigte, dass vor allem bei Patienten, die CsA-vermittelte Immunsuppression erhalten, die Anzahl der  $\text{CD8}^+\text{CD3}^+$  T-Zellen signifikant gegenüber gesunden Probanden und Patienten mit Tac/sirolimus-vermittelter (T/S) Immunsuppression vermindert war

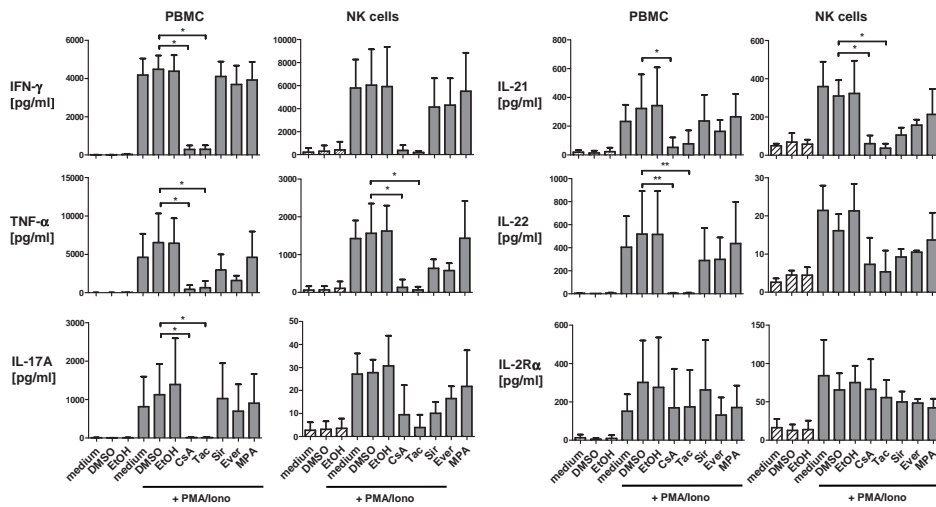
(Abb. 2). Außerdem wiesen auch B-Zellen und NK-Zellen bei immunsupprimierten Nierenempfängern eine verringerte Repräsentanz im peripheren Blut auf.

Unsere aktuellen Arbeiten über die Unterschiede in der Wirkungsweise von CNI gegenüber mTOR-Inhibitoren speziell auf NK-Zellen haben darüber hinaus gezeigt, dass CNI, nicht aber mTOR Inhibitoren die NK-Zellaktivierung nahezu vollständig unterdrücken, wobei sich dies sowohl auf der Rezeptorebene, als auch auf der Ebene der NFAT-induzierten Genexpression niederschlägt (Abb. 3, 4). So wird die aktivierungsinduzierte Modulation des CD16-Rezeptors auf der Oberfläche der NK-Zellen, die über die Ca-abhängige Signaltransduktion mit der Induktion der IFN-g Sekretion gekoppelt ist, durch CNI supprimiert, was dazu führt, dass die IFN-g positiven NK-Zellen ihre CD16 Expression verloren haben. Überraschenderweise haben mTOR-Inhibitoren nur einen minimalen Einfluss auf die NK-Zellaktivierung (Neudörfel et al. 2013, Hoffmann et al. in Revision). Dieser Effekt war auch bei NK-Zellen aus dem peripheren Blut von Nierentransplantierten Patienten zu beobachten, was darauf hinwies, dass deren Kapazität zur Stimulation über Ca<sup>++</sup>-vermittelte Signale trotz Einnahme der Immunsuppressiven Medikamente nicht signifikant vermindert war (Abb. 3).



**Abb. 3:** Einfluss der Immunsuppressiven Medikamente CNI, mTOR-Inhibitoren auf die Aktivierung von NK-Zellen nach PMA/Ionomycin Stimulation. Die Aktivierung induziert die IFN-g Expression, die mit einer CD16-Modulation einhergeht. Diese Aktivierung findet bei Nierenempfängern im selben Umfang statt, wie bei gesunden Probanden.

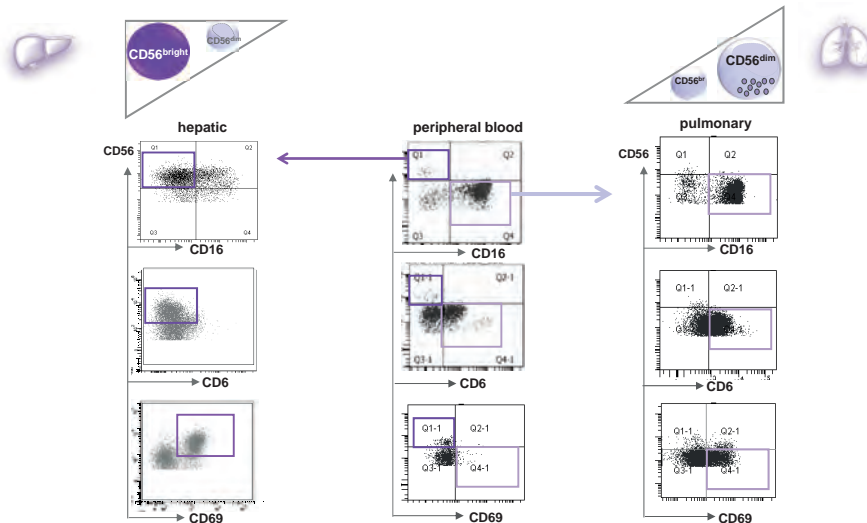
Dieser Unterscheid zwischen CNI und mTOR-Inhibitoren war nicht nur in Bezug auf das pro-inflammatorische Th1-Zytokin IFN-g zu beobachten, sondern konnte ebenfalls für weitere Th1-Zytokine, wie TNF-a, Th2-Zytokine wie IL-13 und IL-21, die Th17-Zytokin IL-17, IL-22 nachgewiesen werden (Abb. 4). Wenngleich die Menge an Zytokinfreisetzung bei isolierten NK-Zellen geringer war als in gemischten peripheren mononukleären Zellen (PBMC) mit ihrem hohen T-Zellanteil, so konnte doch das identische Muster an Suppression durch transkriptionelle Re-regulation über NFAT gesteuerten Gene auch bei NK-Zellen beobachtet werden.



Hoffmann et al 2014

**Abb. 4:** Einfluss der Immunsuppressiven Medikamente CNI, mTOR-Inhibitoren auf die Zyto-kinproduktion von NK-Zellen durch PMA/Ionomycin Stimulation. Diese Aktivierung induziert die neben der IFN-g Expression auch die Sezernierung anderer Zytokine, die durch CNI, nicht aber durch mTOR-Inhibitoren unterdrückt werden kann.

**Physiological Distribution of NK cell Subsets in Human Organs:  
Enrichment of CD56<sup>bright</sup> NK cells in Liver vs. CD56<sup>dim</sup> NK cells in Lung.**



- physiological distribution of NK cell subsets: „tolerogenic“ NK cells in liver – „effector“ NK cells in lung

**Abb. 5:** Physiologische Verteilung der NK-Zellen im peripheren Blut und in der Leber bzw. der Lunge. NK-Zellen wurde anhand der Marker CD16, CD56, CD6 und CD69 gefärbt, wobei peripheres Blut mit Perfusionslösungen nach Leber- bzw. Lungentransplantation als nicht-invasive Quelle für gewebständige Lymphozyten verwendet wurde.

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Warnecke, Gregor (Prof. Dr.), Wiegmann, Bettina (Dr.), Abteilung für Herz-, Thorax-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie Haller, Hermann (Prof. Dr.), Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen Baumann, Ulrich (Prof. Dr.), Abteilung für pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Pädiatrische Gastroenterologie, Lehner, Frank (PD Dr.), Abteilung für Viszeral- und Transplantationschirurgie Melk, Anette (Prof. Dr.), Abteilung für pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Pädiatrische Nephrologie; Förderung: DFG, BMBF, Novartis, BMS,

## Weitere Forschungsprojekte

### The role of the activating receptors CD6 and DNAM-1 for human NK cell function in solid organ transplantation

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jäckel, Elmar (Dr.), Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie; Melk, Anette (Prof. Dr.), Abteilung für pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Pädiatrische Nephrologie; Förderung: DFG SFB738, Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

### DZIF TTU Infections of the Immunocompromised Host (IICH), 07.803 "Prevention and immune modulation"

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hammerschmidt, Wolfgang (Prof. Dr.), HMGU München, Zeidler, Reinhard (Dr.), HMGU München; Förderung: DZIF BMBF

### Substudie 3 zur Hephaistos Studie "mTOR Inhibitoren in der Lebertransplantation"

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: klinischer Projektleiter: Lehner, Frank, PD Dr., Abteilung für Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: Novartis

### Substudie zur CHILSFree Studie "Tacrolimus in der pädiatrischen Lebertransplantation"

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: klinischer Projektleiter: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.), Abteilung für pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Pädiatrische Gastroenterologie; Förderung: MHH, IFB-Tx

### Be-Relacs Studie zu belatacept (Nulojix) bei Nierentransplantation

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: klinischer Projektleiter: Haller, Herman (Prof. Dr.), Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen; Förderung: BMS

## Originalpublikationen

Bernardo-Faura M, Massen S, Falk CS, Brady NR, Eils R. Data-derived modeling characterizes plasticity of MAPK signaling in melanoma. *PLoS Comput Biol* 2014;10(9):e1003795

Breunig C, Mueller BJ, Umansky L, Wahl K, Hoffmann K, Lehner F, Manns MP, Bantel H, Falk CS. BRaf and MEK inhibitors differentially regulate cell fate and microenvironment in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20(9):2410-2423

Buettner M, Dittrich-Breiholz O, Falk CS, Lochner M, Smoczek A, Menzel F, Bornemann M, Bode U. Stromal cells as trend-setters for cells migrating into the lymph node. *Mucosal Immunol* 2014;DOI: 10.1038/mi.2014.97

Dietrich S, Radujkovic A, Stölzel F, Falk CS, Benner A, Schaich M, Bornhäuser M, Ehninger G, Krämer A, Hegenbart U, Ho AD, Dreger P, Luft T. Pretransplant Metabolic Distress Predicts Relapse of Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Trans-*

*plantation* 2014;DOI: 10.1097/TP.0000000000000471

Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Noyan F, Sievers M, Dywicky J, Schlue J, Falk CS, Lundgren BA, Scott HS, Pich A, Anderson MS, Manns MP, Jaeckel E. Autoimmune hepatitis in a murine APS-1 model is directed against multiple autoantigens. *Hepatology* 2014;

Noyan F, Lieke T, Taubert R, Sievers M, Dywicky J, Hapke M, Falk CS, Manns MP, Jaeckel E, Hardtke-Wolenski M. Naive tumour-specific CD4+ T cells were efficiently primed in acute lymphoblastic leukaemia. *Scand J Immunol* 2014;80(3):161-168

Sucker A, Zhao F, Real B, Heeke C, Bielefeld N, Mabetan S, Horn S, Moll I, Maltaner R, Horn PA, Schilling B, Sabbatino F, Lennerz V, Kloor M, Ferrone S, Schadendorf D, Falk CS, Griewank K, Paschen A. Genetic evolution of T-cell resistance in the course of melanoma progression. *Clin Cancer Res* 2014;20(24):6593-6604

Suwandi A, Barga I, Roy B, Pils MC, Krey M, Zur Lage S, Basler T, Rohde M, Falk CS, Hornef MW, Goethe R, Weiss S. Experimental Colitis Is Exacerbated by Concomitant Infection with *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(11):1962-1971

Taubert R, Hardtke-Wolenski M, Noyan F, Wilms A, Baumann AK, Schlue J, Olek S, Falk CS, Manns MP, Jaeckel E. Intrahepatic regulatory T cells in autoimmune hepatitis are associated with treatment response and depleted with current therapies. *J Hepatol* 2014;61(5):1106-1114

Worthmann K, Gueler F, von Vietinghoff S, Davalos-Misslitz A, Wiehler F, Davidson A, Witte T, Haller H, Schiffer M, Falk CS, Schiffer L. Pathogenetic role of glomerular CXCL13 expression in lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2014;178(1):20-27

Wranke A, Heidrich B, Ernst S, Calle Serrano B, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Erhardt A, Lüth S, Papatheodoridis GV, Bremer B, Stift J, Grabowski J, Kirschner J, Port K, Cornberg M, Falk CS, Dienes HP, Hardtke S, Manns MP, Yurdaydin C, Wedemeyer H, HIDIT-2 Study Group. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One* 2014;9(7):e101002

Zörnig I, Halama N, Lorenzo Bermejo J, Ziegelmeier C, Dickes E, Migdoll A, Kaiser I, Waterboer T, Pawlita M, Grabe N, Ugurel S, Schandorf D, Falk C, Eichmüller SB, Jäger D. Prognostic significance of

spontaneous antibody responses against tumor-associated antigens in malignant melanoma patients. *Int J Cancer* 2015;136(1):138-151

## Abstracts

2014 wurden 8 Abstracts publiziert.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Falk, Christine S. (Prof. Dr.): Beiratsmitglied der DGfI (Dt. gesellschaft für Immunologie); Mitglied Editorial Board des "American Journal of Transplantation"; Jury Mitglied des Erwin-Schrödinger Preises des Stifterverbandes der Deutschen Wissenschaft; Mitglied der European Society for Organ Transplantation (ESOT), Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutschen gesellschaft für Immunologie (DGfI), International Union of Immunological Sciences (IUIS); Mitglied Fachausschuss "Grundlagenorientierte und kliniknahe Forschung" der Deutschen Krebshilfe (DKH); Mitorganisator der "Spring School on Immunology" der DGfI (Dt. gesellschaft für Immunologie); Jury Mitglied des Erwin-Schrödinger Preises des Stifterverbandes der Deutschen Wissenschaft; Mitglied der European Society for Organ Transplantation (ESOT), Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG), Deutschen gesellschaft für Immunologie (DGfI), International Union of Immunological Sciences (IUIS).







Medizinische Hochschule  
Hannover

# Schwerpunktprogramme



## Exzellenzcluster REBIRTH „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“

- **Sprecher:** **Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich,**  
Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie
- **Stellvertr. Sprecher:** **Prof. Dr. Christopher Baum,**  
Präsident der MHH
- **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](mailto:fabian.tilman@mh-hannover.de) • [www.rebirth-hannover.de](http://www.rebirth-hannover.de); [www.mh-hannover.de/rebirth.html](http://www.mh-hannover.de/rebirth.html)

### Forschungsprofil/Forschungsprojekte

REBIRTH (Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie) ist ein durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) seit 2006 im Rahmen der Exzellenzinitiative geförderter Exzellenzcluster. Sprecher ist Professor Dr. Axel Haverich, ärztlicher Direktor der Klinik für HTTG der MHH.

Ziel des Exzellenzclusters ist es, durch interdisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen in REBIRTH integrierten Wissenschaftsgebiete eine international renommierte Institution für regenerative Medizin zu etablieren. Die REBIRTH-Wissenschaftler entwickeln innovative therapeutische Strategien für die Organsysteme Herz, Lunge, Leber und Blut. Basierend auf dem Erkenntnisgewinn im Bereich der Grundlagenforschung in REBIRTH konzentriert sich das Engagement der Forscher in der zweiten Förderperiode (2012-2017) auf die Überführung in die klinische Anwendung, die in einigen Projekten bereits weit fortgeschritten ist. Der Cluster verbindet exzellente Ausbildung mit innovativer Wissenschaft sowie experimenteller und klinischer Medizin. Schwerpunkt sind Ansätze für regenerative Therapien, die auf neuartigen Zellquellen beruhen. Die medizinische Expertise wird ergänzt durch Ingenieurkunst, Chemie, Biophotonik, Nanotechnologie, Imaging sowie ethische Aspekte.

Am 1. November 2012 startete REBIRTH mit einigen strukturellen Veränderungen in die zweite Förderperiode der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder, in welcher REBIRTH für weitere fünf Jahre mit knapp 32 Millionen Euro gefördert wird.

Seit 2008 verfügt REBIRTH über ein eigenes Gebäude, das Hans Borst-Zentrum für Herz- und Stammzellforschung, dessen Bau von der Braukmann-Wittenberg-Stiftung finanziert wurde. In dem Gebäude forschen 120 Wissenschaftler auf rund 3.300 qm.

An REBIRTH beteiligt sind neben der MHH sieben weitere Partner: die Leibniz Universität Hannover, das Laser Zentrum Hannover e.V., die Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, das Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, das Institut für Nutztiergenetik des Friedrich-Loeffler-Institutes (FLI) Mariensee, das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig und das Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin Münster.

## Forschungsschwerpunkte:

- Zelltherapien und Stammzellen (z. B. iPS: induzierte pluripotente Stammzellen)
- Zell-Reprogrammierung, -Differenzierung und -Proliferation
- Entwicklungsbiologie
- Molekulare Toxikologie und Genetik
- Tissue Engineering
- (Bio-)Materialien & Polymere
- Nanotechnologie, Lasereinsatz und Biophotonik
- Biothermodynamik & Cryobiologie
- Bildgebende Verfahren (Imaging)
- Biokompatibilität
- GLP-Verfahren „Good Laboratory/Manufacturing/Clinical Practice“
- Ethisches, rechtliches und regulatorisches Umfeld
- Klinische Studien

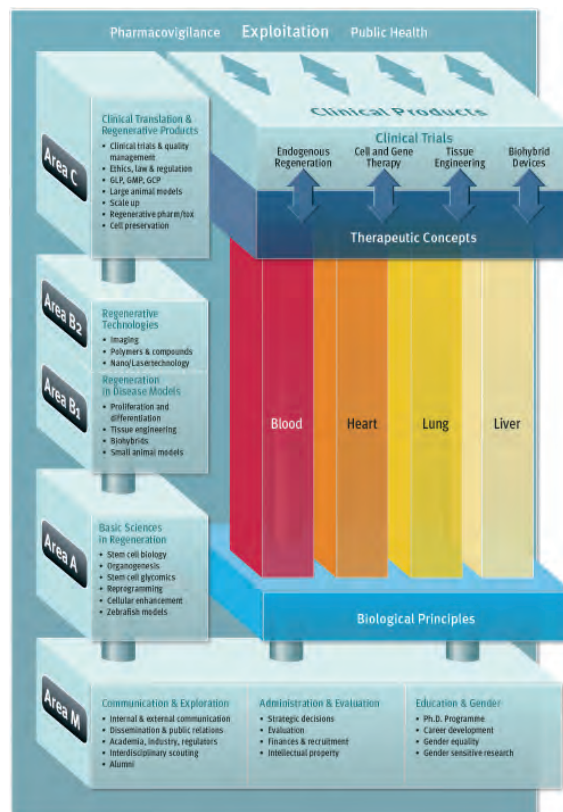


Abb. 1: Strukturdiagramm REBIRTH

## Area A: Grundlagenforschung der Regeneration

Die Arbeitsgruppen dieser Area erforschen die Grundlagen der regenerativen Wissenschaften. Die Aktivitäten in Area A werden durch mehrere kooperative Forschungsabteilungen geleitet, die sich auf Stammzellbiologie und Regeneration sowie Organogenese konzentrieren. Ziel der wissenschaftlichen Arbeit ist es, tiefere Einblicke in die grundlegenden Mechanismen der genetischen und epigenetischen Reprogrammierung zu erhalten.

■ Area Manager: Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Molecular Biology; Cantz, T. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

### Working/Research Groups:

#### Research Group „Translational Hepatology and Stem Cell Biology“

■ Schöler, H. (Prof. Dr. rer. nat.), Max-Planck-Institute for Molecular Biomedicine, Münster; Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Cantz, T. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

#### Research Group „IPSCs for Disease Modelling, Drug Screening and Cell Therapy“

■ Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Bode, J. (Prof. Dr. med.), Department of Experimental Hematology; Cantz, T. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

#### Research Group „IPSC based Haematopoietic Regeneration“

■ Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Moritz, T. (Prof. Dr. med.), Department of Experimental Hematology

#### Research Group „Stem Cell Glycomics and Proteomics“

■ Gerardy-Schahn, R. (Prof. Dr. rer. nat.), Büttner, F. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Cellular Chemistry and Neuroanatomy

#### Research Group „Notch Signalling and Ciliogenesis“

■ Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Molecular Biology

#### Research Group „Transcriptional Control of Organogenesis“

■ Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Kispert, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Molecular Biology

#### Research Group „Regenerative Immunology“

■ Förster, R. (Prof. Dr. med. vet.), Krueger, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute of Immunology

#### Research Group „Zebrafish Cardiovascular Developmental Genetics“

■ Gossler, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Seyfried S. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Molecular Biology

## Area B

Die Area B ist in Area B1 und Area B2 aufgeteilt, um diese thematischen Bereiche zu stärken. Die Arbeitsschwerpunkte von Area B1 und B2 konzentrieren sich auf die Zelltherapie und das Tissue Engineering (Gewebezucht), um dysfunktionelle Organe und Gewebe zu ersetzen. So sollen regenerative Therapien schneller in die Klinik überführt werden.

### Area B1: Regeneration in Krankheitsmodellen

In Area B1 wird insbesondere der biomedizinische Ansatz der Zelltherapie und des Tissue Engineerings intensiver weiterverfolgt.

■ Area Manager: Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology; Gruh, I. (PD Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; Förster, R. (Prof. Dr. med. vet.), Institute of Immunology (seit 12/2014); Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Department of Experimental Hematology (seit 12/2014)

**Working/Research Groups:****Research Group „Molecular Mechanisms of Endogenous Liver Regeneration“**

■ Manns, M. (Prof. Dr. med.), Vogel, A. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

**Research Group „Hepatobiliary Regeneration (interim project)“**

■ Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Cantz, T. (Prof. Dr. med.), Vogel, A. (Prof. Dr. med.), Sharma A. (PhD), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

**Research Group „miRNA in Liver Regeneration“**

■ Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Sharma A. (PhD), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

**Research Group „Hepatic Cell Therapy - Patient Liver Stem Cells“**

■ Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Bock, M. (Dr. rer. nat.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

**Research Group „Hepatic Cell Transplantation and Genetic Manipulation“**

■ Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Ott, M. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology

**Research Group „Biohybrid Lung“**

■ Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Korrossis, S. (PhD), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

**Research Group „Lung Regeneration and Repair“**

■ Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

**Research Group „Senescence in Vascular Regeneration“**

■ Melk, A. (Prof. Dr. med.), Clinic for Paediatric Nephrology, Hepatology and Metabolic Disorders

**Research Group „Rational Cell Engineering“**

■ Hauser, H. (Dr. rer. nat.), Wirth, D. (Prof. Dr. rer. nat.) Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

**Research Group „Secreted Factors and Non-Cell-Based Strategies for Cardiac Regeneration“**

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Wollert, K. C. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology

**Research Group „Endogenous Regeneration Mechanisms of the Heart“**

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Hilfiker-Kleiner, D. (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Cardiology and Angiology

**Research Group „Myocardial Cellular Crosstalk and Gene Therapy“**

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Heineke, J. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology

**Research Group „Vascular Remodelling and Regeneration“**

■ Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Sedding, D. (Prof. Dr. med.), Department of Cardiology and Angiology

**Research Group „miRNA in Myocardial Regeneration“**

■ Thum, T. (Prof. Dr. Dr. med.), Institute of Molecular and Translational Therapeutic Strategies

**Research Group „Tissue Engineered Valves“**

■ Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Hilfiker, A. (Dr. phil.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

**Research Group „Myocardial Tissue Engineering“**

■ Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Gruh, I. (PD Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

**Research Group „Large Animal Models for Myocardial Repair“**

■ Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Cebotari, S. (PD Dr. med.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery

**Research Group „Regenerative Agents“**

■ Haller, H. (Prof. Dr. med.), Limbourg, F. (Prof. Dr. med.), Clinic for Nephrology (bis 8/2014)

**Research Group „Enhanced and Synthetic Cells for Regeneration“**

■ Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Moritz, T. (Prof. Dr. med.), Department of Experimental Hematology

**Research Group „Regenerative Gene Therapy“**

■ Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Department of Experimental Hematology

**Research Group „Tolerogenic Cell Therapy“**

■ Blasczyk, R. (Prof. Dr. med.), Figueiredo, C. (Dr. rer. nat.), Department of Transfusion Medicine

**Research Group „Regenerative Immune Therapies Applied“**

■ Ganser, A. (Prof. Dr. med.), Striepecke, R. (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Hematology, Oncology and Hemostaseology

**Research Group „Engineered Antigen-presenting Cells and Artificial Lymph Nodes“**

■ Schmidt, R.E. (Prof. Dr. med.), Behrens, G. (Prof. Dr. med.), Department of Clinical Immunology

**Research Group „New Regulatory Mechanisms of Myelopoiesis“**

■ Skokowa, J. (Prof. Dr. med.), Welte, K. (Prof. Dr. med.), Institute for Molecular Hematopoiesis

**Research Group „Molecular Control of Granulocytic Differentiation“**

■ Ganser, A. (Prof. Dr. med.), Eder, M. (Prof. Dr. med.), Scherr, M. (Prof. Dr. med.), Department of Hematology, Oncology and Hemostaseology

**Area B2: Regenerative Technologien**

In Area B2 werden weiterhin neue Materialien, Produktionstechnologien und bioanalytische Methoden für die Zelltherapie und das Tissue Engineering entwickelt und erprobt.

■ Area Manager: Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Technical Chemistry; Ochs, M. (Prof. Dr. med.), Institute for Functional and Applied Anatomy; Kirschning, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Organic Chemistry (seit 12/2014); Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute for Quantum Optics (seit 12/2014)

**Working/Research Groups:****Research Group „Functionalized Polymers and Regenerative Agents“**

■ Kirschning, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Organic Chemistry; Dräger, G. (Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Organic, Technical and Inorganic Chemistry

**Research Group „Nanoengineering“**

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e.V.

**Research Group „Nanoparticles“**

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Sajti, L. (Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

**Research Group „Nanosurfaces“**

- Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

**Research Group „Biological Laser Printing“**

- Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Koch, L. (Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

**Research Group „Laser Manipulation and Cellular Engineering“**

- Ertmer, W. (Prof. Dr. rer. nat.), Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.) (seit 2/2014), Leibniz University Hannover, Institute for Quantum Optics

**Research Group „Automated and Quantitative Microscopy of Intracellular Trafficking“**

- Schulz, T. F. (Prof. Dr. med.), Sodeik, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Virology

**Research Group „Quantitative Microscopy in Regeneration“**

- Ochs, M. (Prof. Dr. med.), Mühlfeld, C. (Prof. Dr. med.), Institute for Functional and Applied Anatomy

**Research Group „Radionuclide Molecular Imaging“**

- Bengel, F. M. (Prof. Dr. med.), Department of Nuclear Medicine

**Research Group „Small Animal MRI“**

- Bleich, A. (Prof. Dr. med. vet.), Meier, M. (Dr. rer. nat.), Institute of Laboratory Animal Science

**Research Group „Functional and Molecular MRI“**

- Wacker, F. (Prof. Dr. med.), Hartung, D. (PD Dr. med.), Institute for Radiology

**Research Group „Computational Image Analysis“**

- Rosenhahn, B. (Prof. Dr.-Ing.), Leibniz University Hannover, Institute for Information Processing

**Research Group „Functional molecular microscopy“**

- Ponimaskin, E. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute for Neurophysiology

**Area C: Klinische Translation und Regenerative Produkte**

Area C liefert weiterhin wichtige technologische Plattformen für die Forschungsbereiche A und B zur Überführung der Ergebnisse in die klinische Anwendung und zur Kontrolle der biologischen Sicherheit. Um eine sichere Umsetzung und zügige Verwertung neuer Therapien erreichen zu können, wird die Area C erweitert: Dabei wird die aktive Beteiligung der Wissenschaftler an der Definition von Sicherheits- und Wirksamkeitsrichtlinien unter Beachtung ethischer, klinischer und rechtlicher Maßstäbe von grundlegender Bedeutung sein.

- Area Manager: Schlegelberger, B. (Prof. Dr. med.), Institute of Cell and Molecular Pathology; Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; Niemann, H. (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee; Welte, T. (Prof. Dr. med.), Department of Pneumology (seit 12/2014)

**Working/Research Groups:****Research Group „Large Animal Models“**

- Niemann, H. (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee; Manns, M. (Prof. Dr. med.), Ott, M. (Prof. Dr. med.), Cantz, T. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology; Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO; Brenner, B. (Prof. Dr. med.), Kraft, T. (Prof. Dr. med.), Institute for Molecular- and Cellphysiology



**Research Group „Pathology of Humanized Animal Models - Human Pathology“**

- Kreipe, H. (Prof. Dr. med.), Büsche, G. (PD Dr. med.), Institute of Pathology

**Research Group „Histopathology of Animal Models and Teratoma - Veterinary Pathology“**

- Bleich, A. (Prof. Dr. med. vet.), Glage, S. (Dr. med. vet.), Institute of Laboratory Animal Science

**Research Group „Preclinical Safety and Toxicology“**

- Dasenbrock, C. (Prof. Dr. med. vet.), Halter, R. (Dr.), Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Toxicology and Environmental Hygiene (bis 1/2014); Braun, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Sewald, K. (Dr. rer. nat.), Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Pre-clinical development of biopharmaceuticals (seit 2/2014)

**Research Group „Cytogenetic Profiling“**

- Schlegelberger, B. (Prof. Dr. med.), Göhring, G. (PD Dr. med.), Institute of Cell and Molecular Pathology

**Research Group „Genomic Profiling“**

- Schlegelberger, B. (Prof. Dr. med.), Steinemann, D. (PD Dr. rer. nat.), Institute of Cell and Molecular Pathology

**Research Group „Production and Purification of Recombinant Proteins“**

- Scheper, T. (Prof. Dr. rer. nat.), Rinas, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Technical Chemistry (TCI)

**Research Group „Mass Production of Pluripotent Stem Cells and Derivatives“**

- Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Zweigerdt, R. (Dr. rer. nat.), Leibniz Research Laboratories for Biotechnology and Artificial Organs LEBAO

**Research Group „Biostabilization of Tissues and Macromolecular Assemblies“**

- Glasmacher, B. (Prof. Dr.-Ing.), Wolkers, W. (Prof. Dr. Ir.), Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

**Research Group „Cell Protection Technology“**

- Glasmacher, B. (Prof. Dr.-Ing.), Hofmann, N. (Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute for Multiphase Processes and Centre for Biomedical Engineering

**Service Unit „Biocompatibility“**

- Loos, A. (Dr. rer. nat.), BioMedimplant

**Research Group „Clinical Trial Management“**

- von der Leyen, H. (Prof. Dr. med.), Hannover Clinical Trial Center (HCTC) GmbH

**Research Group „Ethical and Legal Dimensions“**

- Hoppe, N. (Prof. Dr. iur., LLB.), Hübner, D. (Prof. Dr. phil.), Leibniz University Hannover, Institute of Philosophy, Centre for Ethics and Law in the Life Sciences; Strech, D. (Prof. Dr. med., Dr. phil.); Institute for History, Ethics and Philosophy of Medicine, Centre for Ethics and Law in the Life Sciences

**Area M: Management, Ausbildung, Personalentwicklung und Gleichstellung**

Das Team der Managementplattform ist u. a. für die Ausbildungsprogramme, Personalentwicklung, Finanzen, Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit zuständig.

Die Koordination des Exzellenzclusters REBIRTH mit 60 Arbeitsgruppen erfordert ein breit gefächertes Managementspektrum. Das Business Management hat die Aufgabe, den täglichen Betriebs- und Geschäftsablauf in eigener Verantwortung zu leiten. Im Einzelnen umfasst das Aufgabengebiet insbesondere planerische und organisatorische Tätigkeiten wie auch Steuerungs- und Führungsaufgaben. Dazu gehören das Finanzcontrolling, die Bereitstellung der

Mittel (Ressourcen) sowie die Erarbeitung von Beschlussvorlagen für Gremiensitzungen und deren Nachbereitung, die Konzepterstellung für qualitätssichernde Maßnahmen und Belange der Öffentlichkeitsarbeit.

Die Entwicklung der Human Resources ist bedeutend für den Langzeiterfolg des Exzellenzclusters REBIRTH. Bisher konnten rund 200 neue und aus REBIRTH-Mitteln vergütete Arbeitsplätze geschaffen werden, weitere 300 Forscher erhalten eine Finanzierung aus anderen Mitteln. Insgesamt sind über 500 Personen in REBIRTH-Arbeitsgruppen involviert.

Zudem ist die Entwicklung nachhaltiger Ausbildungsprogramme ein wichtiger Bestandteil des REBIRTH-Konzepts. Im Dezember 2014 waren im Rahmen des PhD-Programms Regenerative Sciences insgesamt 72 Studenten eingeschrieben. Davon erhalten 10 Studenten ein REBIRTH-Stipendium, die übrigen 62 werden über die betreuende AG finanziert. Es sind 35 internationale Studenten aus 22 Nationen (Ägypten, Belgien, China (PRC), Frankreich, Griechenland, Indien, Iran, Italien, Jordanien, Kolumbien, Malaysia, Mexico, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Südafrika, Taiwan, Türkei, Ukraine, Ungarn, Weißrussland) in das PhD-Programm integriert. Der 8. Jahrgang des PhD-Programms startete am 1. Oktober 2014 mit 13 neuen Studenten. Zudem haben in diesem Jahr 14 Doktoranden erfolgreich das Programm abgeschlossen, davon sechs im Januar und acht im Juli. Damit stieg die Zahl der Absolventen auf 51.

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](http://www.rebirth-hannover.de) (PhD-Programm) zu finden.

Als Pilot-Projekte in Area M wurden zudem „REBIRTH active men“ (2011) und „REBIRTH active women“ (2013) aufgelegt, bei denen bisher sportlich weniger aktive MitarbeiterInnen der MHH über mehrere Monate freiwillig ein Trainingsprogramm durchlaufen und die Folgewirkungen auf (zell-)biologische und Vital-Parameter sowie Arbeitsfähigkeitsindex und Wohlbefinden gemessen wurden/werden. (Projektdurchführende Partner: Prof. Tegtbur (Projektleiter), Herr Eigendorff (beide Abtlg. Sportmedizin), Prof. Bauersachs, Prof. Hilfiker-Kleiner, Dr. Röntgen (alle Abtlg. Kardiologie/Angiologie), Prof. Melk (Abtlg. Päd. Nierenerkrankungen), Prof. Stiesch, Prof. Eberhardt (beide Abtlg. Zahnärztliche Prothetik), Dr. Bara, Prof. Haverich, Dr. Hilfiker (alle HTTG), Dr. Fabian (REBIRTH Business Management), Herr Born (Personalmanagement), Dr. Schippert (Abtlg. Gynäkologie).

■ Area Manager: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; Baum, C. (Prof. Dr. med.), Präsident der MHH, Schmidt, R.E. (Prof. Dr. med.), Department of Clinical Immunology; Fabian, T. (Dr.-Ing.), REBIRTH-Management

Weitere Informationen zum Exzellenzcluster REBIRTH finden Sie auf unserer Internetseite [www.rebirth-hannover.de](http://www.rebirth-hannover.de). Hier finden Sie detaillierte Informationen zu den Forschungsbereichen und den Arbeitsgruppen.

### **Publikationen**

Informationen finden Sie in den Berichten der jeweiligen Institute/Kliniken/Abteilungen oder auf unserer Internetseite [www.rebirth-hannover.de](http://www.rebirth-hannover.de).

## Exzellenzcluster „Hearing4All“ Der Exzellenzcluster im Auditory Valley

- **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. Birger Kollmeier
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Prof. h.c. Dr. Thomas Lenarz
- **Kontakt:** Dr. Katherina Goris  
Tel.: 0511/532-3809 • E-Mail: [gst@hearing4all.de](mailto:gst@hearing4all.de) • [www.hearing4all.eu/DE/](http://www.hearing4all.eu/DE/)

### Forschungsprofil

„Hearing4All“ Der Exzellenzcluster im Auditory Valley

Als gemeinsames Projekt der Standorte Hannover und Oldenburg kombiniert der Exzellenzcluster „Hearing4all“ Grundlagen- und angewandte Forschung und strebt Errungenschaften in der Hörforschung und Hörrehabilitation an. Bei der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder konnte er sich mit diesem Konzept durchsetzen und wird seit 2012 mit 28 Mio. Euro über fünf Jahre gefördert.

Das Ziel des Exzellenzclusters „Hearing4all“ ist buchstäblich das »Hören für alle«. Durch eine Verbesserung der individuellen Hördiagnostik und der entsprechend angepassten Versorgung mit persönlichen Hörhilfen wollen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die Kommunikation für die Betroffenen entscheidend verbessern - sei es bei der Arbeit, im Straßenverkehr oder zu Hause. Dazu werden neuartige Diagnosemethoden und innovative Konzepte für Hörgeräte und Hörimplantate ebenso entwickelt wie assistive Technologie für jedermann - also das „Hörgerät“ im Smartphone, Fernseher oder Autoradio.

Die Leitung des Clusters liegt beim Sprecher Professor Dr. Dr. Birger Kollmeier (Carl von Ossietzky-Universität Oldenburg). Sein Stellvertreter ist Professor Professor h.c. Dr. Thomas Lenarz (Medizinische Hochschule Hannover).

Zusammen mit der Leibniz-Universität Hannover als Partner für Ingenieurwissenschaften und Technologie-Entwicklung und weiteren führenden Forschungsinstitutionen und Firmen ist im Nordwesten Deutschlands eine weltweit einzigartige Forschungslandschaft rund um das Thema Hören entstanden – das „Auditory Valley“. In diesem Netzwerk zwischen öffentlichen und privaten Partnern wird die komplette Wertschöpfungskette von Grundlagen- und klinischer Forschung bis hin zur Entwicklung von Medizinprodukten im Bereich Hörsysteme und Audiotechnologie abgedeckt.

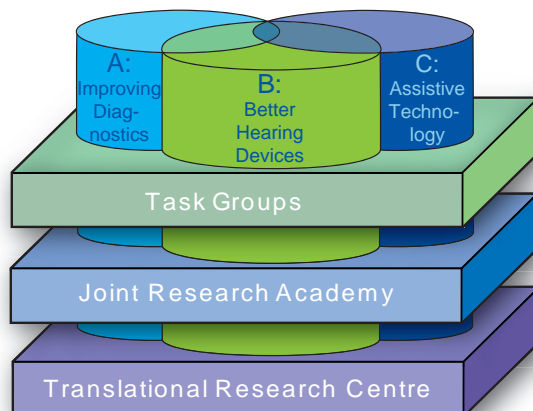


Abb. 1: Strukturdiagramm H4A

## **Forschungsfeld A: Bessere Diagnose für bessere individuelle Behandlung**

Mit modernen Methoden technischer Hörunterstützung kann Menschen mit nahezu allen Arten von Schwerhörigkeit heute bereits wirkungsvoll geholfen werden. Allerdings erlauben die heutigen diagnostischen Methoden in vielen Fällen nicht, Ursache und Mechanismen der individuellen Hörstörungen exakt zu ermitteln. Somit sind häufig Aussagen zur Prognose des Rehabilitationserfolges mit Hörgeräten und Hörimplantaten, Aussagen zum weiteren Verlauf der Schwerhörigkeit sowie entwicklungsspezifische Therapieformen nicht möglich.

Der Exzellenzcluster Hearing4all setzt genau dort an, um die aufgezeigten Lücken in Diagnostik und Therapie zu schließen. Durch Verknüpfung von Grundlagenforschung auf biologischer und psychologischer Seite mit der Entwicklung geeigneter technischer Tools und der audiologischen Forschung auf der klinischen Seite, können die Problemstellungen auf verschiedenen Ebenen angegangen werden.

Tiermodelle liefern Aufschluss über die verschiedenen Formen von Schwerhörigkeit zugrunde liegenden Funktionsstörungen und erlauben die Interpretation der beim Menschen erhobenen Befunde. Durch invasive Diagnostik des Innenohres mit biochemischer Analyse der Flüssigkeiten und probeweiser elektrischer und mechanischer Stimulation kann sehr genau die Ursache der Schwerhörigkeit im Einzelfall ermittelt werden. Kognitive Faktoren sind entscheidend für die auditive Rehabilitationsstrategie. Die verschiedenen diagnostischen Parameter fließen in ein Vorhersagemodell ein, das Aussagen zur am besten geeigneten Therapie, dem zu erzielenden Hörerfolg und der Prognose erlaubt. Durch die Entwicklungen multimodaler Hörimplantate für die mechanische, elektrische und optische Stimulation, kann die individuell optimierte Stimulation des peripheren Hörsystems erzielt werden. Die intracochleären Aktuatoren werden dabei auch als Sensoren für die abschnittsweise Funktionsdiagnostik des Innenohres, als sogenanntes theranostische Implantate verwendet.

- Research Area Leader: Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.); Deputy Leader: Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.)

### **Task Group 1: Diagnose**

- Task Group Leader: Klump, Georg (Prof. Dr.); Deputy Leader: Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.)
- Projekt A1.1 "Understanding and diagnosing age related changes of inhibition in the auditory cortex" Hildebrandt, Jannis (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Neurobiologie des Hörens
- Projekt A1.2 "Coding strategies in the impaired auditory system" Verhulst, Sarah (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt A1.3 "Comparison of low- and high-frequency ITD coding in mammals and birds" Kretzberg, Jutta (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Forschungszentrum Neurosensorik
- Projekt A1.4 "Behavioural and electrophysiological investigation of the auditory brainstem in rodents" Klump, Georg (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Forschungszentrum Neurosensorik
- Projekt A1.6 "Role of activity for development of the auditory brainstem" Nothwang, Hans Gerd (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Forschungszentrum Neurosensorik; Maier, Hannes (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A1.7 „Multilingual Speech-in-Noise Audiometry (MultiSIN)" Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt A1.8 "Improved inner ear diagnostics – non-invasive spectroscopy and invasive perilymph analysis" Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik; Morgner, Uwe (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Quantenoptik

- Projekt A1.9 "Theragnostic inner ear probe" Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.), Maier, Hannes (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A1.10 "Intra-operative monitoring methods for optimization and fitting of middle ear implants" Maier, Hannes (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A1.11 "Functional characterisation of the central hearing system by emission tomography" Berding, Georg (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nuklearmedizin

## Task Group 2: Audioneurotechnologie und Theragnose

- Task Group Leader: Kral, Andrej (Prof. Dr.); Deputy Leader: Debener, Stefan (Prof. Dr.)
- Projekt A2.1 "Electromechanical Stimulation of the cochlea (EMS)" Majdani, Omid (PD Dr.), Maier, Hannes (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A2.2 "Behavioural and electrophysiological investigations on electrical/optogenetic stimulation in the auditory midbrain" Kurt, Simone (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Verbundinstitut für AudioNeurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA)
- Projekt A2.3 "Cortical evoked potentials in individuals with central auditory implants" Sandmann, Pascale (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A2.4 "Improvement of electrode-nerve interaction" Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.), Doll, Theodor (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A2.5 "Development of carbon nanotubes-based CI electrodes for higher electrode contact numbers as well as decreased stiffness of electrode carriers" Doll, Theodor (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik; Behrens, Peter (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Anorganische Chemie, Rissing, Lutz (Prof. Dr.), Institut für Mikroproduktionstechnik
- Projekt A2.6 "Development of a biohybrid electrode with regenerative potential and for a local drug delivery in the inner ear" Warnecke, Athanasia (PD Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A2.7 "Development of a robust sensor system for the measurement of the inner ear pressure; Selection of a piezo-electric actuator concept for the stimulation of the cochlea" Rissing, Lutz (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mikroproduktionstechnik; Maier, Hannes (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik
- Projekt A2.8 "Optoacoustic, optical stimulation : Excitation pattern in inferior colliculus and interaction with electrical stimulation" Kral, Andrej (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Verbundinstitut für AudioNeurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA); Ertmer, Wolfgang (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Laboratorium für Nano- und Quantenengineering
- Projekt A2.9 „Improved biointegration of electrode surfaces“ Behrens, Peter (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Anorganische Chemie
- Projekt A2.10 "Analysis of the Integrative Properties of Auditory Cortex Activation in Normal Hearing and Deaf Animals. A Correlation and Coherence analysis of local field potential and multiunit data" Kral, Andrej (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Verbundinstitut für AudioNeurotechnologie und Nanobiomaterialien (VIANNA); Blume, Holger (Prof. Dr.), Payá-Vayá, Guillermo (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mikroelektronische Systeme
- Projekt A2.11 "Characterization of the functional role of the basal ganglia and thalamic structures in the neural

coding of speech“ Rieger, Jochem (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Biologische Psychologie

■ Projekt A2.12 “Electrophysiological correlates of auditory change detection and auditory distraction effects: A comparison of subcortical LFP and surface EEG measurements“ Krauss, Joachim (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Neurochirurgie; Sandmann, Pascale (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik

### **Task Group 3: Funktionelle Charakterisierung des Individuums**

■ Task Group Leader: Thiel, Christiane (Prof. Dr.); Deputy Leader: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.)

■ Projekt A3.1 “Cortical plasticity after sensory deprivation and cochlear implantation“ Sandmann, Pascale (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik; Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie

■ Projekt A3.2 “Using linguistic complexity for assessing individual auditory processing abilities (AuLin)“ Brand, Thomas (Dr.), Birger, Kollmeier (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Ruigendijk, Esther (Prof. Dr.), Niederländische Philologie

■ Projekt A3.3 “Cross-modal distraction in hearing-impaired subjects“ Thiel, Christiane (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Biologische Psychologie

■ Projekt A3.4 “Resting State Analyses“ Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie

■ Projekt A3.5 “Neurophysiological CI evaluation and cognitive influences on CI performance measured by novelty detection“ Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Finke, Mareike (Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)

■ Projekt A3.6 “Application of an fNIRS-based evaluation of the activity in the auditory cortex after cochlear implantation in infants“ Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik

■ Projekt A3.7 “Individualized diagnostics of near and supra-threshold hearing deficits“ Verhulst, Sarah (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

■ Projekt A3.8 “Top-down control of auditory perception“ Thiel, Christiane (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Biologische Psychologie

### **Forschungsfeld B: Bessere Hörhilfen**

Mit der in Forschungsfeld A entwickelten quantitativen Analyse des geschädigten Gehörs erarbeitet Forschungsfeld B die Konsequenzen bezüglich der Signalverarbeitung im auditorischen System sowie theoriegetriebene Lösungen, die die entscheidenden Probleme der geschädigten Signalverarbeitung beheben. Dies geschieht auf verschiedenen Ebenen: „Upgrades“ vorhandener Verarbeitungsschemata durch Implementierung neu entwickelter Modelle, verbesserte Anpassung der vorhandenen Algorithmen aufgrund verbesserter individueller Charakterisierung des Patienten sowie Entwicklung neuer Hardware, die die hochkomplexen Algorithmen in Echtzeit und mit minimaler elektrischer Leistung umsetzen kann.

Konkrete Ziele der beiden beteiligten Task Groups sind einerseits innovative Signalverarbeitung, die den Informationsverlust des geschädigten Gehörs ausgleicht, und andererseits die individualisierte, personalisierte Anpassung der Parameter der Hörhilfe.

Research Area Leader: Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.); Deputy Leader: Ertmer, Wolfgang (Prof. Dr.)

**Task Group 4: Algorithmen für Hörhilfen**

- Task Group Leader: Hohmann, Volker (Prof. Dr.); Deputy Leader: Büchner, Andreas (Prof. Dr.)
- Projekt B4.1 "Model-based evaluation of hybrid stimulation" Jürgens, Tim (Prof. Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.2 "Speech enhancement based on Auditory Scene Analysis (ASA) and periodicity" Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.3 "Loudness compensation based on masking models" Appell, Jens (Dr.), Oldenburg, Fraunhofer-Projektgruppe „Hör-, Sprach- und Audio-Technologie“; Ewert, Stephan (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.4 "Single-Channel Noise Reduction with phase processing" Gerkmann, Timo (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.5 "Early reflection and reverb simulation" van de Par, Steven (Prof. Dr.), Ewert, Stephan (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.6 "Evaluation of binaural hearing aid algorithms" Ernst, Stephan (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.7 "Binaural hearing aid headset prototypes" Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.8 "Individualized Speech Intelligibility Model for CI users/CI user model release" Jürgens, Tim (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Nogueira, Waldo (Prof. Dr.), Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B4.9 "Music signal processing for cochlear implants (MuSIProCI)" Nogueira, Waldo (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B4.10 "Binaural pre-processing for CI" Dietz, Mathias (Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.11 "Porting MHA to ARM platform" Herzke, Tobias (Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B 4.12 „CI user model release“ Jürgens, Tim (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B 4.13 „Monaural Pre-trained Speech Enhancement for Intelligibility Improvement“ Gerkmann, Timo (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

**Task Group 5: Personalisierte Hörhilfen**

- Task Group Leader: Büchner, Andreas (Prof. Dr.); Deputy Leader: Ruigendijk, Esther (Prof. Dr.)
- Projekt B5.1 "Factors describing the individual benefit from a hearing aid" Neher, Tobias (Dr.), Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B5.2 "Assessing and predicting the individual outcome for Cochlea Implants, Middle Ear implants & Bone Conduction Instruments" Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ), Maier, Hannes (Prof. Dr.), Hals-, Nasen- und Ohrenklinik

- Projekt B5.3 "Use of prosodic information during sentence processing in acoustically challenging hearing conditions" Ruigendijk, Esther (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Niederländische Philologie
- Projekt B5.4 "Neurophysiological CI evaluation by auditory deviant detection" Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B5.5 "Individual determination of an optimal temporal masking parameter in a novel CI speech coding strategy: TPACE" Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B5.6 "Individual Model of a Cochlear Implant (IndiMoCI)" Nogueira, Waldo (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- Projekt B5.7 "Development of hearing-impaired auditory models for assessing individual user benefit from hearing aids" Brand, Thomas (Dr.), Ewert, Stephan (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B5.8 "Assessing the effects of hearing aid provision using an audio-visual 'online' measure of speech-in-noise processing" Neher, Tobias (Dr.), Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B5.9 "Sentence Comprehension of Cochlear Implanted and Normal Hearing Children: The use of Morphosyntactic Information" Ruigendijk, Esther (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Niederländische Philologie
- Projekt B5.10 "Improving low-frequency hearing for cochlear implant users" Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- B5.11 "Electrophysiological correlates of speech perception in noise in cochlear-implant users" Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Hörzentrum Hannover (DHZ)
- B5.12 "Binaural fitting methods for CIs" Dietz, Mathias (Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

### **Forschungsfeld C: Grundlagenforschung für Assistive Audiotechnologie**

In Forschungsfeld C werden die Grundlagen neuer Technologien erforscht, die es gehörgeschädigten und normalhörenden Personen ermöglichen, in der „auditorischen Welt“, also insbesondere in sehr komplexen akustischen Situationen, gut und richtig zu hören.

Um das „Hören für alle“ Wirklichkeit werden zu lassen, wird hier (vor allem in Task Group 6) besonders der Teil der Bevölkerung berücksichtigt, der einen altersbedingten progressiven Hörverlust hat, der aber noch nicht diagnostiziert ist („subklinische“ Bevölkerung). Ein derartiger Hörverlust kann frühzeitig aufgefangen werden, indem Technologie, die ursprünglich im Bereich technischer Hörhilfen (Forschungsfeld B) entwickelt wurde und wird, in konventionelle Unterhaltungselektronik (Mobiltelefone, Videokonferenzsysteme, Fernsehgeräte) eingebaut wird. Dadurch wird dem subklinischen Teil der Bevölkerung ein gewisses Maß an Behandlung zuteil, bevor die peripheren Hörstörungen auf die zentrale auditorische Verarbeitung übergreifen können.

In der subklinischen Bevölkerungsschicht sind diagnostische Informationen (wie z.B. Audiogramme) zumeist nicht vorhanden. Daher geht es hier darum, Methoden zu entwickeln, die eigenständige Anpassung beim Benutzer ermöglichen („subklinische Audiologie“). Diese liefern neben Informationen über die Hörfähigkeiten des Benutzers auch Informationen über dessen persönliche Präferenzen. Analog zum auditorischen Patientenprofil des Forschungsfelds A ergibt sich hier das auditorische Verbraucherprofil, auf dessen Basis die Algorithmen in den (gehörunterstützenden) Elektroniksystemen individualisiert werden können. Darüber hinaus werden die im Forschungsfeld B entwickelten



Algorithmen zur Quellenauswahl und –trennung im Hinblick auf Raumakustik erweitert, wobei zusätzliche externe Mikrofone und Lautsprecher ins Spiel kommen können. Task Group 7 wird eine neuartige Methode entwickeln, um Hirnaktivität, die mit den nichtinvasiven EEG-Elektroden eines auditorischen Brain-Computer Interface aufgenommen wird, auszuwerten und mit dieser Information assistive Audiogeräte in komplexen Szenen zu steuern.

- Research Area Leader: Doclo, Simon (Prof. Dr.); Deputy Leader: Büchner, Andreas (Prof. Dr.)

### **Task Group 6: Hörunterstützung für die subklinische Bevölkerung**

- Task Group Leader: Doclo, Simon (Prof. Dr.); Deputy Leader: Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.)
- Projekt C6.1 "Assistive Audio Technology" Meyer, Bernd T. (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt C6.2 "Computational Auditory Scene Analysis for Hearing Devices" van de Par, Steven (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt C6.3 "Acoustic Signal Processing" Doclo, Simon (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt C6.4 "Influences of multisensory experience on subsequent auditory processing" Colonius, Hans (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Institut für Psychologie
- Projekt C6.5 "Scalable multi-stream speech recognition for assistive audio devices" Meyer, Bernd T. (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt C6.6 "Auditory Consumer Profile" Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Rennies, Jannis (Dr.), Oldenburg, Fraunhofer-Projektgruppe „Hör-, Sprach- und Audio-Technologie“
- Projekt C6.7 "Conception of a Co-Processor Architecture for the Localization of Sound Sources in Binaural Hearing Aid Systems" Blume, Holger (Prof. Dr.), Payá-Vayá, Guillermo (Prof. Dr.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mikroelektronische Systeme
- Projekt C6.8 "Hearing Screening Station" Dr. Michael Buschermöhle, Kompetenzzentrum HörTech, Oldenburg; Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Doclo, Simon (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt C6.9 "Common ASR/CASA platform, Chime and AASP challenges" Doclo, Simon (Prof. Dr.), Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Goetze, Stefan, Oldenburg, Fraunhofer-Projektgruppe „Hör-, Sprach- und Audio-Technologie“
- Projekt C6.10 "Subjective evaluation of multichannel equalization techniques" Doclo, Simon (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Goetze, Stefan, Oldenburg, Fraunhofer-Projektgruppe „Hör-, Sprach- und Audio-Technologie“
- Projekt C6.11 "Virtual Artificial Head" Doclo, Simon (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Blau, Matthias (Prof. Dr.), Jade Hochschule Oldenburg, Institut für Hörtechnik und Audiologie

### **Task Group 7: Brain-Computer Interface für Hörhilfen**

Task Group Leader: Debener, Stefan (Prof. Dr.); Deputy Leader: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.)

- Projekt C7.1 "Towards a fully mobile EEG system" De Vos, Maarten (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg,

Methoden der Neurokognitiven Psychologie

Projekt C7.2 "Psychophysiology of Hearing" Bendixen, Alexandra (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Psychophysiologie des Hörens

Projekt C7.3 "Mobile EEG, auditory attention and eye tracking" Debener, Stefan (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Abteilung Neuropsychologie

Projekt C7.4 "Neuromodulation of speech intelligibility" Herrmann, Christoph (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Allgemeine Psychologie

Projekt C7.5 „Invasive recordings in cochlear implant users“ Debener, Stefan (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Abteilung Neuropsychologie; Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik

### **Joint Research Academy**

Die "Joint Research Academy in Biomedical Engineering and Science of Hearing and Sensory Systems" (JRA) begleitet Nachwuchswissenschaftler auf ihrem gesamten Karriereweg vom ersten akademischen Abschluss bis hin zur Professur oder Industrieanstellung. Sie vereinigt die an den beteiligten Universitäten angebotenen Graduiertenprogramme und bietet den Studenten die Möglichkeit, einen Dokortitel in den Naturwissenschaften, den Ingenieurwissenschaften oder einen kombinierten medizinisch-naturwissenschaftlichen Dokortitel anzustreben. Darüber hinaus werden neue PhD- und Postdoc-Programme entwickelt, die den Anforderungen dieses vielschichtigen, interdisziplinären Forschungsfeldes gerecht werden.

### **Translational Research Centre**

An beiden Standorten leitet das Translational Research Centre (TRC) die Aktivitäten des Clusters im Bereich Translationsforschung und Erkenntnistransfer sowie die Zusammenarbeit mit der Industrie. Dies beinhaltet Verhandlungen über Nutzungsrechte, Initiierungen von Projekten in der Auftragsforschung sowie Repräsentationen auf Messen und Kongressen.

Das TRC organisiert auch die Teilnahme des Clusters an nationalen und internationalen Kongressen. Hearing4all trat in 2014 als Ko-Ausrichter der DGA, DAGA sowie der BMT2014 auf.

### **Zahlen und Fakten**

Der Exzellenzcluster Hearing4all wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit insgesamt 28 Mio. Euro über fünf Jahre gefördert. Dabei wurden u.a. vier Professuren neu eingerichtet, deren Ausrichtung gezielt auf die Belange des Clusters zugeschnitten ist. In Hannover sind dies je eine Professur zum Thema Biomaterial Engineering und Experimentelle Audiologische Diagnostik (beide im Themenfeld Diagnostik), in Oldenburg je eine Professur zum Thema Kommunikationsakustik (Themenfeld Assistive Systeme) und Machine Learning (Themenfeld Algorithmen für Hörhilfen). Zusätzlich wurden zehn Nachwuchsgruppen (Juniorprofessuren) eingerichtet, deren thematische Bandbreite den gesamten Exzellenzcluster abdeckt. Darüber hinaus sind an beiden Standorten bereits im Vorfeld weitere Professuren berufen worden, die audiologische und auditorische Forschung von den Grundlagen bis zur Anwendung betreiben und wesentlich zur Gestaltung des Clusters beitragen.

Weiterhin wurden an beiden Standorten mehrere technische Großgeräte im Rahmen des Exzellenzclusters neu eingerichtet, u.a. ein NIRS, ein StED-Mikroskop und ein Mikro-CT-Gerät am Standort Hannover sowie mehrere EEG-Labore an beiden Standorten.

Der Cluster ist seit seiner Eröffnung am 1.11.2012 stetig gewachsen. Die Anzahl der direkt geförderten Mitglieder ist seitdem von 11 auf über 80 gestiegen, aber auch die Anzahl der assoziierten und weiteren beteiligten Wissenschaftler ist von 70 auf 160 angestiegen.

---

## Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Administration Office:** Dr. Sabine Johann und Simone Zimmer

Tel.: 0511/532-9749 • E-Mail: ZIB@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/zib.html](http://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 Tierärztliche 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 2014 der 12. 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, der Impuls- und Vernetzungsfonds der HGF und des DAAD 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 des infektionsbiologisch ausgerichteten Sonderforschungsbereichs seitens der DFG (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. Im selben Jahr ist es der Hannover Biomedical Research School (HBRS) mit Unterstützung des ZIB gelungen, durch die Exzellenzinitiative von Bund und Ländern ausgezeichnet zu werden.

## Hannover Biomedical Research School (HBRS)

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

■ **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511 / 532-6011 • E-Mail: [kruse.susanne@mh-hannover.de](mailto:kruse.susanne@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/hbrs.html](http://www.mh-hannover.de/hbrs.html)

### Forschungsprofil

Die Hannover Biomedical Research School (HBRS) wurde im Oktober 2003 gegründet und ist der organisatorische Zusammenschluss der an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) bestehenden Postgraduierten Programme, Graduiertenkollegs und PhD Programme. Ziel ist es, besonders qualifizierten wissenschaftlichen Nachwuchs aus der ganzen Welt an der MHH zu fördern und zu international anerkannten Abschlüssen zu führen. Die in der HBRS zusammengefassten Programme (Studiengänge) sind einerseits eigenständig, andererseits werden durch Synergien im Unterrichtsangebot die interdisziplinäre Wissensvermittlung und die Lehrbelastungen der an der Research School tätigen Dozentinnen und Dozenten optimiert. Derzeit befinden sich unter dem Dach der HBRS die drei jährlichen PhD Programme „Molekulare Medizin“, „Infektionsbiologie“ sowie „Regenerative Wissenschaften“, sowie seit Oktober 2013 die zwei PhD Programme „Hörforschung“ und „Epidemiologie“. Zusätzlich gibt es das internationale Graduiertenkolleg IRTG 1273 „Strategien von humanen Pathogenen bei der Etablierung akuter und chronischer Infektionen“ sowie das Marie Curie Initial Training Network (ITN-TECAS) „Tissue Engineering for Cardiovascular Surgery“. Die HBRS hat seit 2003 eine eigene Promotions- und Geschäftsordnung. Seit 2004 gibt es ein gemeinsames Curriculum der HBRS. Mit diesem Konzept verfolgt die MHH das für diese Einrichtung charakteristische interdisziplinäre Programm von Forschung und Lehre.

Die HBRS fördert aktiv ein Exzellenzprogramm zur besonderen wissenschaftlichen Qualifikation herausragender Studierender der Medizin an der MHH bereits während ihres Studiums im Rahmen eines qualifizierten Doktorandenprogramms (StrucMed). Seit Oktober 2006 ist das Master Programm „Biomedizin“ der HBRS assoziiert, seit Oktober 2008 das Master Programm „Biochemie“.

Organe der HBRS sind der Dekan, die Geschäftsführung, die HBRS Kommission, die einzelnen Programmkommissionen sowie die Mitgliederversammlung.

Von November 2006 bis 2012 wurde die HBRS im Rahmen der Exzellenzinitiative des Bundes mit etwa 1 Million Euro/Jahr gefördert, ab 2013 gab es eine zweijährige Auslauffinanzierung seitens der DFG bis Oktober 2014. Von 2013 bis 2017 wird die HBRS im Rahmen des „Niedersachsen Vorab“ Programms der Volkswagenstiftung/ Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur gefördert. Die Mittel dienen hauptsächlich zur Unterstützung der PhD und StrucMed Studierenden mit Stipendien; sowie zur Einstellung von Koordinatoren, wissenschaftlichen Hilfskräften und Sprachlehrern, und zur Finanzierung von Lehrveranstaltungen (Gastredner, Soft skills, Summer Schools, Master Classes), Reisen, Marketing, Lehrmaterial, extracurricularen Aktivitäten und Kinderbetreuung.

Im Jahr 2013 feierte die HBRS das 10-jährige Jubiläum der Graduiertenschule an der MHH. Das erste PhD Programm „Molekulare Medizin“ wurde bereits im Jahr 2000 gegründet.

Im Jahr 2014 hat die HBRS zum vierten Mal erfolgreich die Lower Saxony International Summer Academy (LISA) in Immunology durchgeführt. Diese Summer Academy bietet internationalen Bachelor, Master und Medizinstudierenden

den einen bis zu 4 wöchigen Einblick in die immunologische Forschung der MHH und Partnerinstituten. Ziel ist es, möglichst frühzeitig Studierende für die HBRS zu rekrutieren. LISA wird durch den DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) finanziell unterstützt.

Im Jahr 2014 startete der vierte Jahrgang des deutschlandweit einmaligen „Freiwilliges Wissenschaftliches Jahr“ (FWJ) für Abiturienten/innen an der MHH, mit Unterstützung der HBRS sowie des Exzellenzclusters REBIRTH.

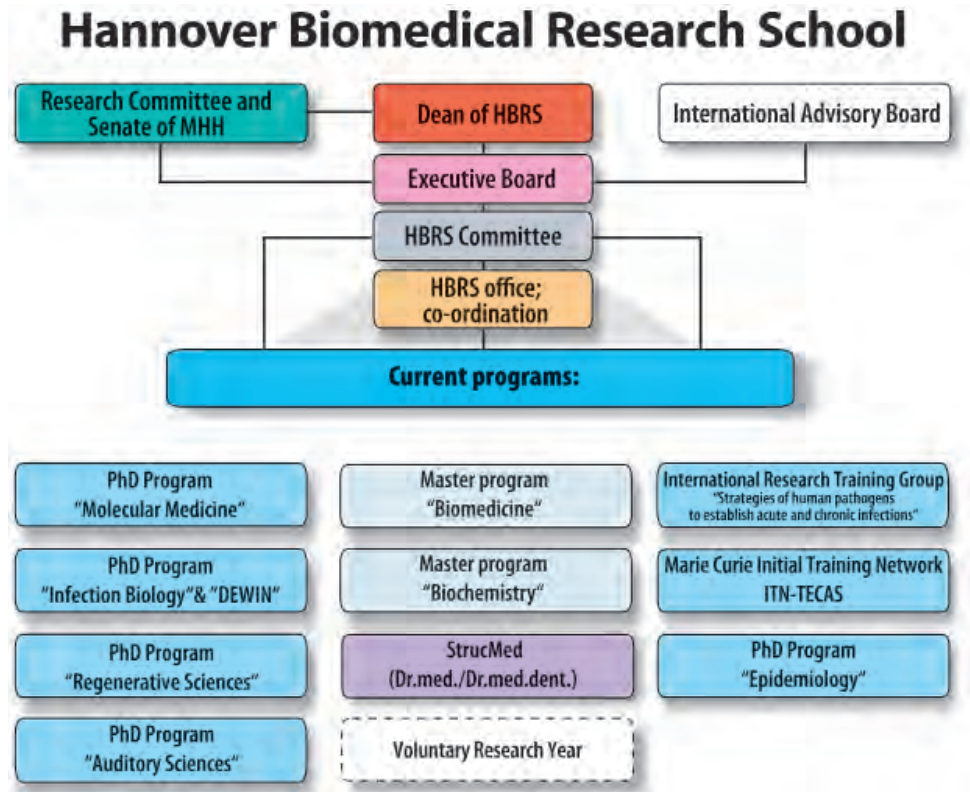


Abb. 1:

## Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Thum
- **Koordination:** Dr. Susanne Kruse

Tel.: 0511 / 532-9844; E-Mail: [kruse.susanne@mh-hannover.de](mailto:kruse.susanne@mh-hannover.de); [www.mh-hannover.de/mdphd.html](http://www.mh-hannover.de/mdphd.html)

### Forschungsprofil

Das internationale PhD Programm „Molekulare Medizin“ (vormals MD/PhD Programm) an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ist im Oktober 2000 mit Beginn des Wintersemesters 2000/2001 gestartet.

Dieses PhD Programm bietet eine interdisziplinäre projektorientierte Ausbildung für Mediziner und Naturwissenschaftler, die die Qualifizierung eines PhD (alternativ Dr. rer. nat. für Naturwissenschaftler) erlangen können. Während der 3-jährigen Promotionszeit lernen die Studierenden das selbstständige wissenschaftliche Arbeiten, um später z.B. eine wissenschaftliche Karriere einzuschlagen. Das englischsprachige Programm richtet sich sowohl an Deutsche als auch an ausländische Studierende. Neben der Durchführung eines individuellen Forschungsprojektes, besuchen die Studierenden obligatorische Seminare und Tutorials, welche sich im ersten Jahr mit dem Grundlagenwissen und Methoden in der Biologie und Medizin, im zweiten Jahr mit mehr angewandten Aspekten (durch Vorstellung und Diskussion aktueller Forschungsprojekte an der MHH) befassen. Zusätzlich gibt es ein grosses Angebot an projekt-orientierten und interdisziplinären Seminaren und Kursen, einschließlich Gastseminaren, wissenschaftlichen Kolloquien, Methodenkurse, und sog. „soft skill“ Seminaren wie „Ethik“, „Tierversuche“, „Wissenschaftliches Schreiben“, „Präsentationstechniken“, „Projektmanagement“, „Konfliktmanagement“, „Karrierperspektiven“ etc.

Der Hauptschwerpunkt liegt aber auf dem wissenschaftlichen Forschungsprojekt im Bereich der „Molekularen Medizin“, welches in einer der Abteilungen der MHH oder an Partnerinstituten durchgeführt wird - speziell in den Forschungsschwerpunkten: Immunologie; Infektion; Onkologie und Differenzierung; Genetik und Zellbiologie (siehe die Studierendenliste unten). Viele Kooperationen mit herausragenden Wissenschaftlern garantieren die wissenschaftliche Exzellenz des Programms. Kurzaufenthalte im Ausland innerhalb dieser Kooperationen sind gewünscht, wie auch die Einladung von Gastwissenschaftlern/-dozenten.

Für Mediziner wird eine Vertiefung der naturwissenschaftlichen, insbesondere der molekularbiologischen Ausbildung, für Naturwissenschaftler der medizinischen Grundlagen angestrebt. Das Angebot der englischsprachigen Pflichtveranstaltungen und Wahlveranstaltungen aus dem molekularen medizinischen Bereich ermöglicht ein hoch anspruchsvolles Curriculum auch für ausländische Bewerber und fördert umgekehrt die Auslandserfahrungen der Graduierten. Das Programm führt nach einer Regelstudienzeit von drei Jahren zur Erstellung der PhD Arbeit mit anschließender Abschlussprüfung.

Ziel dieses Promotionsprogramms ist es, eine engere interdisziplinäre Vernetzung von Medizin und Naturwissenschaft zu erreichen und hervorragenden Nachwuchs, auch mit internationaler Erfahrung, für die klinische Forschung heranzuziehen.

Im Dezember 2003 wurde das PhD Programm als erstes PhD Programm Deutschlands nach europäischen Standards (vgl. Bologna Prozess) durch die Agentur ZEvA akkreditiert.

Seit Oktober 2003 ist das PhD Programm „Molekulare Medizin“ eines der Kernprogramme in der Hannover Biomedical Research School (HBRS)

Nähere Informationen: [www.mh-hannover.de/hbrs.html](http://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 2014

Das PhD Programm „Molekulare Medizin“ wurde bis Dezember 2006 vom DAAD/DFG im Rahmen des „International Postgraduate Program“ (IPP) gefördert, sowie durch Mittel der Exzellenzinitiative (HBRS) Oktober 2006 bis Oktober 2014. Nun wird es durch das „Niedersachsen Vorab“ Programms der Volkswagenstiftung/Ministerium für Wissenschaft und Kultur bis einschließlich 2017 finanziell unterstützt. Die Förderungen ermöglichten 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, Gudrun Dettmar, Lydia Lange), die Beschäftigung von wissenschaftlichen Hilfskräften, sowie die finanziellen Mittel für Marketing, Reisen, Einladung von Gastwissenschaftlern etc.

Derzeit befinden sich 69 Studierende im Programm [44 Frauen und 25 Männer; 38 Studierende aus dem Ausland und 31 Deutsche; 3 Mediziner (inklusive Veterinäre) und 66 Studierende der Naturwissenschaften]. Die Studierenden werden von den jeweiligen Abteilungen finanziert (siehe dort) oder durch Stipendien (HBRS, DAAD, Industrie etc.).

Im Oktober 2014 wurden die Einführungswochen zum zwölften 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 2014 erhielt das PhD Programm „Molekulare Medizin“ 418 Bewerbungen von Studierenden aus aller Welt (Erstpräferenz, 55 verschiedene Länder).

Kooperationen bestehen zu: der TiHo Hannover, dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig (mit TwinCore), dem Friedrich Löffler Institut für Tierzucht Mariensee, dem Max-Planck Institut für Infektionsbiologie Berlin, der Technischen Universität Braunschweig sowie der Leibniz Universität Hannover.

Das PhD Programm „Molekulare Medizin“ nimmt außerdem eine führende Rolle im Netzwerk der biomedizinischen PhD Programme in Deutschland ein.

Am 20. Juni und 21. November 2014 schlossen insgesamt 18 Studierende erfolgreich ihr Studium ab (öffentliche Verteidigung, international besetzte Gutachtergremien).



**Abschlüsse (PhD Arbeiten)**

**Abschlussprüfung (PhD), 20.06.2014, Studenten\*:**

Parnian Kalbasi Anaraki (w, M, Iran), Urokinase-type plasminogen activator receptor in vascular calcification (Nephrologie, Prof. Dr. Inna Dumler)

Setareh Banihosseini(w, M, Iran), STAT3 and MN1 as diagnostic and predictive markers in leukemia (Hämatologie/Onkologie, Dr. Michael Heuser)

Ramachandramouli Budida (m, L, Indien), Impact of Herpes Simplex virus 1 on autophagy and dendritic cell function (Klinische Immunologie und Rheumatologie, Prof. Dr. Georg Behrens)

Himpriya Chopra (w, L, Indien), Lymph node stromal cells in modulation of effector lymphocyte responses in the intestinal immune system (Immunologie, Prof. Dr. Oliver Pabst)

Arpita Chowdhury (w, L, Indien), Fibulin-6 and PTPR- $\sigma$ :Cell-matrix anchors in adverse myocardial remodeling (Anästhesiologie, Prof. Dr. Gregor Theilmeier)

Sebastian Goy (m, L, Deutschland), Cell specific binding of large clostridial glucosyltransferases. Clostridium difficile Toxin B activates formyl peptide receptor 1 of human neutrophil granulocytes via N-terminal glucosyltransferase domain (Toxikologie, Dr. Ralf Gerhard)

Christine Happel (w, M, Deutschland), Novel Macrophage-based Treatment Strategies for Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis (Pädiatrische Pneumologie, Prof. Dr. Gesine Hansen)

Bi Huei Yang (w, L, Taiwan), Epigenetic signature and functional properties of IL17-, ROR $\gamma$ t- and Foxp3-expressing CD4+ T cell subsets (Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Prof. Dr. Jochen Hühn/Dr. Stefan Flöß)

Antoaneta Toncheva (w, L, Bulgarien), Genetic and functional investigation of childhood asthma susceptibility loci (Pädiatrische Pneumologie, Prof. Dr. Michael Kabesch)

**Abschlussprüfung (PhD), 21.11.2014, Studenten\*:**

Abbas Beh-Pajoo (m, L, Iran), The role of RNA Interference during Reprogramming of Fibroblasts into Induced Pluripotent Stem Cells (REBIRTH group Translational Hepatology and Stem Cell Biology, Prof. Tobias Cantz)

Emanuele G. Coci (m, M, Italien), Preclinical models for development of hematopoietic stem cell gene therapy for monogenic diseases of the hematopoietic system (Experimentelle Hämatologie, Prof. Dr. Axel Schambach)

Sayed Shahabudin Hoseini (m, M, Iran), Timely controlled T cell receptor expression against a leukaemia-associated antigen for the co-transplantation of MHC-mismatched T-cell precursors into hematopoietic stem cell recipients (Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Prof. Dr. Martin Sauer)

Piyushkumar Kapopara (m, L, Indien), The functional role of MAP kinase-activated protein kinase 2 (MK2) in cardiovascular remodelling and dysfunction (Kardiologie und Angiologie, Prof. Dr. Udo Bavendiek)

Houra Loghmani Khouzani (w, L, Iran), The role of RGS5 in endothelial permeability and atherosclerosis (Experimentelle Anästhesiologie, Prof. Dr. Gregor Theilmeier)

Daniel Kotlarz (m, M, Deutschland), Molecular characterization of two primary immunodeficiencies highlights basic principles of cytokine receptor-mediated signaling (Kinderklinik der MHH, Prof. Dr. Christoph Klein)

Georgi Manukjan (m, L, Deutschland), The functional role of the transcription factor GABP in myeloid differentiation and chronic myeloid leukemia (Zell- und Molekularpathologie, Prof. Dr. Doris Steinemann)

Juliane W. Schott (w, L, Deutschland), Improvement of retroviral episome transfer to achieve induced cell fate conversion (Experimentelle Hämatologie, Prof. Dr. Axel Schambach)

Shashank Saran (m, L, Indien), In vivo and ex vivo characterization of THOC5 in cell proliferation, differentiation and cancer metastasis (Physiologische Chemie, Prof. Dr. Teruko Tamura-Niemann)

\* w=weiblich, m=männlich, M=Mediziner oder Dr.med. für deutsche Studenten, Vet= Tiermediziner, L=Lebenswissenschaften

**Forschungsprojekte Jahrgang 2010**

**Identification and Characterization of Sialic acid specific O-acetyltransferases**

■ Projektleiter: Baumann, Anna-Maria (w, L, Deutschland); Betreuer: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. med.) u. Mühlenhoff, Martina (Dr. rer. nat.), Zelluläre Chemie

**MN1 as a therapeutic target in AML**

■ Projektleiter: Jyotsana, Nidhi (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Dr. med.), Hämatologie u. Onkologie

**Forschungsprojekte Jahrgang 2011**

**The role of the p38 MAPK/Mk-pathway in the regulation of cytoskeletal dynamics and intracellular transport**

■ Projektleiter: Abbey, Megha (w, L, Indien); Betreuer: Gaestel, Matthias (Prof. Dr. rer. nat.), Physiologische Chemie

**Ex vivo investigation of anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Alpha 1-Antitrypsin (AAT)**

■ Projektleiter: Aggarwal, Nupur (w, L, Indien); Betreuer: Janciauskiene, Sabina (Prof. Dr.), Pneumologie

**Biochemical & structural characterization of dynamins in complex with small molecule effectors & protein interaction partners**

■ Projektleiter: Anand, Roopsee (w, L, Indien); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.) u. Reubold (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 CMDS**

■ Projektleiter: Brenning, Sebastian (m, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), 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 u. 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, Sabine (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

**Role of TNF- $\alpha$  antagonism on atherosclerotic plaque development in a humanized mouse model**

■ Projektleiter: Oberoi, Raghav (m, L, Indien); Betreuer: Schieffer, Bernhard (Prof.Dr.)/Luchtefeld, Maren (Dr.), Kardiologie (jetzt Universität Marburg)

**Allosteric communication in the myosin motor domain**

■ Projektleiter: Pathan, Salma; Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.rer.nat.), Biophysikalische Chemie

**Molecular and functional dissection of myosins at the membrane-cytoskeleton interphase**

■ Projektleiter: Rajendraprasad, Girish (m, L, Indien); Betreuer: Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie

**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 (w, L, Deutschland); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie u. 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 u. Endokrinologie

**Forschungsprojekte Jahrgang 2012**

**Negative costimulation for the control of cellular immune response to porcine xenografts**

■ Projektleiter: Buermann, Anna (w, L, Deutschland); Betreuer: Schwinzer, Reinhard (Prof. Dr. med.), Viszeralchirurgie

**Post-transcriptional regulation of Trim5alpha expression and usage of Trim proteins to prevent HIV infection**

■ Projektleiter: Elsener, Carina (w, L, Deutschland); Betreuer: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.)/Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Virologie

**Functional relevance of single miRs in cardiac disease**

■ Projektleiter: Foinquinos, Ariana; Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien

**Modulation of the myeloid differentiation block in AML**

■ Projektleiter: Goparaju, Ramya (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Prof. Dr. med.), Hämatologie und Onkologie

**Isoform-specific actomyosin interactions in nonmuscle cells**

■ Projektleiter: Hundt, Nikolas; Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr. rer. nat.), Biophysikalische Chemie

**Interaction between human cells and bacterial biofilm in an implant-tissue-bacterial coculture model**

■ Projektleiter: Ingendoh-Tsakmakidis, Alexandra (w, L, Griechenland); Betreuer: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med.), Zahnärztliche Prothetik

**High throughput functional characterization of miRNAs in cytogenetically defined AML subgroups**

■ Projektleiter: Jammal, Razan (w, L, Libanon); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning (Dr. med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

**Urokinase receptor in intracellular proteolysis: Role for the DNA damage in cancer and vascular aging**

■ Projektleiter: Narayanaswamy, Pavan Beleyur (m, L, Indien); Betreuer: Doumler, Inna (Prof. Dr. rer. nat.), Nephrologie

**In vitro investigation of the consequences of alcohol exposure**

■ Projektleiter: Pathak, Hansi (m, L, Indien); Betreuer: Frieling, Helga (Prof. dr. med.), Molekulare Psychiatrie

#### **Hemostasis disorders in xenotransplantation**

■ Projektleiter: Rataj, Dennis (m, L, Deutschland); Betreuer: Tiede, Andreas (PD Dr. med., PhD)/Werwitzke, Sonja (Dr. med., PhD), Hämatologie und Onkologie

#### **Investigations on the use of proinflammatory antagonists of CTLA-4 and PD-1 in Viroimmunotherapy of solid tumors**

■ Projektleiter: Schumacher, Anja (w, L, Deutschland); Betreuer: Kühnel, Florian (PD Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

#### **Modulating mucosal cellular immunity for protection against infectious agents**

■ Projektleiter: Shah, Harshit (m, L, Indien); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

#### **The role of the endothelial Tie2 receptor in experimental sepsis**

■ Projektleiter: Thamm, Kristina (w, L, Deutschland); Betreuer: David, Sascha (Dr. med.), Nephrologie

#### **Generation of recombinant PolySia-binding chimeric fibers of adenovirus**

■ Projektleiter: Ureche, Christina-Ileanna (w, L, Rumänien); Betreuer: Kühnel, Florian (Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

#### **The role of miRNAs in the differentiation of anti-leukemic T-cells**

■ Projektleiter: Verma, Kriti; Betreuer: Hambach, Lothar (PD dr.med.), Hamatologie und Onkologie

#### **The role of miRNA 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 pp32r<sup>+</sup>(ANP32C)**

■ Projektleiter: Yuzefovych, Yuliia (w, L, Ukraine); Betreuer: Huyton, Trevor (PD Dr.), Transfusionsmedizin

#### **Forschungsprojekte Jahrgang 2013**

#### **Using inducible gene expression and RNAi to investigate murine models of acute T-cell leukemia in vivo**

■ Projektleiter: Adams, Felix (m, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Prof. Dr. med.)/Schwarzer, Adrian (Dr. med., PhD), Experimentelle Hämatologie

#### **Functional analysis of regulatory variants of modifying genes that determine the outcome of the monogenic disease cystic fibrosis**

■ Projektleiter: Awah, Chidiebere (m, L, Nigeria); Betreuer: Stanke, Frauke (PD Dr.), Pädiatrische Pneumologie

#### **Wnt signaling in ureter development**

■ Projektleiter: Aydogdu, Nurullah (m, L, Türkei); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Molekularbiologie

#### **Utilizing XCR1 expressing dendritic cells for cross-priming of antigen-specific CD8+ T cells**

■ Projektleiter: Lahrberg, Julia (w, L, Deutschland); Betreuer: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.), Transfusionsmedizin

#### **MicroRNAs in hepatocellular Carcinoma**

■ Projektleiter: Komoll, Ronja-Melinda (w, L, Deutschland); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr.med.)/Balakrishnan, Asha (Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

#### **Molecular analysis of the adoption of surface-associated behaviour in Pseudomonas aeruginosa small colony variants**

■ Projektleiter: Koska, Michal (m, L, Deutschland); Betreuer: Häussler, Susanne (Prof. Dr.), TWINCORE

**Stem cell and anti-miR-mediated therapeutic interventions for pulmonary vascular disease and right ventricular failure**

■ Projektleiter: Legchenko, Ekaterina (w, L, Russland); Betreuer: Hansmann, Georg (Prof. Dr.), Pädiatrische Kardiologie

**Autophagy as culprit and target in HIV therapy**

■ Projektleiter: Lin, Ruisi Hazel (w, L, Singapur); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Immunologie und Rheumatologie

**Identification of predictive factors for an anti PI3K therapy of hepatocellular carcinoma**

■ Projektleiter: Lobschat, Katharina (w, L, Deutschland); Betreuer: Vogel, Arndt (Prof. Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**Does the latent replication of gammaherpesviral genomes occur in a particular chromatin environment?**

■ Projektleiter: Lotke, Rishikesh (m, L, Indien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Virologie

**Bmp signaling in ureter development**

■ Projektleiter: Mamo, Tamrat Meshka (m, L, Äthiopien); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Molekularbiologie

**Role of membrane-bound FasL in proinflammation and in murine lupus**

■ Projektleiter: Mishra, Neha (w, L, Indien); Betreuer: Bossaller, Lukas (Dr. med.), Immunologie und Rheumatologie

**Protein complexes regulating the activity of caspase-9 in apoptosis**

■ Projektleiter: Pille, Franziska (w, L, Deutschland); Betreuer: Eschenburg, Susanne (Dr. rer. nat.)/Reubold, Thomas (Dr. rer. nat.), Biophysikalische Chemie

**Elucidating the CFTR-mediated dysfunction of non-epithelial host defense in cystic fibrosis lung disease through Pulmonary Macrophage Transplantation (PMT) therapy**

■ Projektleiter: Sandhu, Shamsher Pratap Singh (m, L, Indien); Betreuer: Munder, Antje (Dr.)/Tümmler, Burkhardt (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie

**Translation of anti-fibrotic microRNA strategies into a mouse model of fibrosis-associated chronic renal allograft dysfunction**

■ Projektleiter: Schauerte, Celina (w, L, Deutschland); Betreuer: Lorenzen, Johan (Dr.)/Thum, Thomas (Prof. Dr. med.), Molekulare und Translationale Therapiestrategien

**Miro-RNA-mediated regulation of fibroblast migration after cardiac injury**

■ Projektleiter: Schimmel, Katharina (w, L, Österreich); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. med.), Molekulare und Translationale Therapiestrategien

**Complement factors C3 and C5 and the anaphylatoxin receptors in acute kidney injury and subsequent renal fibrosis**

■ Projektleiter: Thorenz, Anja (w, L, Deutschland); Betreuer: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.), Nephrologie

**The role of inhibitory FcγR2B in the pathogenesis of inhibitor formation in a murine model of Haemophilia A**

■ Projektleiter: Vollack, Nadine (w, L, Deutschland); Betreuer: Tiede, Andreas (Dr. med., PhD)/Werwitzke, Sonja (Dr. med., PhD), Hämatologie und Onkologie

**Forschungsprojekte Jahrgang 2014**

**Unravelling C-mannosylation in Apicomplexan parasites**

■ Projektleiter: Albuquerque, Andreia (w, L, Portugal); Betreuer: Gerarady-Schahn, Rita (Prof. Dr.)/ Routier, Françoise (Prof. Dr.), Zelluläre Chemie

**Functional characterization of the Golgi-associated protein Coronin7 in immune cells**

■ Projektleiter: Bolanos-Palmieri, Patricia (w, L, Costa Rica); Betreuer: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr.), Klinische Chemie

**Influence of oncogene expression level on cell fate decisions**

■ Projektleiter: Brand, Daniel (m, L, Deutschland); Betreuer: Morgan, Michael (PD Dr.), Exp. Hämatologie

**Understanding post-transcriptional regulation in liver cells**

■ Projektleiter: Dai, Zhen (m, L, China); Betreuer: Sharma, Amar (Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**Bone-vascular axis in chronic kidney disease: molecular mechanisms and the role for oxidized lipids**

■ Projektleiter: Dawodu, Damilola (w, L, Nigeria); Betreuer: Kiyani, Yulia (Dr.)/Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Nephrologie

**TCRB sequencing in inflammatory skin disease**

■ Projektleiter: Farag, Ahmed (m, M, USA); Betreuer: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)/Rösner, Lennart (Dr.), Dermatologie

**Molecular analysis of Tbx18 function in the ureteric mesenchyme**

■ Projektleiter: Goswami, Swagata (w, L, USA/Indien); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr.), Molekularbiologie

**Gene therapy of hereditary metabolic liver diseases by targeted genome editing**

■ Projektleiter: Krooss, Simon (m, L, Deutschland); Betreuer: Böhne, Jens (Dr. med.), Virologie/ Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Gastroenterologie

**High-throughput functional characterization of mutated genes in acute megakaryoblastic leukemia using CRISPR-Cas9 genome editing**

■ Projektleiter: Labuhn, Maurice (m, L, Deutschland); Betreuer: Heckl, Dirk (Dr.), Päd. Hämatologie

**Comparative analysis of T Cell receptor (TCR) and chimeric antigen receptor (CAR) engineering on T cell exhaustion after adoptive immunotherapy**

■ Projektleiter: Maluski, Marcel (m, L, Deutschland); Betreuer: Sauer, Martin (Prof. Dr.), Päd. Hämatologie

**Analysis of Tbx18 protein interaction**

■ Projektleiter: Rivera Reyes, Reginaldo (m, L, Mexiko); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Molekularbiologie

**Elucidating the impact of chronic pulmonary disease on monocyte programming in the bone marrow**

■ Projektleiter: Schultz, Kristin (w, L, Deutschland); Betreuer: Bruder, Dunja (Prof. Dr.), HZI

**Impact of Cellular Senescence Associated SASP on Regeneration in Acute and Chronic Kidney Disease**

■ Projektleiter: Sen, Payal (w, M, Indien); Betreuer: Schmitt, Roland (Prof. Dr.), Nephrologie

**Characterization of myeloid cells derived from a conditional Hem1-knockout mouse: differentiation, homing, phagocytic performance, killing activity and T-cell-activation**

■ Projektleiter: Stahnke, Stephanie (w, L, Deutschland); Betreuer: Stradal, Theresia (Prof. Dr.), Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

**Cardiomyocytes derived from human induced pluripotent stem cells as an in vitro model for Familial Hypertrophic Cardiomyopathy**

■ Projektleiter: Weber, Natalie (w, M, Deutschland); Betreuer: Kraft, thesias (Prof. Dr.), Molek.-/Zellphysiologie

## **Internationales PhD-Programm „Infektionsbiologie - Infection Biology und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN“**

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Koordination:** Dr. Sabine Johann und Simone Zimmer

Tel.: 0511/532-9749 • E-Mail: zib@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zib.html

### **Forschungsprofil**

#### **PhD-Studiengang "Infektionsbiologie - Infection Biology" und "Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN"**

Mit Beginn des Wintersemesters 2003 wurde am Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) der internationale Promotionsstudiengang Infektionsbiologie eingerichtet. Dieser wurde durch die Bereitstellung von 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien und der Finanzierung von Koordinationsstellen durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur maßgeblich gefördert. Das dreijährige Promotionsprogramm leistet einen wesentlichen Beitrag zur Ausbildung von Studierenden und wissenschaftlichem Nachwuchs auf dem Gebiet der Infektionsbiologie und trägt somit zur weiteren Stärkung der Region Hannover-Braunschweig im Bereich der Infektionsforschung bei. Aufgrund seines strukturierten Charakters wird es zudem die Qualifikationsphase des wissenschaftlichen Nachwuchses deutlich verkürzen. Der Studiengang zielt darauf ab, die vielschichtigen Interaktionen von Wirt und Erreger im Wesentlichen mit Hilfe immunologischer, zellbiologischer und molekularbiologischer Methoden zu untersuchen. Die Breite der methodischen und inhaltlichen Aspekte spiegelt sich auch an den beteiligten Institutionen wieder, die an den universitären Einrichtungen Hannovers, 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 Stipendien der Wilhelm-Hirte Stiftung, Hannover, der MHH und des HZI finanziert. Im Oktober 2006 wurde der 4. Jahrgang „Infection Biology“ gestartet, der nach einer positiven Zwischenbegutachtung erneut mit 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK gefördert wurde. Der 5. Jahrgang begann im Oktober 2007 und wurde durch Stipendien der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder gefördert. Seit Beginn des Jahres 2007 wurden durch die Helmholtz International Research School for Infection Biology (HIRSIB) weitere strukturelle Unterstützungen des Programms wie Verwaltung, Management sowie Bewerbung und Auswahl von Kandidaten zur Durchführung des PhD-Programms für sechs Jahre bereitgestellt. Der 6. und 7. Jahrgang wurden ebenfalls durch Stipendien der Exzellenzinitiative sowie den Impuls- und Vernetzungsfonds der HGF gefördert. Im Oktober 2010 wurde der Studiengang „DEWIN - Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen“ neu gegründet und mittels 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien des Niedersächsischen MWK unterstützt. Die Jahrgänge 2011 und 2012 werden durch Stipendien der Exzellenzinitiative, des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung DZIF und der MHH gefördert. Die Jahrgänge 2013 und 2014 werden durch Stipendien des DAAD, der Exzellenzinitiative, der HGF und der MHH unterstützt.



## Struktur des Promotionsstudienganges

### Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt. Die zentralen Lehrveranstaltungen werden in Form von Pflichtseminaren (2 Stunden pro Woche) und frei von den Studierenden zu wählenden wissenschaftlichen Vorträgen der beteiligten Forschungseinrichtungen (im Rahmen der SFBs, Immunologischen Kolloquien etc., 1 Stunde pro Woche) angeboten.

### Betreuergruppen

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem eigentlichen Betreuer der Arbeit sowie zwei Kobetreuern besteht. Die Kobetreuer sind thematisch weit genug vom jeweiligen Fach entfernt, um zusätzliche Anregungen zu liefern, aber dennoch nah genug, um fachliche Unterstützung zu geben.

### Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 - 2 nationalen oder internationalen Kongressen mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

### Praktika

Jeder Student wird im Laufe der drei Studienjahre 2 - 3 Praktika absolvieren. Die Praktika dauern ca. 3 - 5 Tage und werden bis inklusive 6. Semester durchgeführt.

### Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Für den Jahrgang 2014 hatten sich 272 Kandidaten aus 28 Ländern beworben. Nach dem dreistufigen Auswahlprozess nahmen im Oktober 2014 14 Doktoranden aus 12 Ländern ihr Studium auf.

Die zweiwöchigen Orientierungswochen wurden in Zusammenarbeit mit den anderen PhD-Programmen der HBRS und mittels Unterstützung der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder durchgeführt.

Zur Aus- und Weiterbildung technischer Fähigkeiten wurden 15 Laborkurse von Mitgliedern des Zentrums für Infektionsbiologie für die Doktoranden angeboten.

Zurzeit sind 68 Studierende im Promotionsprogramm eingeschrieben, von denen 60 % Frauen sind. 45 % der Promovenden stammen aus Deutschland und 55 % 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 2012 fand am 19. März 2014 mit einer Durchschnittsnote von 1,2 statt. Am 23. Januar 2014 verteidigten acht Doktoranden, am 11. Juli 2014 zwölf Doktoranden erfolgreich ihre Dissertation. Der mit 1.000 € dotierte PhD Preis unterstützt durch BioLegend wurde an Dr. Henrike Fleige, die PhD-Preise der Wilhelm Hirte Stiftung (je 1.000 €) wurden an Dr. Felix Stahl, PhD und Dr. Milas Ugur verliehen. Der SFB 900 verlieh Dr. Johannes Schwerk den mit 1000.- € dotierten SFB 900 PhD-Preis.

**Forschungsprojekte Jahrgang 2009**

**The role of IRAK-1 in inflammatory responses of the lung**

■ Projektleiter: Visic, Julia (w, Deutschland); Betreuer: Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, MHH

**Forschungsprojekte Jahrgang 2010**

**The dynamics of intracellular transport of Herpes Simplex Virus during neuronal infections**

■ Projektleiter: Bialy, Dagmara (w, Polen); Betreuer: Sodeik, Beate (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

**The PLC $\gamma$ /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

**Forschungsprojekte Jahrgang 2011**

**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: Kalike, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

**The assembly of Herpes Simplex Virus - the inner tegument protein pUL36**

■ Projektleiter: Ivanva, 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

**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, MHH

**Targeted induction of MHC-II restricted responses by transgenic murine CMV vaccine vectors**

■ Projektleiter: Oduro, Jennifer (w, Deutschland); Betreuer: Cicin-Sain, Luka (Prof. Dr. Dr.), Immunalterung und chronische Infektion, HZI

**Relevance of serological and immune marker in HBV/HCV-coinfected patients**

■ Projektleiter: Owusu Sekyere, Solomon (m, Ghana); Betreuer: Wedemeyer, Hans-Heiner (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und 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, Nanthapon (w, Thailand); Betreuer: Goethe, Ralf (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 (w, Deutschland); Betreuer: Häußler, Susanne (Prof. Dr.), Molekulare Bakteriologie, HZI

**Interplay of TLR and RIG-I mediated anti-viral signalling in virus infection**

■ Projektleiter: Shin, Danim (w, Deutschland); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Genregulation und Differenzierung, HZI

**To investigate the role of neonatal toll like receptor 7 in a VSV infection model**

■ Projektleiter: Solmaz, Gülhas; Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore

**Interference of modified vaccinia virus Ankara with autophagy: implication for innate and adaptive immunity**

■ Projektleiter: Tappe, Kim; Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Immunologie und Rheumatologie, MHH

**Interaction of hepatitis B virus - hepatitis Delta Virus co-infection in a humanized mouse model**

■ Projektleiter: Taranta, Andrzej; Betreuer: Wursthorn, Karsten (Dr. med.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

**Characterization of mouse cytomegalovirus genes affecting surface molecules on antigen presenting cells**

■ Projektleiter: Thiel, Nadine; 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 (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

**Differentiation and function of regulatory macrophages (regM $\Phi$ )**

■ Projektleiter: Yu, Kai; Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Spatial and temporal changes of the intestinal epithelial gene expression and its functional role for mucosal homeostasis**

■ Projektleiter: Kaiyi, Zhang; Betreuer: Hornef, Matthias (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie, MHH

**Viral immune modulation: properties and applications of Human Cytomegalovirus UL11**

■ Projektleiter: Zischke, Jasmin; 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 (PD Dr.), Molekularbiologie, 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 (m, Libanon); 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

**Glycosylation pathways in protozoan parasites**

■ Projektleiter: Hoppe, Carolin (w, Deutschland); Betreuer: Routier, Françoise (Prof. Dr.), Zelluläre Chemie, MHH

**The upper and lower airways microbiome of individuals with cystic fibrosis**

■ Projektleiter: Morán Losada, Patricia (w, Spanien); Betreuer: Tuemmler, Burkhard (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie, MHH

**Functional implications of host genetic factors affecting control of hepatitis C virus infection**

■ Projektleiter: Nooruzzaman, Mohammed (m, Dr. med. vet., Bangladesh); Betreuer: Kalike, 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: Petzoldt, Jörn (m, Deutschland); Betreuer: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), Experimentelle Immunologie, HZI

**Antigen-specific activation, effector functions, and spatio-temporal distribution of  $\gamma \delta$  T cells in the course of microbial infections**

■ Projektleiter: Reinhardt, Annika (w, 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

**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.), Immun Dermatologie und experimentelle Allergologie, 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

**Forschungsprojekte Jahrgang 2013**

**Cellular regulators of Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV)-K15 induced angiogenesis**

■ Projektleiter: Alamirew, Bizunesh Abere (w, Äthiopien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Proteomic analysis of lipoprotein-dependent changes in the Hepatitis C virus receptor complex**

■ Projektleiter: Brüning, Janina (w, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

**Cdcs1-determined colitis susceptibility: immunological and microbial factors**

■ Projektleiter: Brüsch, Inga (w, Deutschland); Betreuer: Bleich, André (Prof., PhD), Versuchstierkunde, MHH

**Identification of host cell requirements and antiviral targets hepatitis D virus infection**

■ Projektleiter: Buchmann, Bettina (w, Deutschland); Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

**Regulation by RNA in the interaction of *Streptococcus pyogenes* with innate immune cells**

■ Projektleiter: Escalera Maurer, Andres (m, Mexiko); Betreuer: Charpentier, Emmanuelle (Prof. Dr.), Regulation in der Infektionsbiologie, HZI

**To investigate the anti-viral function of MyD88 dependent signalling in dendritic cell and macrophages during MCMV infection**

■ Projektleiter: Françoze, Marcela (w, Brasilien); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore

**A novel role for a viral interferon regulatory factor during the establishment of latency**

■ Projektleiter: Koch, Sandra (w, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Effector functions and antigen-specificity of tissue-resident  $\gamma \delta$  T cells in the course of fungal infections**

■ Projektleiter: Lino, Ciro (m, Brasilien); Betreuer: Prinz, Immo (PD. Dr.), Immunologie, MHH

**Homing via afferent lymphatics**

■ Projektleiter: Nogueira, Sara (w, Portugal); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Homing of immune cells via afferent lymphatics**

■ Projektleiter: Poetzsch, Jenny (w, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**T cell response and inflammation upon controlled antigen presentation in lung**

■ Projektleiter: Riehn, Mathias (m, Deutschland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Prof. Dr.), Modellsysteme für Infektion und Immunität, HZI

**Context-dependent modulation of monocyte differentiation and function in the gut**

■ Projektleiter: Tarekegn, Girmay Desalegn (m, Äthiopien); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**A humanized mouse model of stem cell transplantation to evaluate B cell development and humoral responses against cytomegalovirus**

■ Projektleiter: Volk, Valery (m, Weißrussland); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH

**Characterization of viral and host factors controlling trans-species transmission of hepaciviruses**

■ Projektleiter: Walter, Stephanie (w, Deutschland); Betreuer: Steinmann, Eike (PD Dr.), Experimentelle Virologie, MHH

**Forschungsprojekte Jahrgang 2014**

**Dynamics of IFN-virus interplay**

■ Projektleiter: Bhushal, Sudeep (m, Nepal); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Genregulation und Differenzierung, HZI

**Impact of host variation in the SCARB1 gene on the development and maintenance of chronic hepatitis C**

■ Projektleiter: Costa, Rui (m, Portugal); Betreuer: Ciesek, Sandra (PD Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

**The dynamics of the methylome of *Helicobacter pylori* during human infection**

■ Projektleiter: Estibariz, Iratxe (w, Spanien); Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie, MHH

**Cell-type specific cytosolic host factors interacting with HSV1 capsids**

■ Projektleiter: Hickford-Martinez, Ana (w, Spanien); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Pathways of Intracellular Lipoprotein Recruitment During Hepatitis C Virus Assembly and Maturation**

■ Projektleiter: Joecks, Sebastian (m, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

**Role of tegument proteins on acute and chronic mouse cytomegalovirus infection**

■ Projektleiter: Kutle, Ivana (w, Kroatien); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Strategies for identification and characterization of antivirals against cytomegalovirus**

■ Projektleiter: Nahrevanian, Shahab (m, Iran); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Role of memory T cells in adaptive immune responses**

■ Projektleiter: Nikolova, Ginka (w, Bulgarien); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Metabolic influences that regulate CD4 T cell function**

■ Projektleiter: Raud, Brenda (w, Argentinien); Betreuer: Sparwasser, Zim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore

**A genetic approach to identifying host factors involved in herpesviral reactivation in humans**

■ Projektleiter: Samarina, Naira (w, Russland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**The role of NK cells and T cells in the pathogenesis of hepatitis delta**

■ Projektleiter: Schirdewahn, Thomas (m, Deutschland); Betreuer: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

**Immune mechanisms controlling latent MCMV infections in mice**

■ Projektleiter: Venugopalan, Vaishnavi (w, Indien); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Molecular characterization of small chemical compounds blocking HSV1 replication**

■ Projektleiter: Villalvazo Guerrero, Julio César (m, Mexiko); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Modulation of the immune and nervous system mediated by human alphaherpesviruses**

■ Projektleiter: Zhu, Shuyong (m, China); Betreuer: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.), Virologie, MHH

## Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences

- **Sprecher:** Prof. Dr. Ulrich Martin
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Renata Stripecke
- **Koordination:** Dr. Daniela Pelz / Annette Broll / Steffi Gomm

Tel.: 0511/532-8820 • E-Mail: martin.ulrich@mh-hannover.de • [www.rebirth-hannover.de/en/phd-program.html](http://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 5 Stipendien pro Jahrgang und einer Koordinationsstelle unterstützt. Zudem stehen über die HBRS Mittel u.a. für die Orientierungswoche zu Beginn des Programms, sowie für Sprach- und weitere überfachliche Kurse zur Verfügung.

Die regenerative Medizin erfordert die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus den Bereichen der Lebens-, Natur- und Ingenieurwissenschaften sowie der Veterinär- und Humanmedizin. Ziel des Promotionsprogramms „Regenerative Sciences“ ist es, Studenten mit unterschiedlicher Vorbildung fachübergreifend auszubilden, um die Kommunikation zwischen den Disziplinen zu fördern, die für eine erfolgreiche Zusammenarbeit unabdingbar ist.

Der Kern des 3-jährigen Programms ist ein individuelles Forschungsprojekt im Bereich Regenerative Wissenschaften, das in einem an REBIRTH beteiligten Labor durchgeführt wird. Die Forschungsarbeit wird durch ein Curriculum ergänzt, welches aus gemeinsamen und individuellen Anteilen besteht. In den ersten beiden Jahren wird den Doktoranden in wöchentlichen Seminaren und Tutorien Grundlagenwissen in den regenerativen Wissenschaften vermittelt. Außerdem wird die Regeneration der vier für REBIRTH relevanten Organsysteme behandelt (Herz, Blut, Lunge und Leber). Die Regeneration weiterer Organsysteme wie z.B. die der Haut wird ebenfalls abgedeckt. Einen zusätzlichen Themenschwerpunkt bilden „enabling technologies“ sowie Regularien und Prozesse, die für die Translation der Forschung in die Klinik relevant sind. Unterrichtet werden die Doktoranden von Wissenschaftlern der an REBIRTH beteiligten Institutionen sowie von Wissenschaftlern kooperierender Einrichtungen. Dieses Curriculum wird ergänzt durch ein Kurs-Programm, das individuell auf das Forschungsprojekt des Doktoranden zugeschnitten wird, welches sowohl fachliche als auch überfachliche Anteile hat.

### Aktuelle Entwicklungen

2014 wurden 372 Bewerbungen aus 52 verschiedenen Ländern über das online Bewerbungssystem der HBRS eingereicht. In einem zweistufigen Auswahlverfahren wurden 13 Bewerber ausgewählt, die im Oktober mit dem Programm begonnen haben. Im Dezember 2014 waren 72 Studenten im Programm eingeschrieben. 24 Studenten sind männlich, 48 Studenten sind weiblich; 37 von ihnen kommen aus Deutschland, 35 aus dem Ausland, wobei 22 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 Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin, des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung und des Instituts für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI).

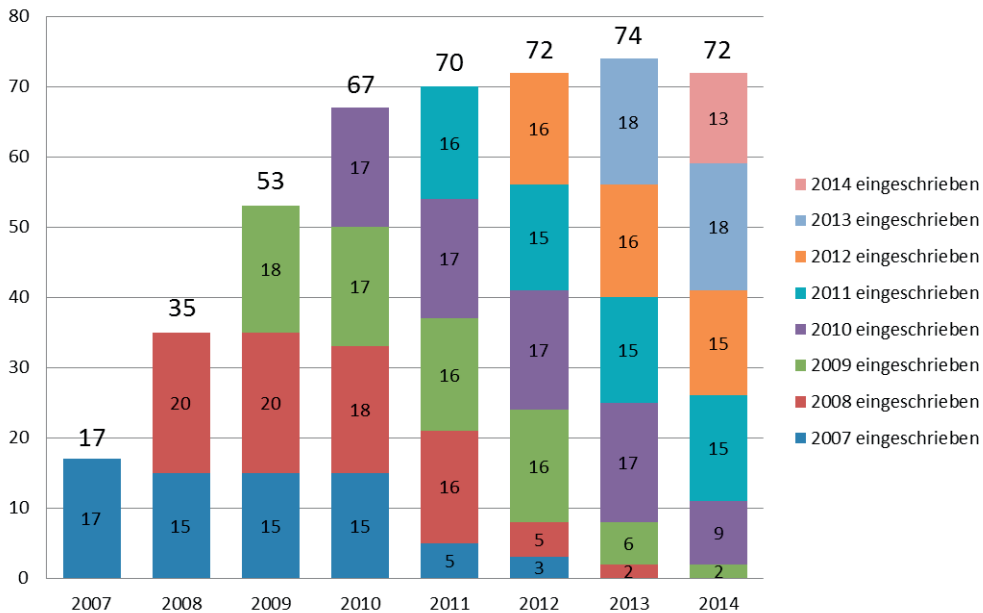


Abb. 1: Zahl der eingeschriebenen Studenten im jeweiligen Jahr (Stand: Dezember 2014).

Im März legten 15 Studenten des Jahrgangs 2012 erfolgreich die Zwischenprüfung ab. Prof. Ulrich Martin (Vorsitzender des PhD Programms) überreichte die Urkunden während des jahrgangsübergreifenden Retreats am 1. und 2. April, das im Clubhaus Hannover 96 stattfand. Dort stellten die Studenten der Jahrgänge 2011 und 2012 den bisherigen Stand ihres Projektes in einem 10-minütigen Vortrag vor; die Studenten des Jahrgangs 2013 präsentierten ihre Projekte anhand von Postern. Die Preise für die besten Vorträge gingen an Jonas Blume (Institute für Immunologie, MHH) und Adele Mucci (Institut für Experimentelle Hämatologie, MHH); die Preise für die besten Poster an Stefan Kalies (Institut für Biomedizinische Optik, LZH) und Sandra Weinreich (LEBAO, MHH).

### Promotionen

Am 17. Januar 2014 schlossen sechs Doktoranden das PhD Programm erfolgreich mit der Promotion ab. Anfang Juli folgten acht 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 2014 wurden vier Mal mit summa cum laude, neun Mal mit magna cum laude und einmal mit cum laude bewertet.

### Struktur des Promotionsstudiengangs

#### Lehrangebot - allgemein

Der Studiengang umfasst 3 Jahre, die in je 2 Semester unterteilt sind. Die zentralen Lehrveranstaltungen finden in den ersten beiden Jahren von Oktober bis Februar und von April bis Juli in Form von 2-stündigen Seminaren und 1-stündigen Tutorien statt.

#### Lehrangebot - individuell

Zusätzlich zu den Seminaren und Tutorien absolviert jeder Student ein auf das jeweilige Promotionsprojekt individuell zugeschnittenes Lehrprogramm von 80 Stunden, das Vorträge, Seminare und Workshops umfasst, die u.a. von den an REBIRTH beteiligten Institutionen angeboten werden.



### Betreuergruppe

Jeder Doktorand hat einen Haupt- und zwei Ko-Betreuer, die diesem mit fachlichem und überfachlichem Rat zur Seite stehen. Mindestens einmal im Jahr kommt es zu einem Treffen, bei dem der Doktorand mit der Betreuergruppe den aktuellen Stand des Projektes sowie das weitere Vorgehen diskutiert.

### Konferenzen

Im Laufe des Programms nimmt jeder Student mit einem eigenen Beitrag an mindestens einer internationalen Konferenz teil.

### Zwischenprüfung

Die Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

### Überfachliche Qualifikationen

Im Rahmen der HBRS werden Kurse zur überfachlichen Qualifikation angeboten, aus denen sich jeder Student ein 40 Stunden umfassendes Programm zusammenstellt.

### Abschluss

Doktoranden, die das Programm erfolgreich absolviert haben, wird ein PhD verliehen oder ein Dr. rer. nat., wenn sie einen lebens- bzw. naturwissenschaftlichen Hintergrund haben.

### 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 17. Januar 2014

Antarianto, Radiana (w, M & L, Indonesien); Generation of HLA Universal Platelets: Functional Tests Using a Humanized Mouse Model and Production of Platelets in Large Scale; Betreuer: Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofi a (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

Buddaseth, Salma (w, L, Indien); Structure and Function Analysis of Cell Proliferation Control by pp32 (ANP32A) and pp32r1 (ANP32C); Betreuer: Huyton, Trevor (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

Krishnasamy, Kashyap (m, L, Indien); Regulation of Macrophage Maturation by Notch Signalling; Betreuer: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen

Merkert, Sylvia (w, L, Deutschland); Generation of Cystic Fibrosis patient-specific Induced Pluripotent Stem Cells and Genetic Engineering for Cellular Therapies and Medical Research; Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

Möbus, Selina (w, L, Deutschland); The Role of microRNAs in Hepatic Differentiation of Murine and Human Embryonic Stem Cells; Betreuer: Sharma, Amar Deep (PhD) & Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.), beide Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

Röbber, Jessica (w, L, Deutschland); Role of epigenetic instability in the transformation of human mammary epithelial cells; Betreuer: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pathologie

### Abschlussprüfungen 4. Juli 2014

Chatterjee, Debanjana (w, L, Indien); Characterisation of the functional crosstalk between human umbilical cord (UC)-derived mesenchymal stem cells and natural killer (NK) cells; Betreuer: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

Diekmann, Ulf (m, L, Deutschland); Differentiation of Mouse and Human Embryonic Stem Cells towards Insulin-Producing Cells; Betreuer: Naujok, Ortwin (PD Dr. rer. nat.) / Lenzen, Sigurd (Prof. Dr. med.), beide Institut für klinische Biochemie

Dreyer, Anne-Kathrin (w, L, Deutschland); Functional Correction of X-CGD Patient-Derived Induced Pluripotent Stem Cells by Targeted

Genome Editing; Betreuer: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.), Zentrale Einrichtung Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Konze, Sarah (w, L, Deutschland); Effects of Culture Conditions and Differentiation Processes on the (Glyco-) Proteome of Human Pluripotent Stem Cells; Betreuer: Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.) / Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), beide Institut für Zelluläre Chemie

Koroleva, Anastasia (w, I, Russland); Functional 3-D Microstructured Scaffolds and Hydrogels for Tissue Engineering; Betreuer: Scheper, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Technische Chemie, LUH

Kühle, Johannes (m, L, Deutschland); Generation of Traceable and Exchangeable Induced Pluripotent Stem Cells; Betreuer: Schambach,

Axel (Prof. Dr. med., PhD) Institut für Experimentelle Hämatologie / Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie und Präsident der MHH

Lipps, Christoph (m, I, Deutschland); Establishment and Characterization of Hepatocyte Cell Lines with Preserved Hepatic Phenotype in vitro and in vivo; Betreuer: Wirth, Dagmar (Prof. Dr. rer. nat.), Modellsysteme für Infektion und Immunität, HZI

Ramm, Robert (m, L, Deutschland); Residual Xenoantigens on Decellularized Porcine Heart Valve Matrices - a Quantitative Analysis with Preformed Human Xenoantibodies; Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

### **Forschungsprojekte Jahrgang 2009**

#### **miRNA / Transcription Factor Networks in Hematopoiesis**

■ Projektleiter: Regelin, Malte (m, L, Deutschland); Betreuer: Krueger, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie

#### **Genetic Determinants of Symptom Severity and Symptom Variability in the Course of Childhood Asthma**

■ Projektleiter: Schieck, Maximilian (m, L, Deutschland); Betreuer: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum Regensburg

### **Forschungsprojekte Jahrgang 2010**

#### **Experimental Approaches towards Overcoming the Acute Vascular Rejection Associated with Pig-to-Primate Xenotransplantation**

■ 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

#### **The Molecular and Functional Basis for Peptide Selection and Presentation by Distinct HLA Class I Allotypes**

■ 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 (PD Dr. rer. nat.), LEBAO

#### **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.), Institut für Experimentelle Hämatologie und Präsident der MHH

#### **Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells into Alveolar Epithelial Cells**

■ Projektleiter: Haller, Ralf (m, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

**Improving Cardiomyogenic Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells (hPSC) by Small Molecules**

■ Projektleiter: Kempf, Henning (m, L, Deutschland); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

**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

**Forschungsprojekte Jahrgang 2011**

**Improved Lentiviral Transgene Expression in Pluripotent Stem Cells Utilizing Ubiquitous Chromatin Opening Elements (UCOE)s**

■ Projektleiter: Ackermann, Mania (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

**Role of miRNA in Controlling Lymphoid Development**

■ Projektleiter: Blume, Jonas (m, L, Deutschland); Betreuer: Krueger, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie

**High Voltage Encapsulation of Multipotent Stromal Cells in Alginate**

■ 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

**Novel Defects in G-CSFR and Its Downstream Signalling in CN Patients**

■ Projektleiter: Klimiankou, Maksim (m, L, Weißrussland); Betreuer: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Abteilung Innere Medizin II, Universitätsklinikum Tübingen

**Mpl Signalling Targets for the Regeneration of Hematopoietic Stem Cells**

■ Projektleiter: Kohlscheen, Saskia (w, L, Deutschland); Betreuer: Modlich, Ute (Prof. Dr. vet. med., PhD), Paul-Ehrlich-Institut in Langen / Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

**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 (Prof. 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

**NAMPT-Dependent Cytokine-Triggered Mechanisms of Myelopoiesis**

■ Projektleiter: Samareh Abolhasani, Bardia (m, L, Iran); Betreuer: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Abteilung

Innere Medizin II, Universitätsklinikum Tübingen

**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 (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Experimentelle Hämatologie

**Thermal Fingerprinting of Matrix Implants**

■ Projektleiter: Wang, Shangping (w, I, China); Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

**LINE1-mediated Retrotransposition in Human Pluripotent Stem Cells: Consequences for Genomic Stability of hES and hiPS Cells and its Derivatives**

■ 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 iPS cell lines using TALEN-based transgene integration**

■ Projektleiter: Engles, Anna Lena Friederike (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

**Analyzing the Role of microRNAs in Liver Regeneration**

■ Projektleiter: Farid, Marwa (w, M, Ägypten); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.) / Sharma, Amar D. (PhD), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**Vector-Host Interactions in Gene Therapy**

■ Projektleiter: Geis, Franziska (w, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Prof. Dr. med., PhD) Institut für Experimentelle Hämatologie / Baum, Christopher (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie und Präsident der MHH

**Development of a Tissue-Engineered Annuloplasty Ring for AV Valve Reconstruction**

■ Projektleiter: Granados, Marisa (w, I, Mexiko); Betreuer: Korossis, Sotiris (PhD), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

**Utilizing miRNA Polycistrons to Overcome the Quiescence of Hematopoietic Stem Cells**

■ Projektleiter: Keihani, Sarva (w, L, Iran); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning Cornelius (Dr. med.), Klinik für Kinderheilkunde, Päd. Hämatologie und Onkologie

**Cryopreservation of Human Cells and Tissues Under Controlled Laser Induced Nucleation**

■ Projektleiter: Lauterböck, Lothar (m, I, Österreich); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), 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.), Institut für Experimentelle Hämatologie

**Regulation of myocardial healing by the cardiomyocyte transcription factor GATA4**

■ Projektleiter: Malekmohammadi, Mona (w, L, Iran); Betreuer: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

**Hematopoietic cell and induced pluripotent stem cell (iPSC)-based gene therapy of CSFRII $\beta$ -deficient Pulmonary Alveolar Proteinosis in a murine disease model**

■ Projektleiter: Mucci, Adele (w, L, Italien); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

**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.), 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

**Molecular dissection of liver fibrosis in mice**

■ Projektleiter: Tsay, Hsin-Chieh (w, L, Taiwan); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr. med.) / Sharma, Amar D. (PhD), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**Differentiation of human induced pluripotent stem (iPS) cells into airway epithelial cells**

■ Projektleiter: Ulrich, Saskia (w, L, Deutschland); Betreuer: Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.) / 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

**Forschungsprojekte Jahrgang 2013**

**Isolation and scalable culture of Cardiovascular progenitor cells (CVPs) from human Pluripotent Stem Cells**

■ Projektleiter: Bolesani, Emiliano (m, L, Italien); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.), LEBAO

**Mechanisms of UCOE-mediated transgene stabilisation in pluripotent stem cells and their progeny**

■ Projektleiter: Fritsch, Jessica (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

**Immunological analysis of xenoantigen reduced matrices suited for tissue engineering in humanized mouse models**

■ Projektleiter: Goecke, Tobias (m, M, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

**Generation of disease-specific iPSCs and development of transgenic reporter lines for cystic fibrosis disease modelling and drug screening**

■ Projektleiter: Götz, Madline (w, I, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

**Hematopoietic cell based gene therapy strategies for congenital Pulmonary Alveolar Proteinosis**

■ Projektleiter: Hetzel, Miriam (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

**GNOME Laser transfection**

■ Projektleiter: Kalies, Stefan (m, N, Deutschland); Betreuer: Meyer, Heiko (Dr.-Ing.) / Ertmer, Wolfgang (Prof. Dr. rer. nat.), beide Biomedizinische Optik, LZH

**Controlled human Pluripotent Stem Cells culture in bioreactors**

■ Projektleiter: Kropp, Christina (w, L, Deutschland); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.), LEBAO

**Safety improved pluripotent stem cell-based gene therapy utilizing TALEN technology and suicide genes**

■ Projektleiter: Kuhn, Alexandra (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

**Modulation of protein de-/ acetylation as therapeutic option to target myeloid differentiation and malignant transformation**

■ Projektleiter: Kuznetsova, Inna (w, M, Russland); Betreuer: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Abteilung Innere Medizin II, Universitätsklinikum Tübingen

**Isolation, differentiation and characterization of vascular cells obtained from various autologous tissue sources for the generation of capillary structures to pre-vascularize tissue engineered vascular prostheses**

■ Projektleiter: Lau, Skadi (w, L, Deutschland); Betreuer: Böer, Ulricke (Dr. rer. nat.) / Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), beide Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

**Production of chimeric pigs with humanized cardiomyocytes or hepatocytes**

■ Projektleiter: Mall, Eva Maria (w, L, Deutschland); Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI)

**Trophoblast-based induction of peripheral immunological tolerance towards pluripotent stem cell derivatives**

■ Projektleiter: Malysheva, Svitlana (w, L, Ukraine); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

**Molecular characterization of human pluripotent stem cells grown in suspension culture**

■ Projektleiter: Möller, Hanna (w, L, Deutschland); Betreuer: Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.) / Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), beide Institut für Zelluläre Chemie

**Role of long non-coding RNAs (lncRNAs) in cardiac fibrosis**

■ Projektleiter: Piccoli, Maria-Teresa (w, L, Italien); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien

**Development of biocompatible matrices for stem cell-derived bioartificial cardiac tissue for reconstructive therapy**

■ Projektleiter: Rios Camacho, Julio (m, L, Kolumbien); Betreuer: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.), LEBAO

**Investigation of the role of pericytes for vascularization in the in vitro model of bioartificial cardiac tissue formation from human iPSC-derived cardiovascular cell types**

■ Projektleiter: Szepes, Monika (w, L, Ungarn); Betreuer: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.), LEBAO

**Generation of airway stem cells from human pluripotent stem cells**

■ Projektleiter: Weinreich, Sandra (w, L, Deutschland); Betreuer: Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

**Preservation of living cells in the dry state**

■ Projektleiter: Zhang, Miao (w, L, China); Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

**Forschungsprojekte Jahrgang 2014**

**Functional characterisation of hPSCs and derivatives thereof upon CRISPR-Cas-mediated knock-out of C-mannosyltransferases**

■ Projektleiter: Cirksena, Karsten (m, L, Deutschland); Betreuer: Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Zelluläre Chemie

**3D cardiomyogenic microtissues for in vitro assays and heart repair**

■ Projektleiter: Coffee, Michelle (w, L, Südafrika); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

**Development of Endothelialisation Methods for Vascular Stents**

■ Projektleiter: De, Adim (m, L, Indien); Betreuer: Korossis, Sotirios (PhD), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie

**Large scale hPSC differentiation into human cardiomyocytes in bioreactors**

■ Projektleiter: Halloin, Caroline (w, I, Belgien); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.), Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

**Large-scale production of HLA-silenced platelets for universal application**

■ Projektleiter: Heinemann, Dorothee (w, L, Deutschland); Betreuer: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med), Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.), beide Institut für Transfusionsmedizin

**Endocardial morphogenesis in zebrafish**

■ Projektleiter: Heise, Melina (w, L, Deutschland); Betreuer: Timm Haack (Dr. rer. nat.) Institut für Molekularbiologie, Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Biochemie und Biologie, Universität Potsdam

**Characterization of hematopoietic stem and progenitor cells generated by teratoma formation with human induced pluripotent stem cells**

■ Projektleiter: Philipp, Friederike (w, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Experimentelle Hämatologie, Braun, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Präklinische Pharmakologie und in vitro Toxikologie, Fraunhofer ITEM

**Improving immune regeneration after cord blood stem cell trans-plantation: modelling in humanized mice**

■ Projektleiter: Queirós, Débora (w, L, Portugal); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Hämatologie, Hämostase, Onkologie und Stammzelltransplantation

**Dry preservation of heart valve scaffolds**

■ Projektleiter: Rasoulianboroujeni, Morteza (m, I, Iran); Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.) Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

**Exposure to xenoantigen deprived decellularized matrices: An in vitro analysis of cellular responses**

■ Projektleiter: Saint-Marc, Clémence (w, L, Frankreich); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

**Controlled modulation of regulatory cascades in hepatocytes**

■ Projektleiter: Wahlicht, Tom (m, L, Deutschland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Prof. Dr. rer. nat.), Modellsysteme für Infektion und Immunität, HZI

**Large scale production of iPS derived hematopoietic progenitor cells in a non-human primate model**

■ Projektleiter: Zavelberg, Saskia (w, I, Deutschland); Betreuer: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat.), Institut für Transfusionsmedizin



## Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing

- **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. Andrej Kral
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Lilli Geworski
- **Koordination:** Odett Kaiser, Ph.D.

Tel.: 0511/532-7234 • E-Mail: kaiser.odett@mh-hannover.de • [www.neuroprostheses.com/AuditorySciences/Main.html](http://www.neuroprostheses.com/AuditorySciences/Main.html)

### Forschungsprofil

Mit dem Wintersemester 2013 startete das internationale und interdisziplinäre Promotionsprogramm „Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing“. Es wurde im Rahmen des Exzellenzclusters der DFG „Hearing 4 all“ konzipiert, welches ein gemeinsames Cluster der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg (UOL), MHH und Leibniz Universität (LUH) darstellt. Integriert ist das Programm in Oldenburg in die Graduiertenschule „Naturwissenschaft und Technik“ (OLTECH), seitens der LUH in die Graduiertenakademie und seitens der MHH in die Hannover Biomedical Research School (HBRS). Die Studierenden stammen aus Graduierten-Programmen der DFG und der Förderung des Landes, hauptsächlich jedoch aus dem Exzellenzcluster.

Das Ziel des PhD-Programms ist es, exzellente und motivierte Nachwuchswissenschaftler sowohl für die Institutionen des Exzellenzclusters als auch für die internationale Hörforschung und deren Anwendungen in der Industrie fachübergreifend auszubilden. Diese werden in einem offenen und kreativen Umfeld an die Lösungen wissenschaftlicher Fragestellungen herangeführt und erhalten darüber hinaus eine fundierte Ausbildung im Bereich der Hör-Diagnostik, der Hör-Systeme und der Entwicklung von Hör-Hilfen. Durch die Interdisziplinarität der Ausbildungsinhalte können genau diese Spezialisten auf dem Gebiet der Hörforschung ausgebildet werden, die auch die Industrie sucht. Somit stehen den Absolventen zahlreiche Karrierewege offen.

Im Rahmen des Clusters wird das Programm von der Joint Research Academy (JRA) geleitet und erstreckt sich i.d.R. über drei Jahre. Aus der Führung durch die JRA ergibt sich, dass die Lehre sowohl durch Institute und Abteilungen der MHH, der LUH als auch der UOL geleistet wird. Dadurch ist eine strukturierte und umfassende Ausbildung auf dem Gebiet des Expertenwissens in Hörwissenschaften gewährleistet. Durch die Pflichtkurse wird eine allgemeine Basis an Wissen angelegt. Dieses Wissen kann sehr individuell anhand der Auswahl der Wahlpflichtfächer vertieft werden. Abgerundet wird das Angebot durch die transferable skills. Sie werden durch die Teilnahme sowohl an „soft-skill“ und Methoden-Kursen, angeboten durch die Graduiertenschulen/-akademien der jeweiligen Standorte, als auch an Konferenzen und Journal Clubs erlangt.

### Aktuelle Entwicklungen

Derzeit sind an der MHH acht Doktoranden im Programm registriert. Im Juli wurden auf der Sommerschule des Exzellenzclusters erfolgreich die „internal retreats“ im Rahmen von zehn minütigen Vorträgen abgelegt; Studenten der anderen beteiligten Universitäten präsentierten sich in speziellen Postersessions.

### Struktur des Promotionsprogramms:

Während des dreijährigen Programms sind mindestens 300 Stunden Teilnahme an Kursen und Seminaren vorgesehen (Abbildung 1: Übersicht der Kurse). Die Pflichtkurse werden jährlich, i.d.R. in Form von Block- oder Wochenkursen, angeboten und umfassen insgesamt 145 Stunden. Die Wahlpflichtkurse finden bei ausreichendem Interesse seitens der Studenten statt und umfassen 155 Stunden. Von den 155 Stunden müssen 60 Stunden als Methoden- bzw. soft

skill Kurse aus dem Angebot der HBRS (im Fall der MHH) belegt werden. Des Weiteren ist die aktive Teilnahme an zwei Kongressen innerhalb der drei Jahre vorgesehen. Ebenso ist die zweimalige Teilnahme an der jährlichen Sommerschule Pflicht, in deren Rahmen auch das „interne retreat“ stattfindet. Inhalt dessen ist der aktuellen Stand der Projektarbeit sowie einen Zwischenbericht. Nach maximal 18 Monaten des Studiums findet eine Zwischenprüfung statt.

Jeder Doktorand hat einen Haupt- und 2 Co-Betreuer, die diesem mit fachlichem und überfachlichem Rat zur Seite stehen. Ein Co-Betreuer muss an einer der beiden Partneruniversitäten des Clusters lokalisiert sein. Mindestens einmal jährlich treffen sich Doktorand und Betreuergruppe, um den aktuellen Stand und weiteres Vorgehen zu diskutieren. Abgeschlossen kann das Programm mit einem Ph.D. oder Dr. rer. nat., wenn ein Naturwissenschaftlicher Hintergrund gegeben ist.

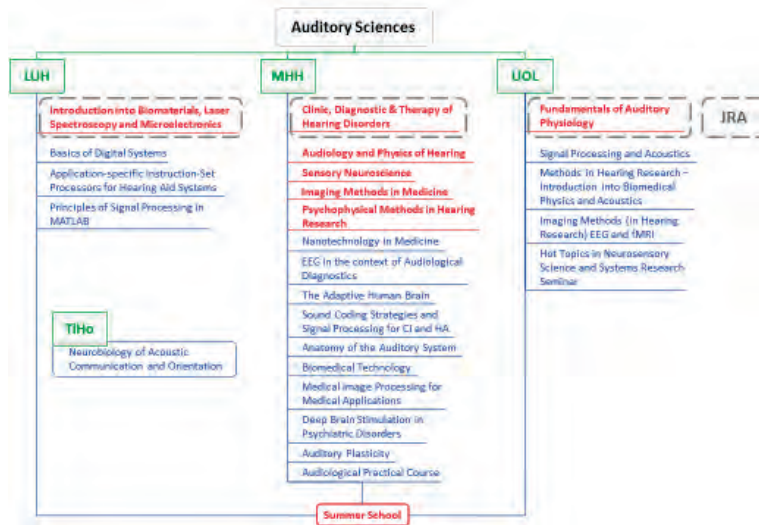


Abb. 1: Struktur des Programms. Pflichtfächer in rot, Wahlpflichtfächer in blau. Pflichtprogramm der Joint Research Academy (JRA) ist mit unterbrochenen Linien eingerahmt.

### Forschungsprojekte Jahrgang 2013

#### Behavioral and electrophysiological studies leading towards improved auditory midbrain prosthesis

■ Projektleiter: Beck, Anne-Kathrin (w, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Kurt, Simone (Prof. Dr. rer. nat.), Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, MHH

#### Cortical plasticity and audio-visual integration in cochlear-implant users

■ Projektleiter: Kantzke, Christoph (m, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Sandmann, Pascale (Prof. Dr. sc. nat.), Neurologische Klinik, MHH

#### Functional characterisation of the central hearing system by emission tomography

■ Projektleiter: Mamach, Martin (m, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Berding, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH

#### Electric and optogenetic stimulation of the mouse midbrain - Investigation towards a midbrain hearing implant

■ Projektleiter: Quaß, Gunnar (m, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Kurt, Simone (Prof. Dr. rer. nat.), Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, MHH

**Cochlear implantation across the lifespan**

■ Projektleiter: Schierholz, Irina (w, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Sandmann, Pascale (Prof. Dr. sc. nat.), Neurologische Klinik, MHH

**Development of a Biohybrid Electrode with regenerative potential and for a local drug delivery in the inner ear**

■ Projektleiter: Schulze, Jennifer (w, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Warnecke, Athanasia (PD Dr. med.), Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, MHH

**Funktionelle Charakterisierung der schichtspezifischen Aktivität des primären auditorischen Kortex in vivo und ihre Nachbildung mittels elektrischer Stimulation**

■ Projektleiter: Voigt, Mathias (m, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr.), Institut für Audioneurotechnologie (VIANNA), MHH

**Coupling Within The Cortical Collumn: Effects Of Congenital Deafness**

■ Projektleiter: Yusuf, Prasandhya Astagiri (m, M. Eng., Indonesien); Betreuer: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr.), Institut für Audioneurotechnologie (VIANNA), MHH

## Internationales PhD-Programm Epidemiologie

- **Sprecher:** Prof. Dr. Gérard Krause
- **Koordination:** Dr. Jördis Ott / Dr. Stefanie Castell

Tel.: 0531/6181-3100 • E-Mail: [phd-epidemiology@helmholtz-hzi.de](mailto:phd-epidemiology@helmholtz-hzi.de) • [www.helmholtz-hzi.de/de/karriere/phd\\_studiengang\\_epidemiologie/ziele/](http://www.helmholtz-hzi.de/de/karriere/phd_studiengang_epidemiologie/ziele/)

### Forschungsprofil

Der strukturierte PhD-Studiengang „Epidemiologie“ wird seit 2013 im Rahmen der HBRS angeboten. Der Promotionsstudiengang wird von der Abteilung Epidemiologie des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) betrieben und bietet durch zahlreiche Forschungsprojekte und Zugang zum epidemiologischen Labor der Abteilung sowie zu einem Studienzentrum der Nationalen Kohorte vielfältige Möglichkeiten, epidemiologische Forschung durchzuführen. Die Doktoranden werden dahingehend ausgebildet, dass sie epidemiologische Studien eigenständig initiieren und durchführen können und alle Aspekte der Guten Epidemiologischen Praxis umsetzen. Mit der erworbenen Expertise können evidenzbasierte und wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zu Krankheitsgeschehen, Krankheitslast und zu Kausalzusammenhängen generiert werden, welche Public Health-Relevanz haben.

Neben inhaltlichem und methodischem Wissen zu Studiendesign, erweiterter Datenanalyse und Ergebnisinterpretation werden generelle Kenntnisse zu Ethik, Datenschutz und Finanzierung epidemiologischer Forschung vermittelt. Durch die Bearbeitung eines Forschungsprojektes sind die Studierenden aktiv in das jeweilige epidemiologische Forschungsumfeld integriert.

Die Unterrichtsmodule bestehen aus Vorlesungen, Seminaren und Übungen, die durch Wissenschaftler des HZI unterrichtet werden. Des Weiteren nehmen Studierende an Lehrangeboten und Symposien der HZI Grad School (z.B. Good Scientific Practice), der HBRS und anderer Institute der MHH sowie an externen Summer/Winter Schools teil.

### Aktuelle Entwicklungen

Bis Dezember 2014 wurden dreizehn Doktoranden in das Programm aufgenommen. Die Mehrzahl der Studierenden forscht in den Einrichtungen des HZI in Braunschweig, externe Teilnehmer sind am Robert Koch-Institut in Berlin, an der Medizinischen Hochschule Hannover, an der Hochschule Hannover und am Klinikum Bremen tätig.

### Struktur des Promotionsstudienganges

#### Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in 6 Halbjahre eingeteilt, Unterrichtssprache ist Englisch. Um den externen Doktoranden eine Teilnahme an Lehrmodulen zu ermöglichen, werden die zentralen Lehrveranstaltungen als Kompaktkurse in Modulform unterrichtet. Die Module sind unterteilt in Pflichtveranstaltungen, Wahlfächer sowie interdisziplinäre Fortbildungen (z.B. Soft-Skill-Kurse). Die Wahlmodule und interdisziplinären Kurse werden gemäß individuellen Ausbildungszielen des Promovenden und in Bezug auf das jeweilige Promotionsprojekt zusammengestellt.

#### Forschungsprojekt und Feldarbeit

Jeder Promovend arbeitet an einem eigenen epidemiologischen Forschungsprojekt, das entweder als eigenständige Studie oder als integrierte Teilstudie eines größeren Projekts organisiert ist. Teil des strukturierten Begleitprogramms ist auch die epidemiologische Feldarbeit, welche z.B. im Studienzentrum der Nationalen Kohorte in Hannover absolviert wird.

#### Betreuung

Jeder Promovend wird von einem Haupt- und i.d.R. einem oder mehreren Ko- und Juniorbetreuern fachlich und fachübergreifend betreut. Nach einem Auftaktgespräch, in welchem mit dem Hauptbetreuer und der Studiengangskoordination

individuelle Ausbildungsziele in die Studien-gestaltung aufgenommen werden, finden regelmäßige Treffen mit den Betreuern sowie mindestens einmal jährlich ein Treffen des Promotionskomitees statt, um den aktuellen Stand des Projektes sowie das weitere Vorgehen zu präzisieren.

### **Kongresse**

Im Laufe des Programms nimmt jeder Student an mindestens zwei Kongressen mit eigenen Beiträgen teil und beteiligt sich am jährlichen PhD-Retreat der HZI Grad School. Die aktive Teilnahme an Journal Clubs sowie die dreimalige Präsentation von Veröffentlichungen im Rahmen der Journal Clubs bilden eine weitere Komponente des Programms.

### **Zielgruppe**

Der Studiengang richtet sich an Interessenten mit einem abgeschlossenen Studium in einem Studienfach mit (bio-)medizinischem oder gesundheitswissenschaftlichem Bezug, vor allem an Epidemiologen (MSc), Gesundheitswissenschaftler, Humanmediziner, Veterinärmediziner, Biologen, Mathematiker, Statistiker, Ökotoxikologen, Ökologen und Soziologen. Bei Kandidaten ohne primären Bezug zur Epidemiologie sind Vorkenntnisse, z.B. Berufserfahrung oder eine qualifizierte Weiterbildung im Bereich Epidemiologie, Voraussetzung für die Aufnahme in das Programm.

### **Abschluss**

Der zu erwerbende Abschluss ist ein PhD oder gegebenenfalls ein Dr. rer. nat.

## **Forschungsprojekte Jahrgang 2014**

### **Statistical methods for transmission models**

■ Projektleiter: Bakuli, Abhishek; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

### **Optimal timing for interventions during labour for women with trial of labour after previous caesarean section to enhance VBAC rates - secondary analyses of the ProGeb-and the OptiBIRTH-data**

■ Projektleiter: Grylka-Baesclin, Susanne; Betreuer: Groß, Mechthild (PD Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH

### **Development of nasal microbiome and respiratory infections during the first year of life**

■ Projektleiter: Hoodgarzadeh, Mahrrouz; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

### **Mathematical modeling the spread of diseases to estimate the impact of vaccination programs in Germany**

■ Projektleiter: Horn, Johannes; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

### **Microbiota of the lung as a biomarker for complication-free survival after lung transplantation**

■ Projektleiter: Karch, André; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

### **Isoniazid Preventive Therapy for the Prevention of HIV-associated TB: clinical and epidemiological facts for shaping an evidence-based strategy in Germany**

■ Projektleiter: Karo, Basel; Betreuer: Haas, Walter (PD Dr.), Abteilung Infektionskrankheiten, Robert Koch-Institut

### **A study of self-medication habits of people in rural and urban population of western Maharashtra, India**

■ Projektleiter: Limaye, Dnyanesh; Betreuer: Fortwengel, Gerhard (Prof. Dr.), Hochschule Hannover

**Epidemiology of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the general population of Braunschweig, Germany**

■ Projektleiter: Mehraj, Jaishri; Betreuer: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Abteilung für Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

**Online methods for the investigation of the epidemiology of infectious diseases**

■ Projektleiter: Rübsamen, Nicole; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

**Effectiveness of prevention measures of respiratory and gastrointestinal infections in child care**

■ Projektleiter: Schlinkmann, Kristin Maria; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

**Psychometric validation of CBSEI-C32**

■ Projektleiter: Schmidt, Gaby; Betreuer: Groß, Mechthild (Prof. Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, MHH

**Prevalence of Hepatitis with focus on hard-to-reach populations**

■ Projektleiter: Schweitzer, Aparna; Betreuer: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

**Feasibility of a symptom diary and parent collected swabs to capture acute respiratory and gastrointestinal infections in German children**

■ Projektleiter: Zoch, Beate; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

## **TECAS - International Training Network Towards Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery**

- **Sprecher:** Dr. Sotirios Korossis
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Dr. h.c. Axel Haverich
- **Koordination:** Eirine Chatzigeorgiou

Tel.: 0511-532-8258 • E-Mail: [doctoral.academy@mh-hannover.de](mailto:doctoral.academy@mh-hannover.de) • [doctoralacademy.mh-hannover.de](http://doctoralacademy.mh-hannover.de)

### **Forschungsprofil**

#### **TECAS - Towards Tissue Engineered Solutions in Cardiovascular Surgery Marie Curie Initial Training Network**

##### **Overview**

The TECAS-ITN is a Marie Curie Initial Training Network, which is coordinated by Dr Sotiris Korossis (MHH-HTTG) and was funded in 2013 with €3.5 million by the People Programme (Marie Curie Actions) of the European Union's 7th Framework Programme FP7/2007-2013/ under REA grant agreement n°317512. The TECAS-ITN comprises 5 academic full partners, including Hannover Medical School, RWTH Aachen University, Eindhoven University of Technology, University of Padua and University of Patras, as well as a private company (Corlife oHG, Germany). In addition to the full partners, the TECA-ITN collaborates with a number of associated partners, including the British Standards Institute, Regener8 and the private companies 3T GmbH and ROWIAK GmbH.

The TECAS-ITN European Doctoral Academy in Regenerative Engineering integrates the major European contributors in the field of cardiovascular tissue engineering (TE) and regenerative medicine (RM), generating a coherent framework of expertise that facilitates the training and career development of 13 early stage researchers (ESRs). In particular, the TECAS-ITN focuses on the clinical needs of cardiac valve replacement/repair, myocardium reconstruction and patch graft angioplasty of the great blood vessels, with a view to developing the underpinning expertise and technology that will be required to manufacture functional TE cardiovascular implants for clinical use in the near future. The projects of the TECAS-ITN span over the intersectorial innovation pipeline of a number of TE products and technologies from basic science to translational research and beyond. The strategy of the TECAS ITN involves the use of functionalized 3D scaffolds, which have been seeded with either differentiated stromal cells or adult mesenchymal stem cells derived from the intended recipient, and either physically conditioned in the laboratory in bioreactors, with a view to producing biological and biomechanical functionality of the graft prior to implantation, or used unseeded with a view to attracting endogenous cell colonisation after implantation.

The strategic priority of the TECAS-ITN is to enable its Fellows to develop their research performance, multidisciplinary, intersectorial skills, employability, professionalism and engagement with society. In addition to training-through-research, the Fellows are trained in complementary skills, and industrial and clinical methodologies used in the area of cardiovascular TE and beyond, giving them an all-round training to prepare them equally for employment in the industry (cardiovascular implant, stem cell, TE companies), academia, clinical sector, transplant services, and regulatory and standardisation agencies.

##### **Recent Developments**

The 13 ESRs have enrolled at the five participating universities. At Hannover Medical School, there are three Fellows enrolled at HBRS. Within the TECAS-ITN, the ESRs comprise 6 males and 7 females, representing 10 different nationalities. For the past months, the ESRs have been engaged into research and training activities both at their hosting institutions and other TECAS-ITN institutions.

In August 2014 the first issue of the quarterly TECAS-ITN Newsletter was published, featuring the news and events of the TECAS-ITN, as well as topics on recent developments in the field of tissue engineering and regenerative medicine. The second issue of the TECAS-ITN Newsletter was published in December 2014, highlighting the latest updates in the network. The TECAS Newsletter is distributed online and via regular post to scientists, industrialists, politicians and the media, as well as to selected members of the general public with the aim to raise public awareness and attract interest in the activities of the TECAS-ITN.

In September 2014, the first summer school for high school pupils was organized at Hannover Medical School as part of the dissemination and outreach activities of the TECAS-ITN. The summer school, entitled "From High School to University and Beyond" was attended by 35 high school pupils coming from the wider Hannover region as well as from high schools in Greece and featured a programme of tailor-made lectures, seminars, laboratory practicals and tours, as well as career mentoring sessions delivered by senior and junior academics and clinicians.

In September and October 2014, TECAS-ITN organized two patient focus seminars in Hannover, Germany and Padua, Italy respectively. Furthermore, in the last trimester of 2014 two Women-in-Science & Engineering seminars were organized, aiming at promoting and emphasizing the contribution of women in science and engineering.

The Annual Work-in-Progress meeting of the TECAS-ITN took place from 27th-30th October 2014 in Padua, under the hospices of the University of Padua. The meeting also hosted the Mid-Term Review meeting of the Network, during which the Research Executive Agency (REA) was updated on the progress of the Network and its Fellows. Additional highlights included a workshop on cardiovascular pathology as well as keynote lectures from prominent academics. The evaluation of the TECAS-ITN by REA was generally positive with the highlighted aspects being the high quality of the training provided to the Fellows, the management of the project as well as the progress of the research objectives as shown through the good number of publications. Moreover, TECAS-ITN was actually flagged for its positive contribution in terms of substantial R&D breakthrough character, good innovation potential and gender balance. In addition, the TECAS-ITN External Advisory Board praised the good organization of the network as well as its achievements thus far. In November 2014, the first cohort of TECAS-ITN courses took place at MHH. The courses, which are offered twice per year in an intensive 2-week short-fat programme, include modules on statistical analysis, biomaterials for tissue engineering, tissue engineering bioreactors and principles of material mechanics, and are open to all PhD students of HBRS.

### **Content of studies**

All Fellows follow an intensive programme of studies that includes the attendance of 300 hours courses and seminars, including project-related scientific and academic courses, and complementary skills courses. In addition, the TECAS-ITN has formed a secondment scheme for each Fellow, which includes secondments at academic institutions within and outside the TECAS-ITN, tissue banks and companies active in the field of tissue engineering and regenerative medicine. All Fellows are required to attend at least one international conference with an own contribution and have a regular attendance of the scientific meetings in their hosting institution, including presenting their own PhD project, and participating in a journal club.

### **Supervision**

Each Fellow is supervised by a supervisory committee consisting of one principal investigator and one co-investigator from the hosting institution as well as three external co-investigators from the TECAS-ITN Partners. In addition, each Fellow has been assigned a mentor from the body of the TECAS-ITN investigators, who is not involved in the projects of the individual Fellows and is responsible to offer independent and confidential advice regarding academic, research and career related issues.



### Examination and PhD award

The intermediate examination of the Fellows shall be held at the end of their third semester of studies. After the successful completion of the final PhD examination, the Fellows will be awarded the title of Doctor of Philosophy (PhD).

### Forschungsprojekte Jahrgang 2013

#### Molecular biomechanics of $\alpha$ -actin remodelling (ESR1)

■ Projektleiter: Bouten, C. (Prof.), Eindhoven University of Technology; Betreuer: Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras

#### Experimental investigation of $\alpha$ -actin remodelling (ESR2)

■ Projektleiter: Bouten, C. (Prof.), Eindhoven University of Technology; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Bouten, C. (Prof.), Eindhoven University of Technology; Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Gerosa, G. (Prof.), University of Padua;

#### Evaluation of non-destructive online markers for tissue development (ESR3)

■ Projektleiter: Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Petra, M. (Dr.), RWTH Aachen University; Harder, M. (Dr.), Corlife oHG; Gerosa, G. (Prof.), University of Padua;

#### In vitro calcification models for cardiovascular scaffolds (ESR4)

■ Projektleiter: Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Missirlis, Y. (Prof.), University of Patras; Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Gerosa, G. (Prof.), University of Padua;

#### Anticalcification treatments for TE scaffolds (ESR5)

■ Projektleiter: Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Koutsoukos, P. (Prof.), University of Patras; Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Harder, M. (Dr.), Corlife oHG;

#### Development of cell-seeded TE valves using decellularised valvular scaffolds (ESR6)

■ Projektleiter: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Betreuer: Hilfiker, A. (Dr.), Hannover Medical School; Harder, M. (Dr.), Corlife oHG; Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology; Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras;

#### Development of a decellularised pericardium percutaneous heart valve (ESR7)

■ Projektleiter: Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Iop, L. (Dr.) University of Padua; Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology;

#### Investigation of the growth and calcification potential of fibrin gel-based TE valves in vivo (ESR8)

■ Projektleiter: Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Betreuer: Mela, P. (Dr.), RWTH Aachen University; Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology; Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras;

#### Development of a vascularised TE myocardial patch (ESR9)

■ Projektleiter: Hilfiker, A. (Dr.), Hannover Medical School; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology;

#### Development of a pattern recognition method for quality testing of TE scaffolds and constructs (ESR10)

■ Projektleiter: Harder, M. (Dr.), Corlife oHG; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology;

**Preservation methods for cell-seeded TE cardiovascular grafts (ESR11)**

■ Projektleiter: Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; ; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Aguiari, P. (Dr.), University of Padua; Jockenhövel, S. (Prof.), RWTH Aachen University; Harder, M. (Dr.), Corlife oHG;

**Preservation and sterilisation of decellularised TE scaffolds (ESR12)**

■ Projektleiter: Gerosa, G. (Prof.), University of Padua; ; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Iop, L. (Dr.) University of Padua; Harder, M. (Dr.), Corlife oHG; Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras;

**Assessment of the durability of valvular scaffolds for clinical use (ESR13)**

■ Projektleiter: Mavrilas, D. (Prof.), University of Patras; Betreuer: Korossis, S. (Dr.), Hannover Medical School; Dougenis, D. (Prof.); Baaijens, F. (Prof.), Eindhoven University of Technology; Gerosa, G. (Prof.), University of Padua;

## Sonderforschungsbereich 599:

### Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen

- **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“ (KurzBiomedizintechnik) 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 und ist am 31.12.2014 ausgelaufen.

Gegenstand der Forschung waren aktuelle Fragestellungen medizinischer Implantate aus den Bereichen Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Orthopädie, Unfallchirurgie, Zahnheilkunde und Kardiochirurgie. Dabei konzentrierte sich der SFB 599 auf metallische und keramische Werkstoffe und widmete 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 wurde das Ziel verfolgt, mechanisch belastbare resorbierbare Implantate aus Magnesiumlegierungen zu entwickeln. Durch die Einstellung von Legierungszusammensetzung, Gefüge- und Oberflächenbeschaffenheit lässt sich die Auflösungs geschwindigkeit gezielt beeinflussen und an den Einsatzort im Körper anpassen.

Dauerhafte Implantate kommen dort zum Einsatz, wo ein Körperteil oder eine Körperfunktion irreversibel geschädigt ist. Der SFB 599 beschäftigte sich mit dem Design und der Fertigung verschiedener Dauerimplantate wie z. B. Knieprothesen, Hüftgelenkpfannen, Dentalimplantaten und Hörimplantaten. Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten zu den Dauerimplantaten bestand in der 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 elektrisch stimulierten Hörimplantaten genannt, um ein bevorzugtes Anwachsen von Nervenzellen und eine Reduktion von Fibroblasten zu erzielen.

Wesentliches Merkmal des SFB 599 war 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 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 erzielten Ergebnisse sind sehr vielversprechend und können in einzelnen Bereichen bereits bald zu klinischen Studien führen.

Das Konzept, Magnesiumlegierungen als resorbierbare Implantate einzusetzen bietet großes Potenzial. 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. Eine interessante Perspektive liefert die Beobachtung, dass Magnesium(hydroxid) nicht nur degradabel ist, sondern auch über osteoproliferative Eigenschaften verfügt. Insofern könnten Mg freisetzende Implantatbeschichtungen auf Dauerimplantaten eine Verbesserung der Einheilung bewirken. Im Rahmen des Projekts DR1 wurden Double-Layered-Hydroxidbeschichtungen entwickelt, die eine sehr flexible Einstellung der Freisetzungskinetik ermöglicht.

Bei den Dauerimplantaten wurden Mittelohrprothesen (D1), elektrisch stimulierende Hörimplantate (insbesondere Mittelhirnimplantate) (D2), Knieprothesen (D4), Hüftimplantate (D6), Dentalabutments (D8) und steifigkeitsvariable Osteosynthesesysteme (D10) betrachtet. Bei den Mittelohrprothesen (D1) wurden erhebliche Fortschritte erzielt in Hinblick auf eine Funktionalisierung der Kontaktfläche zum Knochenrest des Stapes mit dem Wachstumsfaktor BMP2 sowie in Hinblick auf ein Local-Drug-Delivery eines Antibiotikums. Ferner wurde ein mechanisches Modell des Mittelohres erstellt, das eine Simulation der Schalleitungseigenschaften ermöglicht. Bei den elektrisch stimulierten Hörimplantaten (D2) stand 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 Osteosynthesesysteme (D10) wurde eine Osteosyntheseplatte auf Basis einer NiTi-Formgedächtnislegierung entwickelt, die durch Applikation von Wärme oberhalb der Körpertemperatur die Steifigkeit ändert. Es konnte der Nachweis erbracht werden, dass sich dieser Effekt im Körper durch induktive Erwärmung mittels einer Spule realisieren lässt, ohne dass eine nennenswerte Gewebeschädigung auftritt.

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.

Neben den Grundlagenprojekten wurden verschiedene Transferprojekte initiiert, die die Umsetzung von Forschungsergebnissen in künftige medizintechnische Produkte stimulieren sollen. Dies betrifft zum einen innovative Schleifwerkzeuge für das Innenformschleifen komplex geformter Biokeramiken (T4), aber auch die Entwicklung von Methoden zur Herstellung und automatisierten Bearbeitung von Keramiken für Dentalanwendungen (T5). Durch Einrichtung eines integrierten Graduiertenkollegs „Biomedizintechnik“ (MGK) wurde eine strukturierte Doktorandenausbildung implementiert, die eine enge Betreuung der Doktorandinnen und Doktoranden beinhaltet und deren Selbstständigkeit fördert. Schließlich wurde ein eigenes Projekt für Öffentlichkeitsarbeit durchgeführt, in dem über den SFB 599 hinausreichende Strategien für erfolgreiches Wissenschaftsmarketing in Sonderforschungsbereichen erarbeitet wurden.

## Weitere Projekte

### D1: Funktionalisierte Mittelohrprothesen

■ Entwicklung optimierter Mittelohrprothesen durch Einsatz neu entwickelter Biomaterialien und Funktionalisierungen sowie durch Simulationsverfahren zur Schallausbreitung in der Prothese; Projektleiter: P. Behrens / LUH-ACI, P. Müller / HZI, Th. Lenarz / MHH-HNO

### D2: Nerven-Elektroden-Interaktion: Entwicklung eines Elektrodenarrays für optimierte Elektroden-Nerv-Interaktion

■ 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; Projektleiter: Th. Lenarz / MHH-HNO, B. Chichkov / LZH, H. Menzel / TU Bs-ITC

### D4: Keramikimplantate

■ Design und automatisierte fünfschichtige Fertigung vollkeramischer Implantate am Beispiel des menschlichen Kniegelenks. Auf Basis biomechanischer und kinematischer Studien sowie Verschleißuntersuchungen werden die Anforderungen an ein solches Gelenk abgeleitet und in ein bikondylares Knieimplantat überführt; Projektleiter: B. Denkena / LUH-IFW, C. Hurschler / MHH-Ortho

### D6: Numerische Simulation zum belastungsgerechten Design von Totalendoprothesen und Implantaten

■ 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; Projektleiter: B.-A. Behrens / LUH-IFUM, C. Stukenborg-Colsman / MHH-Ortho, I. Nolte / TiHo-KKT

### D7: Implantatoberflächen

■ 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; Projektleiter: H. Windhagen / MHH-Ortho, W. Dempwolf / TUBs-ITC, G. Gross / HZI

### D8: Chemische Funktionalisierung dentaler Implantat-Abutments zur Reduktion der oralen Biofilmbildung

■ 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; Projektleiter: M. Stiesch / MHH-ZPW, H. Menzel / TUBs-ITC, W.-R. Abraham / HZI

### D10: Implantate mit variabler Steifigkeit

■ Entwicklung von steifigkeitsvariablen Implantaten auf der Basis von Formgedächtnislegierungen. Steifigkeitsänderung durch berührungslose induktive Erwärmung im Körper; Projektleiter: C. Müller / MHH-UCh, V. Wesling / TU Clausthal-Zellerfeld, C. Hurschler / MHH-Ortho

### D12: Dentale Keramiken und Komposite

■ 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; Projektleiter: P. Behrens / LUH -ACI, M. Stiesch / MHH-ZPW

**D13: Entwicklung, umformtechnische Fertigung und Erprobung von patientenindividuellen Hüftprothesenpfannen**

■ 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; Projektleiter: A. Bouguecha / LUH -IFUM, C. Stukenborg-Colsman / MHH-Ortho

**R1: Magnesiumdegradation**

■ Entwicklung von Legierungen für degradable Implantate auf Magnesiumbasis. Einsatz für Hart- und Weichgewebe durch Anpassung der Festigkeit und Duktilität des Werkstoffs; Projektleiter: Fr.-W. Bach / LUH -IW, Th. Lenarz / MHH-HNO, M. Kietzmann / TiHo-PTP

**R6: Degradable Knochenimplantate**

■ 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; Projektleiter: J. Reifenrath / TiHo-KKT, P. Wriggers / LUH -IKM, H. Windhagen / MHH-Ortho

**R7: Stabilisierende Magnesiumstrukturen zur Unterstützung von kardiovaskulärem Gewebeersatz im Hochdrucksystem**

■ Entwicklung von durch Magnesiumstrukturen stabilisiertem Gewebeersatz für den Hochdruckbereich der linken Herzkammer und der Aorta; Projektleiter: A. Haverich / MHH-LEBAO, T. Hassel / Uni Hannover-IW

**R8: Steuerung der Degradation und Wirkungsmechanismen von medizinischen Implantaten aus Magnesiumlegierungen**

■ 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; Projektleiter: B. Glasmacher / LUH -IMP, H. Hauser / HZI, M. Kietzmann / TiHo-PTP

**DR1: Magnesiumverbindungen auf Dauerimplantaten**

■ Aufbringung von Magnesiumhydroxidschichten auf Dauerimplantate und gezielte Nutzung der osteoproliferativen Eigenschaften von Magnesium zur Erzielung einer verbesserten Prothesenverankerung; Projektleiter: H. Windhagen / MHH-Ortho, K. Möhwald / LUH -IW, H. Hauser / HZI

**T4: Innenformschleifen von Biokeramiken**

■ Innovative Schleifwerkzeuge für das Innenformschleifen komplex geformter Biokeramiken. Transfer der Erkenntnisse auf den Dentalbereich; Projektleiter: B. Denkena / LUH IFW

**T5: Entwicklung von Methoden zur Herstellung und automatisierten Bearbeitung schädigungstoleranter, gehippter ZrO<sub>2</sub>-Keramiken**

■ Automatisierte Bearbeitung von geeigneter, hipbarer Zirkonoxidkeramik für Dentalanwendungen und Entwicklung einer Methodik zur fertigungstechnologischen Charakterisierung von Dentalkeramiken; Projektleiter: B. Denkena / LUH IFW

**Ö: Öffentlichkeitsarbeit**

■ Erarbeitung von Strategien für erfolgreiches Wissenschaftsmarketing in SFBs; Projektleiter: T. Schilling / MHH-HTTG

**MGK: Integriertes Graduiertenkolleg Biomedizintechnik**

■ 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.

■ Projektleiter: P. Behrens / LUH -ACI, P. Wriggers / LUH -IKM

## 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 Juni 2015 bewilligt. Für den zweiten Bewilligungszeitraum wurden für 17 Teilprojekte, 2 Serviceprojekte und ein Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 9,2 Millionen Euro bewilligt. Derzeit stellt der SFB 738 einen Verlängerungsantrag für eine dritte Förderperiode; die Begutachtung wird im Februar 2015 stattfinden.

Durch die exzellenten technischen Erfolge der Transplantationsmedizin, eine verbesserte Immunsuppression und Therapie von Infektionen konnte das mittlere Überleben transplantiert Organe deutlich verbessert werden. Dadurch ergeben sich neue Herausforderungen an die Transplantationsmedizin: Das übergreifende Ziel des SFB 738 ist die Induktion einer gewebspezifischen Immuntoleranz unter Erhalt der generellen Immunkompetenz gegenüber Infektionen und Tumorentstehung. Im Bereich der soliden Organtransplantation stellt das chronische Transplantatversagen eine immer größer werdende Herausforderung dar. Dieses ist dabei nicht nur immunologisch bedingt, sondern auch durch Infektionen, Rekurrenz der Grunderkrankung und mesenchymale Umbauvorgänge gekennzeichnet. Eines der Hauptprobleme der Blutstammzelltransplantation ist die Vermeidung einer Graft-vs.-Host-Erkrankung (GvH) unter Erhalt eines Graft-vs.-Leukämie-Effektes (GvL). Daneben sind auch nach Stammzelltransplantationen Infektionen (insbes. auch durch Cytomegalievirus (CMV)) ein klinisches Problem, welches eine erhebliche Morbidität der Patienten verursacht. Aufgrund des Organmangels in der Transplantation solider Organe und neuer zell- und molekularbiologischer Möglichkeiten wird das Spektrum der Transplantationsmedizin zukünftig auch im steigenden Maße Zelltransplantationen und konditionierte Transplantate enthalten. Für die Verbesserung von Geweben und Zellen kommen dazu nicht nur bei zugrunde liegenden genetischen Erkrankungen gentherapeutische Maßnahmen sondern auch alternative Verfahren des Transfers von RNA oder Proteinen zum Einsatz.

Der SFB 738 versucht, sich diesen neuen Anforderungen der Transplantationsmedizin zu stellen und seinen Beitrag zu leisten. Die Basis des SFB in der MHH stellen die in mehreren Abteilungen stark vertretenen Immunwissenschaften und das umfangreiche Programm klinischer Transplantationen dar.

Der SFB 738 besteht aus drei Projektbereichen

- A) Immunität und Toleranz nach Stammzelltransplantation
- B) Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe
- C) Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung synergetische Ziele in der Erforschung von Immunität und Toleranz, einer Verbesserung der langfristigen Transplantatfunktionen und der Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen. Die Umsetzung in der Klinik wird unter anderem auch dadurch gefördert, dass die Mehrheit der teilnehmenden Wissenschaftler aktiv in die Transplantationsprogramme der MHH und die Diagnostik von



Transplantatfehlfunktionen involviert ist.

Unser vielfältiger Ansatz erlaubt die Untersuchung verschiedener thematischer Aspekte der Toleranzinduktion und der Optimierung der Transplantatfunktion in Tiermodellen und am Menschen.

### **Projektbereiche und Teilprojekte:**

#### **Projektbereich A: Immunität und Toleranz bei Stammzelltransplantation**

Im Projektbereich A werden zentrale Fragen bei Transplantation hämatopoetischer Stammzellen untersucht. Eines der Schlüsselprobleme ist die spezifische Induktion einer effizienten GvL ohne eine unspezifische Alloreaktivität in Form einer GvH auszulösen. Im vorliegenden SFB-Antrag werden verschiedene Ansätze gewählt: Es werden sowohl regulative Einflüsse auf die GvH untersucht als auch grundlegende Mechanismen und neue molekulare Marker erarbeitet, um GvL von GvH zu separieren. Ein selektives Brechen natürlicher Toleranzmechanismen gegenüber leukämischen Zellen soll die Entwicklung neuer therapeutischer Interventionen ermöglichen.

#### **Projektbereich B: Determinanten des Langzeitüberlebens solider Organe**

Im Projektbereich B werden Toleranzmechanismen nach Transplantation solider Organe untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt soll auf regulatorischen T-Zellen (Treg) liegen. Es werden dabei unterschiedliche Aspekte einer Treg-vermittelten dominanten Toleranz am klinischen Material transplantierte Patienten untersucht. Grundlegende immunologische Aspekte regulatorischer T-Zellen in der allospezifischen Immunreaktion werden exemplarisch und kontrolliert in murinen Modellen erforscht. Da Virusreaktivierungen und Neuinfektionen ein übergreifendes Problem in der Transplantationsmedizin darstellen und häufig immunologisch vermittelte Transplantatmalfunktion induzieren, widmet sich ein Projekt der Erforschung CMV-spezifischer Virulenzfaktoren. Zusammengefasst bieten diese Projekte durch neue Erkenntnisse immunregulatorischer Prozesse im transplantierten Organ eine einmalige Möglichkeit, neue tolerogene Therapieverfahren zu entwickeln.

#### **Projektbereich C: Neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin**

Im Projektbereich C werden die Grundlagen geschaffen, neue Konzepte der molekularen und zellulären Transplantationsmedizin in angewandten Verfahren weiterzuentwickeln. Dies betrifft neue Konzepte sowohl der Stammzelltransplantation, der Modifikation von Immunzellen als auch der Transplantation differenzierter Zellpopulationen. Letztere (wie z.B. die Gabe von ex vivo generierten Hepatozyten) sollen eine Alternative oder Übergangslösung zur Transplantation solider Organe für ausgesuchte Patienten darstellen. Ferner wird die Bedeutung mesenchymaler Umbauvorgänge in der chronischen Transplantatdysfunktion untersucht.

Die drei Projektbereiche verfolgen bei hoher methodischer und inhaltlicher Verzahnung synergistische Ziele: Die Induktion einer gewebsspezifischen Toleranz bei erhaltener Immunantwort gegenüber Pathogenen und Tumoren, die Verbesserung solider und zellulärer Transplantate sowie die Entwicklung neuer molekularer und zellulärer Therapien. Eingebunden in eine der international führenden klinischen Einrichtungen stellt sich der SFB 738 zentralen Fragen der modernen Transplantationsmedizin und möchte innovative Lösungen erarbeiten.



## Forschungsprojekte

### **Proteomics applied to the investigation of tolerance and the pathophysiology of graft-versus-host disease post-allogeneic stem cell transplantation**

■ Projektleiter: Mischak-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. biol. 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. habil.), USA

### **Regulatory micro-RNA-transcription-factor networks in T-lineage reconstitution after bone marrow transplantation**

■ Projektleiter: Krueger, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Deutschland

### **Role of regulatory T cells in the development of donor-specific adaptation after clinical organ transplantation**

■ Projektleiter: Schwinzer, Reinhard (Prof. Dr. rer. nat.), Deutschland; Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr. med.), Deutschland

### **The role of regulatory T cells and allo-reactive virus specific CD8+ T cells in liver transplant recipients**

■ Projektleiter: Wedemeyer, Heiner (Prof. 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. med. vet.), Deutschland

### **Mechanisms of epithelial deterioration in renal allograft rejection**

■ Projektleiter: Einecke, Gunilla (Dr. med., 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

### **Reversible cell modification by transfer of proteins, mRNA or DNA**

■ Projektleiter: Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.), Deutschland; Galla, Melanie (Dr. rer. nat.)

### **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., PhD), Deutschland; Schmitt, Roland (PD Dr. med.), Deutschland

**Generation of therapeutically effective stem cell transplants by targeted genome modification**

■ Projektleiter: Schambach, Axel (Prof. 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 (Prof. Dr. med.), Deutschland; Kreipe, Hans H. (Prof. Dr. med.), Deutschland; Klemptner, Jürgen (Prof. Dr. med.), Deutschland; Haller, Hermann (Prof. Dr. med.), Deutschland

**Administrative Project**

■ Projektleiter: Manns, Michael (Prof. Dr. med.)

## 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) hat den Transregio-Sonderforschungsbereich „Leberkrebs - von den molekularen Entstehungsmechanismen bis zur gezielten Therapie“ von Januar 2010 bis Dezember 2014 gefördert. ([www.livercancer.de](http://www.livercancer.de))

### Weitere Projekte

#### **A3 The Role of Natural Killer Cells in the Transition from Hepatitis to Hepatocellular Carcinoma**

■ Projektleiter: Falk, Christine S. (Prof. Dr. rer. nat.)

#### **A5 Role of c-myc in Chronic Liver Injury and Hepatocarcinogenesis**

■ Projektleiter: Vogel, Arndt (Prof. Dr. med.)

#### **B1 Epigenetic Profiling of Human Hepatocellular Carcinoma**

■ Projektleiter: Lehmann, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr. med.)

#### **B2 Functional consequences of Altered microRNA Expression Induced by Histone Deacetylation in Hepatocellular Carcinoma**

■ Projektleiter: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr. med.), Skawran, Britta (Dr. rer. nat.)

#### **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. med.), Lehner, Frank (PD Dr. med.)

#### **C2 Identification of Molecular Targets for Immune-based therapies in hepatocellular Carcinoma**

■ Projektleiter: Wirth, Thomas (Dr. med.)

#### **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.)**

## Sonderforschungsbereich 900:

### Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle

- **Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Schulz
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511/532-2357 • E-Mail: [sfb900.sekretariat@mh-hannover.de](mailto:sfb900.sekretariat@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/sfb900.html](http://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 19 Teilprojekten und einem zentralen Projekt für Hochdurchsatzsequenzierungen 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 Infektion 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: Biofilmbildung in *Pseudomonas aeruginosa* in Abhängigkeit von wechselnden Umwelteinflüssen: ein globaler genetischer Ansatz**

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.)

### **A4: Mechanismen der intestinalen epithelialen Wirts-Bakterien Homöostase**

■ Projektleitung: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.)

### **A5: Blockade Ko-regulatorischer Signalwege bei chronisch-viraler Hepatitis und die Effekte auf das T-Zellrezeptorreperoire: Bedeutung für therapeutische Strategien und Heterologe Immunität**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.), Cornberg, Markus (PD Dr. med.)

### **A6: Interaktion des Hepatitis C Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz**

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.)

### **A7: Anpassung von Mykobakterien an Umgebungsbedingungen während der chronischen Infektion**

■ Projektleitung: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.)

### **B1: Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen, ihrer Immunantwort sowie deren Modulation**

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.)

### **B2: Kontrolle der chronischen Herpesvirusinfektionen durch Interferone**

■ Projektleitung: Hauser, Hansjörg (Dr. rer. nat.), Cicin-Sain, Luka (Jun.-Prof. Dr. sci. Dr. med.)

### **B3: Modulation der angeborenen Immunantwort durch die Gammaherpesviren Kaposi Sarkom-assoziiertes Herpesvirus und murines Herpesvirus 68**

■ Projektleitung: Brinkmann, Melanie (Dr. rer. nat.)

### **B6: Mechanismen der Modulation der angeborenen Immunantwort durch *Helicobacter*-Spezies**

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.)

### **B7: Untersuchung innater und regulatorischer Immunmechanismen zur Verbesserung antimykobakterieller Vakzinierungen**

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.)

### **B8: Untersuchungen zur adoptiven T-Zell-Therapie mittels CMV-spezifischer T-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.), Könecke, Christian (PD Dr. med.)

### **B9: Immunmodulation und Kolonisierung sensorischer Ganglien durch Herpes-Simplex-Viren**

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Jun.-Prof. PhD)

**C1: Die Rolle von Chromatinmodulatoren und BET Proteinen während der Etablierung und Erhaltung der Latenz von Gammaherpesviren**

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.)

**C2: Die Etablierung persistierender Herpes-Simplex-Virus-Infektionen in Ganglien des peripheren Nervensystems**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.)

**C6: Funktion der Cytomegalovirus UL25-Proteine in Latenz und Reaktivierung**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.)

**C7: Einfluss von wirtsseitigen Varianten im SCARB1 Gen und in SR-BI Liganden auf die Entwicklung und Aufrechterhaltung der chronischen Hepatitis C**

■ Projektleitung: Ciesek, Sandra (PD Dr. med.), von Hahn, Thomas (PD Dr. med.)

**C8: Charakterisierung des sekretorischen Glykoproteins 90K/LGALS3BP als antiviraler Restriktionsfaktor**

■ Projektleitung: Goffinet, Christine (Jun.-Prof. Dr. rer. nat.)

**Zentrales Projekt Z1: Zentrale Einrichtung des SFB für Hochdurchsatzsequenzierung und Bioinformatik**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med.)

## **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](http://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 2. Förderperiode seit Oktober 2013 für drei Jahre von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

### **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 Leucocyte Immunoglobulin-like Receptors (Immunoglobulin-like Transcripts) und Autoimmunerkrankungen: Genetische Assoziationen und Regulation**

■ 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: Lochner, Matthias (Dr. rer. nat.), Institut für Infektionsimmunologie, Twincore, Hühn, Jochen (Prof. Dr. rer.nat.), Institut für Experimentelle Immunologie, HZI

**TP5 Die Bedeutung follikulärer T-Helferzellen und T-Helfer-17-Zellen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der rheumatoiden Arthritis**

■ 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 Optimierung der Diagnostik und Therapie der Autoimmunhepatitis**

■ Projektleitung: Jaeckel, Elmar (Dr. med.), Taubert, Richard (Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

**TP8 Effektorfunktionen von eosinophilen und basophilen Granulozyten und anti-FcεR1a Autoantikörpern beim bullösen Pemphigoid**

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, MHH

**Z1 Daten- und Biomaterialienbank zur klinischen Verlaufsdokumentation von Autoimmunpatienten**

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

**Z2 Zentrales Verwaltungsprojekt**

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH

## Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF e.V.) Hannover-Braunschweig

- **Sprecher:** Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Schulz
- **Koordination:** Dr. Silke Hartmann

Tel.: 0511 / 532-6770 • E-Mail: [suerbaum.sebastian@mh-hannover.de](mailto:suerbaum.sebastian@mh-hannover.de) • [www.dzif.de](http://www.dzif.de)

### Forschungsprofil

Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF e.V.) ist eines von sechs durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Länder geförderten Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZGs). Es wurde im Juni 2012 offiziell gegründet.

Aufgabe des DZIF ist es, die translationale Infektionsforschung in Deutschland zu koordinieren und strategisch neu aufzustellen. Wichtige Forschungsziele sind dabei die Entwicklung neuer diagnostischer, präventiver und therapeutischer Verfahren in der Behandlung von Infektionskrankheiten.

Die Forschung im DZIF ist in thematische Translations-Einheiten (Thematic Translational Units, TTUs) unterteilt. Innerhalb dieser Einheiten widmen sich Grundlagenwissenschaftler gemeinsam mit Experten aus der Klinik und der Epidemiologie gezielt einem spezifischen Erreger beziehungsweise einer Infektionskrankheit.

Die MHH ist eine von 32 Forschungseinrichtungen des DZIF und bildet gemeinsam mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), dem Leibniz-Institut DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, dem TWINCORE – Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung sowie der Technischen Universität Braunschweig den Partnerstandort Hannover-Braunschweig. Sie ist mit insgesamt 32 Projekten und Infrastrukturmaßnahmen maßgeblich am DZIF beteiligt. Mit ihrer international kompetitiven Stellung in den Bereichen viraler Lebererkrankungen, bakterieller Magen- und Darminfektionen und als einem der wichtigsten Transplantationszentren in Deutschland koordiniert sie die TTUs „Hepatitis“ (Kordinator: Prof. Michael P. Manns) und „Gastrointestinale Infektionen“ (Kordinator: Prof. Sebastian Suerbaum). Weiterhin ist sie eine von drei Schwerpunkt-Einrichtungen der von München aus koordinierten TTU „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ (Co-Kordinator: Prof. Thomas F. Schulz) und mit Forschungsprojekten an den TTUs „HIV“ und „Tuberkulose“ beteiligt.

Innerhalb der TTU ‚Hepatitis‘ kann die MHH auf ihre erstklassige Expertise in den Bereichen klinische Forschung, Immunologie und Virologie aller viraler Hepatitiden aufbauen. Diese wird am Standort optimal ergänzt durch die enge Kooperation mit der Arbeitsgruppe Experimentelle Virologie am TWINCORE – Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung. Wichtige Forschungsthemen sind die Einführung von Biomarkern für das Management von Hepatitis B-Infektionen (Projektleiter: Prof. Markus Cornberg), Immundefunktionen und die Rolle der adaptiven Immunantwort bei der Kontrolle einer akuten Hepatitis C sowie molekularvirologische und wirtsgenetische Faktoren für den Krankheits- und Therapieverlauf einer Hepatitis C-Infektion (Projektleiter: PD Dr. Thomas von Hahn, PD Dr. Sandra Ciesek). Als wichtige infrastrukturelle Maßnahmen hat die TTU Hepatitis an der MHH eine zentrale Plattform (Core Facility) zur Gewinnung von frischen primären humanen Hepatozyten (PHH) etabliert (Projektleitung: Dr. Michael Bock, Dr. Florian Vondran) und kooperiert im Rahmen des HepNet Study House eng mit dem Kompetenznetz Hepatitis (HepNet). Das HepNet Study-House ist ein virtuelles Haus, in dem alle Kooperationen im Bereich klinischer Studien zu akuten und chronischen Virushepatitiden zusammenlaufen. Ein wichtiges DZIF Projekt ist hier der Aufbau eines inter-

nationalen Hepatitis Delta Netzwerks (HDIN). Seit 2014 ist die Deutsche Leberstiftung assoziiertes Mitglied des DZIF.

Die TTU ‚Gastrointestinale (GI) Infektionen‘ profitiert maßgeblich von der weitreichenden Forschungserfahrung der MHH auf dem Gebiet des Magenkrebs-Erregers *Helicobacter pylori* sowie weiteren bakteriellen Erregern von Magen-Darm-Infektionen und der Immunologie des Magen-Darm-Trakts. Hier ist die MHH u. a. an Forschungsprojekten zu neuen molekularen Wirkstoffen gegen die Kolonisierung und Virulenz verschiedener Magen- und Darmbakterien (Projektleiterin: Prof. Christine Josenhans) sowie an der Entwicklung einer Vakzine gegen *Helicobacter pylori* (Projektleiter: Prof. Sebastian Suerbaum) beteiligt. Im Bereich der klinischen Forschung leitet die MHH eine multizentrische, prospektive Kohortenstudie zu Mikrobiota-definierten und klinischen Risikofaktoren für eine Kolonisierung mit *Clostridium difficile* bzw. eine *Clostridium difficile*-assoziierte Durchfallerkrankung (Projektleiter: PD Dr. O. Bachmann, Prof. Dr. S. Suerbaum). Als wichtige infrastrukturelle Maßnahme haben die TTU-Partnerstandorte Hannover, München und Tübingen das Zentrum für Gastrointestinale Mikrobiomforschung (CEGIMIR) gegründet. In übergreifenden Projekten und durch die gemeinsame Nutzung von Patientenkohorten, geeigneten Tiermodellen, Sequenzierplattformen und bioinformatischen Analysemethoden soll die mikrobielle Vielfalt im Magen-Darm-Trakt und ihre Rolle bei Infektionen in diesem Rahmen intensiv erforscht werden (Projektleiter und Ansprechpartner: Prof. S. Suerbaum).

Innerhalb der TTU ‚Infektionen im immungeschwächten Wirt (IICH)‘ ist die MHH maßgeblich am Aufbau einer DZIF-Transplantationskohorte beteiligt (Projektleitung: Prof. Thomas F. Schulz). Sie soll zur Verbesserung der Behandlung von Patienten beitragen, die ein Spenderorgan (Leber, Niere, Lunge, Herz) oder eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Medizinische Daten und biologische Proben von transplantierten Patienten werden zentral gesammelt und verwaltet. Sie bilden die Basis für wissenschaftliche Studien, die Aufschluss über die Zusammenhänge zwischen der Transplantation, den Vorerkrankungen des Patienten, den verabreichten Medikamenten und den auftretenden Infektionen geben sollen. Neben der MHH sind Transplantationskliniken und wissenschaftliche Einrichtungen an den DZIF-Standorten München, Heidelberg und Tübingen an dieser Initiative beteiligt. Die Transplantationskohorte wird als gemeinnütziger eingetragener Verein (DZIF Transplantationskohorte e.V.) geführt.

Weitere Schwerpunkte innerhalb der TTU IICH an der MHH sind neue antivirale Therapien bei Herpesvirusinfektionen und Projekte im Bereich der Immunmodulation.

Neben der Vernetzung innerhalb thematischer Forschungsbereiche werden im DZIF Infrastrukturen zur gemeinsamen Nutzung modernster Technologien, Datenbanken und Wirkstoffsammlungen ausgebaut. Die MHH ist eines von sieben Zentren der DZIF Clinical Trial Unit (Projektleitung: Prof. Tobias Welte) und beteiligt sich aktiv am Aufbau der DZIF Biobank (Prof. Dr. Thomas Illig, Dr. Norman Klopp).

Weiterhin bietet die DZIF Akademie Medizinstudenten und Ärzten hervorragende Möglichkeiten, sich in multidisziplinären Ausbildungsprogrammen im Bereich der Infektionsforschung zu qualifizieren und weiterzubilden. Derzeit umfasst das Programm der DZIF Akademie Clinical Leave-, MD/PhD- und Maternity Leave Stipendien für Ärzte, MD-Stipendien für Medizinstudenten, finanzielle Unterstützung bei Labor-Rotationen sowie Frühjahrs- und Herbstschulen. In 2014 wurden an der MHH über die Akademie 1 Clinical Leave Stipendium, 6 MD Stipendien sowie 1 Maternity Leave Stipendium vergeben.

Bis Ende 2015 wird die MHH mit insgesamt € 5,9 Mio über das DZIF gefördert.

Am 30. September 2015 wird in Berlin über die Weiterführung des DZIF bis 31.12.2020 entschieden.

## Weitere Projekte

### **TTU Hepatitis: Establishment of biomarkers for achieving clinical cure of chronic hepatitis B: HBsAg/anti-HBs seroconversion.**

■ Projektleiter: Cornberg, Markus PD Dr.; Betreuer: Cornberg, Markus (PD Dr.), Wursthorn, Karsten (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

### **TTU Hepatitis: Virus and host genetic determinants of disease progression and treatment response in hepatitis C virus infection.**

■ Projektleiter: von Hahn, Thomas PD Dr., Ciesek, Sandra PD Dr.; Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Ciesek, Sandra (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

### **TTU Hepatitis, Infrastructural Measure: HepNet Study House**

■ Projektleiter: Manns, Michael P. Prof. Dr.; Betreuer: Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

### **TTU Hepatitis, Infrastructural Measure: Primary human hepatocyte core facility.**

■ Projektleiter: Manns, Michael P. Prof. Dr.; Bock, Michael Dr.; Vondran, Florian Dr.; Betreuer: Bock, Michael (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Vondran, Florian (Dr.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

### **TTU Gastrointestinal Infections: Identification of Novel Inhibitors Targeting Colonisation and Virulence of Gastrointestinal Pathogens: Development of small molecular inhibitors against motility.**

■ Projektleiter: Josenhans, Christine Prof. Dr.; Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

### **TTU Gastrointestinal Infections: Clinical Phase I Trial for a New Vaccine Against Helicobacter pylori: Batch release and clinical monitoring: H. pylori molecular strain variations in target populations and vaccine recipients.**

■ Projektleiter: (Gerhard, Markus Prof. Dr., TU München), Suerbaum, Sebastian Prof. Dr.; Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

### **TTU Gastrointestinal Infections: Microbiota-Based Biomarkers and Interventions Against GI Infections: Interdependence of gut microbiota, risk factors and biomarkers in Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD).**

■ Projektleiter: Bachmann, Oliver PD Dr., Suerbaum, Sebastian Prof. Dr.; Betreuer: Bachmann, Oliver (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

### **TTU Gastrointestinal Infections: Microbiota-Based Biomarkers and Interventions Against GI Infections: The gastric microbiota and the risk of gastric cancer in H. pylori infected individuals.**

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian Prof. Dr.; Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

### **TTU Gastrointestinal Infections, Infrastructural Measure: Centre for gastrointestinal microbiome research (CEGIMIR).**

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian Prof. Dr.; Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

**TTU Infections of the Immunocompromised Host (IICH): Genetic Susceptibility and Biomarkers of Infection Control: Development of a national platform for diagnosing susceptibility to infections by immunological and genetic approaches.**

■ Projektleiter: Schmidt, Reinhold E. Prof. Dr.; Betreuer: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr.); Klinik für Immunologie und Rheumatologie

**TTU IICH, Antiviral Therapies: Inhibitors of herpesviral capsid or virus assembly and egress.**

■ Projektleiter: Schulz, Thomas F. Prof. Dr., Messerle, Martin Prof. Dr., Sodeik, Beate Prof. Dr.; Betreuer: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr.), Messerle, Martin (Prof. Dr.), Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Institut für Virologie

**TTU IICH, Antiviral Therapies: Targeting the activation of intracellular pathways involved in latent persistence and reactivation.**

■ Projektleiter: Schulz, Thomas F. Prof. Dr.; Betreuer: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr.), Institut für Virologie

**TTU IICH, Prevention and Immune Modulation: Generation of a VLP-based Epstein-Barr virus vaccine.**

■ Projektleiter: Falk, Christine Prof. Dr.; Betreuer: Falk, Christine (Prof. Dr.), IFB-Tx Transplantationsimmunologie

**TTU IICH: Prevention and Immune Modulation: MVA vector vaccine for delivery of cytomegalovirus pp65 and IE1 proteins.**

■ Projektleiter: Falk, Christine Prof. Dr.; Betreuer: Falk, Christine (Prof. Dr.), IFB-Tx Transplantationsimmunologie

**TTU IICH: Adoptive Immunotherapy: Identification of novel epitope-specific T cell populations correlating with disease control.**

■ Projektleiter: Messerle, Martin Prof. Dr., Mischak-Weissinger, Eva Prof. Dr.; Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Institut für Virologie; Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

**TTU IICH: Adoptive Immunotherapy: Generation of highly-purified cell products meeting GMP-requirements for upcoming ACT clinical trials.**

■ Projektleiter: Mischak-Weissinger, Eva Prof. Dr.; Betreuer: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

**TTU IICH: Infrastructural Measure: Establishment of a novel prospective and observational national transplantation cohort.**

■ Projektleiter: Schulz, Thomas F. Prof. Dr.; Betreuer: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation; Haller, Hermann (Prof. Dr.), Klinik für Nephrologie; Illig, Thomas (Prof. Dr.), Biobank; Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Welte, Tobias (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie;

**TTU Tuberculosis: Preclinical Test Station: Using In Vitro and In Vivo Models for Advancing Anti-TB Therapy: Optimizing in vitro stress tests for anti-TB compound testing./ In vitro and in vivo testing of available compounds.**

■ Projektleiter: Bange, Franz-Christoph Prof. Dr.; Betreuer: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr.), Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

**TTU Tuberculosis: Preclinical Test Station: Using In Vitro and In Vivo Models for Advancing Anti-TB Therapy: Stem cell therapy to enhance innate immunity.**

■ Projektleiter: Maus, Ulrich A. Prof. Dr.; Betreuer: Maus, Ulrich A. (Prof. Dr.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie

**TTU HIV: Innate and Adoptive Immune Responses in Elite Controllers and Acute Phase HIV Infections: Host determinants of innate anti HIV immunity.**

■ Projektleiter: Schmidt, Reinhold E. Prof. Dr.; Betreuer: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

**TTU HIV: Liver injury during long-term management of HIV infection.**

■ Projektleiter: Behrens, Georg Prof. Dr.; Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

**Translational Infrastructure (TI) DZIF Clinical Trial Unit, partner site Hannover**

■ Projektleiter: Welte, Tobias Prof. Dr.; Betreuer: Welte, Tobias (Prof. Dr.), Klinik für Pneumologie

### Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH)

- **Sprecher:** Prof. Dr. Tobias Welte
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Gesine Hansen,  
Prof. Dr. Dr. Axel Haverich,  
Prof. Dr. Norbert Krug
- **Administration Office:** Annegret Zurawski

Tel.: 0511 / 532-5192 • E-Mail: zurawski.annegret@mh-hannover.de • www.breath-hannover.de, www.dzl.de

### Forschungsprofil

Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) ist ein durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit 2011 im Rahmen der Initiierung der Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung gefördertes Großprojekt. BREATH (Biomedical Research in End-stage and Obstructive Lung Disease Hannover) ist einer der fünf Standorte des DZL. Der Standortdirektor und zugleich Direktor der Klinik für Pneumologie der Medizinischen Hochschule Hannover ist Professor Dr. Tobias Welte. Er bildet gemeinsam mit Professor Dr. Dr. Axel Haverich, Professorin Dr. Gesine Hansen sowie Professor Dr. Norbert Krug den Vorstand von BREATH.

Im Forschungsnetzwerk BREATH haben sich mehr als 60 Ärzte und Wissenschaftler der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (Fraunhofer ITEM), der Leibniz Universität Hannover (LUH) und des Kompetenznetzes CAPNETZ zusammengeschlossen. Eine enge Kooperation besteht außerdem mit dem Exzellenzcluster REBIRTH.

BREATH forscht auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen und verfolgt das Ziel, die Versorgungsstrukturen für Patienten zu optimieren. Hierzu zählt die Gewinnung neuer Erkenntnisse, die Entwicklung und der Ausbau bestehender Therapiemaßnahmen, die Eindämmung und Senkung der Mortalität im Bereich der Lungenerkrankungen und das generelle Ziel, die Lebensqualität der Patienten mit Lungenerkrankungen zu erhöhen.

Thematische Schwerpunkte der Forschung liegen bei den Erkrankungen im Endstadium, vor allem in den Bereichen Lungentransplantationen, Stammzelltherapie und den obstruktiven Lungenerkrankungen. BREATH charakterisiert durch die Anwendung von State-of-the-Art-Technologien Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen, um Therapieansätze und Präventionsstrategien zu etablieren sowie personalisierte Medizin für die Patienten zu entwickeln.

Im Bereich der Pneumologie sind die Forschungsfelder Infektiologie, allergische Erkrankungen, pulmonale Hypertonie und das Lungentransplantationsprogramm eingebunden. Die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Infektiologie beschäftigt sich mit Entzündungszellen im pulmonalen Bereich und proteolytischen Enzymen im Zusammenhang mit Infektionen.

Schwerpunkte des BREATH Partners Fraunhofer ITEM liegen auf den Themenfeldern Asthma & Allergie und COPD. In Kooperation mit Wissenschaftlern und Ärzten der MHH wird am Fraunhofer ITEM an der Pathophysiologie allergischer Erkrankungen geforscht. Hierfür wird der nach neuestem Standard ausgerüstete Pollenraum des Fraunhofer ITEM genutzt, in dem selektive Provokationen von Probanden vorgenommen werden können.

Die Leibniz Universität bringt bedeutendes Expertenwissen auf dem Gebiet der Versorgungsforschung und im Hinblick auf gesundheitsökonomische Themen in das Forschungsnetzwerk ein. Auf dem Gebiet der Bildung sind Wissen-

schaftler des LaserZentrums involviert.

Das deutschlandweite Forschungsnetzwerk CAPNETZ hat die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit ambulant erworbener Lungentzündung zum Ziel. In einer großangelegten epidemiologischen Studie werden Daten über Erreger und Erreger-Resistenzen sowie Informationen zur Diagnostik und Therapie von CAP-Patienten gesammelt. Im Jahr 2014 wurde eine Pilotstudie begonnen, die nun auch Kinder mit CAP in die Studie mit einschließen soll.

Krankheitsbilder im Fokus von DZL und BREATH:

- Asthma und Allergie
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
- Mukoviszidose (Zystische Fibrose)
- Lungentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden
- Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen
- Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)
- Lungenerkrankungen im Endstadium
- Lungenkrebs

Allen acht Krankheitsbildern liegen die folgenden Mechanismen zugrunde:



Abb.1:



Zusätzlich werden im DZL standortübergreifende Plattformen aufgebaut, hierzu zählen die

- Plattform Biobank mit dazugehörigem Datenmanagement
- Plattform Imaging
- Plattform Lungenpathologie
- DZL School

Mit einer Vielzahl von Veranstaltungen, Seminaren, Symposien und Workshops bietet das Forschungsnetzwerk BREATH seinen Mitgliedern und Nutzern sowie generell Interessierten ein Forum für Gespräche, Wissenstransfer und -erwerb sowie zur Vernetzung untereinander:

Im Mai 2014 richteten BREATH und das Exzellenzcluster REBIRTH gemeinsam das 3. Internationale DZL Symposium im Schloss Herrenhausen aus. Im Fokus des Symposiums „Lung Regeneration and Beyond: BREATH meets REBIRTH“ standen dabei unter anderem Themen wie Transplantation, künstliche Organe, Tissue Engineering, regenerative Therapien und Stammzellforschung. Beide Forschungsverbände profitieren von Synergien in ihren Forschungsschwerpunkten und den engen Kooperationen der beteiligten Wissenschaftler.

Zudem fand in 2014 monatlich die Vorlesungsreihe „Pneumology for Lung Researchers“ statt, die sich an BREATH Doktoranden und PhD Studierende sowie alle am Fach Pneumologie Interessierte richtete.

Alle zwei Monate stellten BREATH Wissenschaftler und Mediziner beim DZL-Kolloquium ihre aktuellen Forschungsergebnisse vor und diskutieren gemeinsam über Kooperationsmöglichkeiten.

## Weitere Forschungsprojekte

### **Asthma & Allergie - Deutsche Kollaborative Asthmakohorte**

■ Projektleiter: Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med), Brinkmann, F. (Dr. med.), Schwerk, N. (Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

### **Asthma & Allergie - Translationale Modelle der Asthmaphänotypisierung**

■ Projektleiter: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Meyer-Bahlburg, A. (PD Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Meyer-Bahlburg, A. (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

### **Asthma & Allergie - Zelluläre Mechanismen**

■ Projektleiter: Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Hennig, Ch. (Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

### **Asthma & Allergie - Genetik, Epigenetik, Mikrobiome**

■ Projektleiter: Kabesch, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Kabesch, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

### **Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Biomarker und Phänotypen**

■ Projektleiter: Hohlfeld, J. (Prof. Dr. med.), Wacker F. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hohlfeld, J. (Prof. Dr. med.), Holz, O. (Dr. rer. nat.), Fraunhofer ITEM, Wacker F. (Prof. Dr. med.), Vogel-Claussen, J. (PD Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, MHH

### **Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Versorgungsforschung „BeoNet“**

■ Projektleiter: Lingner, H. (Dr. med.), Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Lingner, H. (Dr. med.), Welte, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH, Graf von der Schulenburg, J.-M. (Prof. Dr.), Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover

### **Zystische Fibrose - Grundlagen-, Translationale und klinische CF-Forschung**

■ Projektleiter: Tümmler, B. (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Betreuer: Tümmler, B. (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Stanke, F. (PD Dr. rer. nat.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

### **Zystische Fibrose - Clinical Trial: Randomized, double-blind, controlled pilot study on safety of**

■ hypertonic saline as preventive Inhalation therapy in newborn patients with cystic fibrosis

■ Projektleiter: Tümmler, B. (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Betreuer: Tümmler, B. (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH

### **Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - Grundlagenforschung und Präventive**

■ Strategien

■ Projektleiter: Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie, MHH

### **Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - CAPNETZ Stiftung**

■ Projektleiter: Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Barten, G., Geschäftsführung CAPNETZ Stiftung, Hannover

### **Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen - Strategische Initiativen, Auslösende Mechanismen und**

■ Zelluläre Plastizität

■ Projektleiter: Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie, MHH

### **Pulmonale Hypertonie - Translationale Forschung**

■ Projektleiter: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Hoepfer, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), Hoepfer, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

### **Pulmonale Hypertonie - Stammzellforschung**

■ Projektleiter: Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, R. (Dr. rer. nat.); Betreuer: Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, R. (Dr. rer. nat.), Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO)

### **Pulmonale Hypertonie - Biomarker**

■ Projektleiter: Hoepfer, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hoepfer, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

### **Lungenerkrankungen im Endstadium - Transplantation**

■ Projektleiter: Gottlieb, J. (PD Dr. med.), Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.), Warnecke, G. (PD Dr. med.); Betreuer: Gottlieb, J. (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.), Abteilung für Experimentelle Pneumologie, MHH; Warnecke, G. (PD Dr. med.), Sommer, W. (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH

### **Lungenerkrankungen im Endstadium - Clinical Trial: Auswirkungen von denovo spenderspezifischen Antikörpern auf die Überlebensrate von Patienten nach Lungentransplantation**

■ Projektleiter: Gottlieb, J. (PD Dr. med.); Betreuer: Gottlieb, J. (PD Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

### **Lungenerkrankungen im Endstadium - Extracorporeale Membranoxygenierung**

■ Projektleiter: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Korossis, S. (Dr.), Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Korossis, S. (Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH; Hoeper, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

### **Lungenerkrankungen im Endstadium - Stammzellforschung**

■ Projektleiter: Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, R. (Dr. rer. nat.); Betreuer: Martin, U. (Prof. Dr. rer. nat.), Olmer, R. (Dr. rer. nat.), Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO)

### **Lungenerkrankungen im Endstadium - Ex vivo Lungenperfusion**

■ Projektleiter: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Wiegmann, B. (Dr. med.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Wiegmann, B. (Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH

### **Lungenerkrankungen im Endstadium - Optische Kohärenztomographie**

■ Projektleiter: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH; Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V. (LZH), Leibniz Universität Hannover

### **Lungenerkrankungen im Endstadium - Versorgungsforschung „BeoNet“**

■ Projektleiter: Lingner, H. (Dr. med.), Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Lingner, H. (Dr. med.), Welte, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH; Graf von der Schulenburg, J.-M. (Prof. Dr.), Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover

### **Plattform Biobank mit dazugehörigem Data Management**

■ Projektleiter: Ilig, Th. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Ilig, Th. (Prof. Dr. rer. nat.), Klopp, N. (Dr. rer. nat.), Hannover Unified Biobank, MHH; Fuge, J., Datenmanager BREATH

### **Plattform Imaging**

■ Projektleiter: Ochs, M. (Prof. Dr. med.), Wacker, F. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Ochs, M. (Prof. Dr. med.), Mühlfeld, Ch. (Prof. Dr. med.), Knudsen, L. (Prof. Dr. med.), Institut für Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH; Wacker, F. (Prof. Dr. med.), Vogel-Claussen, J. (PD Dr. med.), Shin, H.-o. (Prof. Dr. med.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, MHH

### **Plattform Pathologie**

■ Projektleiter: Kreipe, H.-H. (Prof. Dr. med.), Jonigk, D. (PD Dr. med.); Betreuer: Kreipe, H.-H. (Prof. Dr. med.), Jonigk, D. (PD Dr. med.), Institut für Pathologie, MHH

### **Deutsch- französische Lungenschule - Einfluss von alpha1-Antitrypsin auf Veränderungen des mikrovaskulären Endothels bei der Ausprägung von chronisch entzündlichen pulmonalen Erkrankungen**

■ Projektleiter: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.); Betreuer: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.), Wrenger, S. (Dr. rer. nat.), Klinik für Pneumologie, MHH

## IRTG 1273:

### Strategien menschlicher Krankheitserreger zur Etablierung akuter und chronischer Infektionen

#### ■ Sprecher: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Tel.: 0511/532-6769 • E-Mail: [suerbaum.sebastian@mh-hannover.de](mailto:suerbaum.sebastian@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/4587.html](http://www.mh-hannover.de/4587.html)

- Keywords: infection, acute, chronic, bacteria, viruses, immune system, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia*, Hepatitis, HCV, KHSV, CMV, Salmonella

#### Forschungsprofil

Das IRTG 1273 wird seit September 2006 durch die DFG finanziert. Die für die Laufzeit von 2006 bis 2010 zur Verfügung gestellten Mittel betragen 2,2 Mio. EUR. Nach einer erfolgreichen Begutachtung im September 2010 wurde eine Verlängerung für weitere 4,5 Jahre ab März 2011 durch die DFG genehmigt. Die Finanzierung umfasst die Stipendien, eine Koordinatorin auf Teilzeitbasis, Verbrauchsmittel und Mittel für Marketing, Reisen, Einladungen von Gastwissenschaftlern etc. Von der zweiten Gruppe hatten bis Ende 2014 12 Graduierte ihre Promotion abgeschlossen. Im Rahmen des dritten Durchgangs des Programms haben im Jahr 2014 15 Doktoranden (11 Frauen und 4 Männer, 12 Deutsche, 3 Inderinnen, 1 Albaner, 1 Italiener) als Vollmitglieder sowie zwei assoziierte Mitglieder (2 Frauen, 1 Deutsche, 1 Inderin) teilgenommen. Ferner werden zwei Ambassador-Stipendien für Graduierte am Karolinska-Institut in Stockholm durch die Medizinische Hochschule Hannover und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung finanziert. Außerdem werden 9 schwedische Graduierte, die Mitglieder des IRTG 1273 sind, durch Mittel des Karolinska-Instituts finanziert. Im August/September 2014 fand eine Summer School in Timmendorfer Strand mit den Graduierten der dritten Generation sowie den Projektleitern statt.

#### Weitere Forschungsprojekte

##### Forschungsprojekte Jahrgang 2009

###### Characterization of mechanisms mediating energy taxis of *Helicobacter species*

- Projektleiter: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Behrens, Wiebke (w, M. Sc. Biomedizin, Deutschland)

###### Impact of environmental and bacterial signals on the establishment and recalcitrance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms

- Projektleiter: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Blanka, Andrea (w, Dipl.-Chem., Deutschland)

###### Chlamydial virulence factors related to the complement system and culture conditions

- Projektleiter: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Dutow, Pavel (m, Dipl.-Biol., 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.); Stipendiat: Gupta, Saumya (w, M. Sc. Biomedical Sciences, Indien)

###### Mechanisms generating allelic diversity during chronic infection

- Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Krebs, Juliane (w, Dipl.-Humanbiol., Deutschland)

**Spatiotemporal dynamics of acute and chronic Salmonella infection in mice**

■ Projektleiter: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Lim, Chee Han (m, M. Sc. Immunology, Malaysia)

**Forschungsprojekte Jahrgang 2010**

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

■ Projektleiter: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Lunemann, Sebastian (m, Dipl.-Biol., Germany)

**Forschungsprojekte Jahrgang 2011**

**Postnatal maturation dynamics of the enteric mucosal immune system**

■ Projektleiter: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Torow, Natalia (w, Dipl.-Biochem., Deutschland)

**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)

**Identification of immune modulators acting on NK and NKT cells which affect hepatocytes infection by the HCV virus**

■ Projektleiter: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med., PhD.); Stipendiat: Trittel, Stephanie (w, Dipl.-Chem., Deutschland)

**Determinants of host specificity of Campylobacter species in colonisation and disease**

■ Projektleiter: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Gripp, Eugenia (w, Dipl.-Biol., Deutschland)

**Forschungsprojekte Jahrgang 2012**

**Interferon mediated intestinal epithelial gene expression under homeostatic and inducible conditions**

■ Projektleiter: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Ashtalakshmi Selvakumar, Tharini (w, M. Sc. Integrated Immunology, Indien)

**The role of central carbon metabolism and cell wall metabolism of Salmonella Typhimurium and Mycobacterium tuberculosis in the pathogens' response against host derived stress**

■ Projektleiter: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Billig, Sandra (w, M. Sc. Cell Biology, Deutschland)

**Defense against Chlamydia: the role of complement and T cell responses AND Functional studies of virulence genes in Chlamydia**

■ Projektleiter: Klos, Andreas (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Bothe, Miriam (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

**Properties and functions of RL11 proteins in cytomegalovirus infection**

■ Projektleiter: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Elbasani, Endrit (m, M. Sc. Medical Sciences, Albanien)

**Effects of type I interferons on NK cells: Implications for hepatitis virus infections**

■ Projektleiter: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Hengst, Julia (w, M. Sc. Molecular Medicine, Deutschland)

**Identification of fitness determinants in Pseudomonas aeruginosa infection via insertion sequencing**

■ Projektleiter: Häußler, Susanne (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Lorenz, Anne (w, M. Sc. Animal Biology and Biomedical Sciences, Deutschland)

**The crosstalk between KSHV associated nuclear antigen (LANA) and the host DNA double-strands breaks (DSBs) repair proteins**

■ Projektleiter: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Mariggiò, Giuseppe (m, graduated pharmacist, Italien)

**Viral and cellular factors modulating innate HCV immune control**

■ Projektleiter: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Pfänder, Stephanie (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

**Infection triggered adaptations of the intestinal IgA repertoire**

■ Projektleiter: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Thomsen, Irene (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

**Dissecting innate immune players and their interaction with virus infected cells to improve vaccine design**

■ Projektleiter: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med., PhD.); Stipendiat: Vashist, Neha (w, M. Sc. Integrated Immunology, Indien)

**Analysis of type II interferon responses in anti-viral defense**

■ Projektleiter: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Borst, Katharina (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

**Epithelial cell factors influencing the lethal synergism between influenza A virus and Streptococcus pneumoniae**

■ Projektleiter: Bruder, Dunja (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Sharma, Niharika (w, M. Sc. Immunology, Indien)

**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)

**Forschungsprojekte Jahrgang 2013**

**Molecular mechanisms of NK cell cytotoxicity: Analysis of activated receptor signaling**

■ Projektleiter: Jänsch, Lothar (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Voigt, Jenny (w, Dipl.-Ing. und M. Sc. Biotechnology, Deutschland)

**Forschungsprojekte Jahrgang 2014**

**Developing novel inhibitory approaches against colonization and virulence factors of pathogenic epsilonproteobacteria (Campylobacter spp., Helicobacter pylori), and addressing novel factors of host interaction of H. pylori**

■ Projektleiter: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Pscheniza, Dimitri (m, M. Sc. Biochemistry, Deutschland)

**Novel approaches to control mycobacterial infection**

■ Projektleiter: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Stüve, Philipp (m, M. Sc. Biology, Deutschland)

**Mechanisms of host adaptation during chronic infection with Helicobacter pylori**

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Latoscha, Andreas (m, M. Sc. Molecular Life Sciences, Deutschland)

## Lasermikroskopie

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

■ **Ansprechpartner:** Dr. Rudolf Bauerfeind

Tel.: 0511/532-3914 • E-Mail: [konfokal@mh-hannover.de](mailto:konfokal@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/lasermicroscopy.html](http://www.mh-hannover.de/lasermicroscopy.html)

### Forschungsprofil

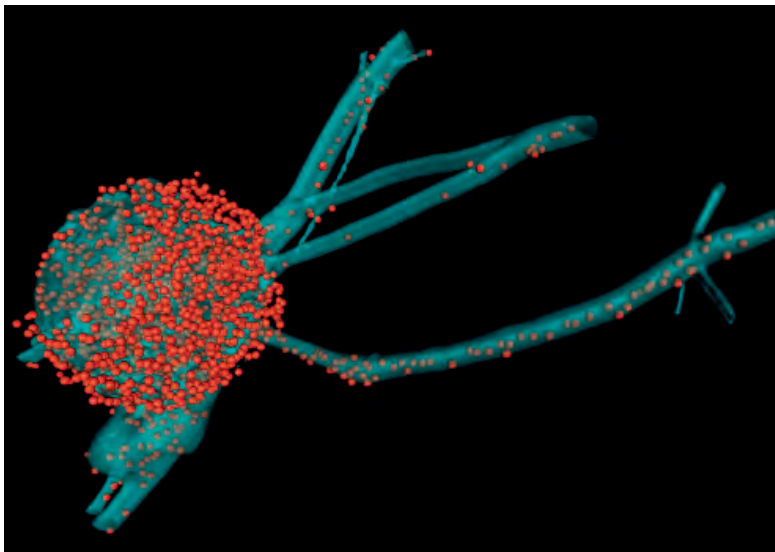
Die Zentrale Forschungseinrichtung für Lasermikroskopie stellt Wissenschaftlern der MHH und externer Einrichtungen insgesamt acht Mikroskopsysteme zur Verfügung, die ein breites Spektrum lichtmikroskopischer Methoden abdecken von der konfokalen und Multiphotonen-Mikroskopie bis zu Roboter-gestützter automatisierter Epifluoreszenzmikroskopie. Zusätzlich sind die meisten Mikroskope für die Beobachtung lebender Zellen, Gewebe oder Organismen ausgestattet.

2014 wurde ein Spinning-Disk-Mikroskop angeschafft, mit dem besonders schnelle Aufnahmen in drei Dimensionen möglich sind. Dieses Mikroskop ist zusätzlich ausgestattet mit der STORM-Technik, einem Verfahren der „super resolution microscopy“, das die Detailauflösung verglichen mit herkömmlicher Fluoreszenzmikroskopie um das Zehnfache steigert.

Zur Einrichtung gehören auch ein Zellkulturlabor und Computerarbeitsplätze für die Datenanalyse. Alle Räume der Einrichtung sind für S2-Arbeiten zugelassen.

Die Labore und Geräte können Forscher nach Einweisung selbstständig nutzen. Die Zentrale Einrichtung bietet auch Kurse für die Probenaufbereitung oder die Datenanalyse an.

Im Jahr 2014 haben 55 Arbeitsgruppen die Einrichtung genutzt.



**Abb. 1:** Dieses Bild wurde mit konfokaler Laserscanningmikroskopie in der Zentralen Forschungseinrichtung für Lasermikroskopie aufgenommen und zeigt eine sensorische Nervenzelle (blau gefärbt), die mit Herpes-Simplex-Viren (rot) infiziert wurde. Anna Buch und Beate Sodeik, Institut für Virologie.

**Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Lasermikroskopie:**

- Anderson, F., Savulescu, A.F., Rudolph, K., Schipke, J., Cohen, I., Ibricic, I., et al (2014) Targeting of viral capsids to nuclear pores in a cell-free reconstitution system. *Traffic* 15: 1266-1281.
- Braune, E.B., Schuster-Gossler, K., Lyszkiewicz, M., Serth, K., Preusse, K., Madlung, J., et al (2014) S/T phosphorylation of DLL1 is required for full ligand activity in vitro but dispensable for DLL1 function in vivo during embryonic patterning and marginal zone B cell development. *Mol Cell Biol* 34: 1221-1233.
- Buddaseth, S., Gottmann, W., Blasczyk, R. and Huyton, T. (2014) Overexpression of the pp32r1 (ANP32C) oncogene or its functional mutant pp32r1Y140H confers enhanced resistance to FTY720 (Fingolimod). *Cancer Biol Ther* 15: 289-296.
- Dannhauser, P.N., Platen, M., Boning, H., Ungewickell, H., Schaap, I.A. and Ungewickell, E.J. (2015) Effect of Clathrin Light Chains on the Stiffness of Clathrin Lattices and Membrane Budding. *Traffic*: [Epub ahead of print].
- Devadas, D., Koithan, T., Diestel, R., Prank, U., Sodeik, B. and Dohner, K. (2014) Herpes simplex virus internalization into epithelial cells requires Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers and p21-activated kinases but neither clathrin- nor caveolin-mediated endocytosis. *J Virol* 88: 13378-13395.
- Eberhard, J., Loewen, H., Kruger, A., Donner, S., Stumpp, N., Patzlaff, M., et al (2014) Non-invasive in vivo imaging by confocal laser scanning microscopy of gingival tissues following natural plaque deposition. *J Clin Periodontol* 41: 321-326.
- Elbasani, E., Gabaev, I., Steinbruck, L., Messerle, M. and Borst, E.M. (2014) Analysis of essential viral gene functions after highly efficient adenofection of cells with cloned human cytomegalovirus genomes. *Viruses* 6: 354-370.
- Gabaev, I., Elbasani, E., Ameres, S., Steinbruck, L., Stanton, R., Doring, M., et al (2014) Expression of the human cytomegalovirus UL11 glycoprotein in viral infection and evaluation of its effect on virus-specific CD8 T cells. *J Virol* 88: 14326-14339.
- Hensel, N., Stockbrugger, I., Rademacher, S., Broughton, N., Brinkmann, H., Grothe, C. and Claus, P. (2014) Bilateral crosstalk of rho- and extracellular-signal-regulated-kinase (ERK) pathways is confined to an unidirectional mode in spinal muscular atrophy (SMA). *Cell Signal* 26: 540-548.
- Janssen, S., Gudi, V., Prajeeth, C.K., Singh, V., Stahl, K., Heckers, S., et al (2014) A pivotal role of nonmuscle myosin II during microglial activation. *Exp Neurol* 261: 666-676.
- Kalbasi Anaraki, P., Patecki, M., Tkachuk, S., Kiyani, Y., Haller, H. and Dumler, I. (2015) Urokinase Receptor Mediates Osteoclastogenesis via M-CSF Release from Osteoblasts and the c-Fms/PI3K/Akt/NF-kappaB Pathway in Osteoclasts. *J Bone Miner Res* 30: 379-388.
- Kalbasi Anaraki, P., Patecki, M., Larmann, J., Tkachuk, S., Jurk, K., Haller, H., et al (2014) Urokinase receptor mediates osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and vascular calcification via the complement C5a receptor. *Stem Cells Dev* 23: 352-362.
- Kapopara, P.R., von Felden, J., Soehnlein, O., Wang, Y., Napp, L.C., Sonnenschein, K., et al (2014) Deficiency of MAPK-activated protein kinase 2 (MK2) prevents adverse remodelling and promotes endothelial healing after arterial injury. *Thromb Haemost* 112: 1264-1276.
- Kelly, B.J., Bauerfeind, R., Binz, A., Sodeik, B., Laimbacher, A.S., Fraefel, C. and Diefenbach, R.J. (2014) The interaction of the HSV-1 tegument proteins pUL36 and pUL37 is essential for secondary envelopment during viral egress. *Virology* 454-455: 67-77.
- Kiyani, Y., Tkachuk, S., Hilfiker-Kleiner, D., Haller, H., Fuhrman, B. and Dumler, I. (2014) oxLDL induces inflammatory responses in vascular smooth muscle cells via urokinase receptor association with CD36 and TLR4. *J Mol Cell Cardiol* 66: 72-82.
- Korf-Klingebiel, M., Reboll, M.R., Klede, S., Brod, T., Pich, A., Polten, F., et al (2015) Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction. *Nat Med* 21: 140-149.
- Linkner, J., Witte, G., Zhao, H., Junemann, A., Nordholz, B., Runge-Wollmann, P., et al (2014) The inverse BAR domain protein IBARa drives membrane remodeling to control osmoregulation, phagocytosis and cytokinesis. *J Cell Sci* 127: 1279-1292.
- May, M., Schelle, I., Brakebusch, C., Rottner, K. and Genth, H. (2014) Rac1-dependent recruitment of PAK2 to G2 phase centrosomes and their roles in the regulation of mitotic entry. *Cell Cycle* 13: 2211-2221.
- Menon, M.B., Sawada, A., Chaturvedi, A., Mishra, P., Schuster-Gossler, K., Galla, M., et al (2014) Genetic deletion of SEPT7 reveals a cell type-specific role of septins in microtubule destabilization for the completion of cytokinesis. *PLoS Genet* 10: e1004558.
- Muller, J., Rana, N.A., Serth, K., Kakuda, S., Haltiwanger, R.S. and Gossler, A. (2014) O-fucosylation of the notch ligand mDLL1 by POFUT1 is dispensable for ligand function. *PLoS One* 9: e88571.
- Narayanaswamy, P.B., Hodjat, M., Haller, H., Dumler, I. and Kiyani, Y. (2014) Loss of urokinase receptor sensitizes cells to DNA damage and delays DNA repair. *PLoS One* 9: e101529.
- Rohrbeck, A., von Elsner, L., Hagemann, S. and Just, I. (2015) Uptake of Clostridium botulinum C3 Exoenzyme into Intact HT22 and J774A.1 Cells. *Toxins (Basel)* 7: 380-395.
- Rohrbeck, A., Schroder, A., Hagemann, S., Pich, A., Holtje, M., Ahnert-Hilger, G. and Just, I. (2014) Vimentin mediates uptake of C3 exoenzyme. *PLoS One* 9: e101071.
- Schipke, J., Banmann, E., Nikam, S., Voswinckel, R., Kohlstedt, K., Loot, A.E., et al (2014) The number of cardiac myocytes in the hypertrophic and hypotrophic left ventricle of the obese and calorie-restricted mouse heart. *J Anat* 225: 539-547.



Tossidou, I., Himmelseher, E., Teng, B., Haller, H. and Schiffer, M. (2014) SUMOylation determines turnover and localization of nephrin at the plasma membrane. *Kidney Int* 86: 1161-1173.

Ulvmar, M.H., Werth, K., Braun, A., Kelay, P., Hub, E., Eller, K., et al (2014) The atypical chemokine receptor CCRL1 shapes functional CCL21 gradients in lymph nodes. *Nat Immunol* 15: 623-630.

Winterhoff, M., Junemann, A., Nordholz, B., Linkner, J., Schleicher, M. and Faix, J. (2014) The Diaphanous-related formin dDia1 is required for highly directional phototaxis and formation of properly sized fruiting bodies in *Dictyostelium*. *Eur J Cell Biol* 93: 212-224.

Wohlan, K., Goy, S., Olling, A., Srivaratharajan, S., Tatge, H., Genth, H. and Gerhard, R. (2014) Pyknotic cell death induced by *Clostridium difficile* TcdB: chromatin condensation and nuclear blister are induced independently of the glucosyltransferase activity. *Cell Microbiol* 16: 1678-1692.

Wrzeszcz, A., Steffens, M., Balster, S., Warnecke, A., Dittrich, B., Lenarz, T. and Reuter, G. (2015) Hydrogel coated and dexamethasone releasing cochlear implants: quantification of fibrosis in guinea pigs and evaluation of insertion forces in a human cochlea model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 103: 169-178.

Xiao, F., Yu, Q., Li, J., Johansson, M.E., Singh, A.K., Xia, W., et al (2014) Slc26a3 deficiency is associated with loss of colonic HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion, absence of a firm mucus layer and barrier impairment in mice. *Acta Physiol (Oxf)* 211: 161-175.

Yeruva, S., Chodiseti, G., Luo, M., Chen, M., Cinar, A., Ludolph, L., et al (2014) Evidence for a causal link between adaptor protein PDZK1 downregulation and Na/H exchanger NHE3 dysfunction in human and murine colitis. *Pflugers Arch.*: [Epub ahead of print].

## Proteomics

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Andreas Pich

■ **Ansprechpartner:** Prof. Dr. Andreas Pich

Tel.: 0511/532-2808 • E-Mail: [pich.andreas@mh-hannover.de](mailto:pich.andreas@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/3197.html](http://www.mh-hannover.de/3197.html)

■ Keywords: Proteinanalytik, Proteomics, Massenspektrometrie, shot-gun Proteomics, targeted Proteomics, SILAC iTRAQ, MALDI-Imaging

## Forschungsprofil

### ZFA - Proteomics

Die ZFA - Proteomics ist ein zentrales Service-Labor, das allen Arbeitsgruppen der MHH zur Verfügung steht. Modernste MALDI- (ABI5800) und ESI- (QTRAP, LTQ-Orbitrap-Velos) Massenspektrometer werden vorgehalten, die in Hinblick auf Schnelligkeit, Empfindlichkeit und Massengenauigkeit extrem leistungsfähig sind und sich exzellent für die Protein- und Proteomanalytik eignen. Hochdruckfähige HPLC- und CE-Systeme werden zur Probenvorbereitung verwendet. Die Methoden der massenspektrometrischen Analytik sind im Labor etabliert und folgende Anwendungen können übernommen werden:

### Proteinanalyse

Identifizierung von bekannten und unbekannt Proteinen (Sequenzierung)  
Nachweis posttranslatinaler Modifikationen

### Proteomics

Proteomanalysen (> 5000 Proteingruppen einer Zelllinie sind darstellbar)  
Quantitative Proteomics (SILAC-, TMT-, iTRAQ-Methodik)

### targeted Proteomics

Bekannte Proteine und ihre PTMs lassen sich mit selected reaction monitoring-Messungen quantifizieren

### Profiling Analysen

Darstellung und Vergleich von Proteinprofilen zur Biomarker-Identifizierung

## Analyse von Glykanen und Glykolipiden

### Analyse und Quantifizierung niedermolekularer Substanzen

Im Jahr 2014 wurden insgesamt 105 Projekte gemeinsam mit anderen Arbeitsgruppen bearbeitet für die über 3800 MS-Messungen und LC-MS-Läufe durchgeführt wurden. Neben Identifizierungen von Proteinen, die am häufigsten vorgenommen wurden, konnten posttranslationale Modifikationen, wie Phosphorylierungen und Sumoylierungen nachgewiesen werden. In vielen Projekten wurden umfangreiche Proteom-Analysen, teilweise mit der SILAC-Technik, durchgeführt.

### Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Proteomics:

- (1) Goy S, Olling A, Neumann D, Pich A, Gerhard R. (2014) Human neutrophils are activated by a peptide fragment of *Clostridium difficile* Toxin B presumably via formyl peptide receptor". *Cell Microbiol.* Dec 21. doi: 10.1111/cmi.12410.
- (2) Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Noyan F, Sievers M, Dywicki J, Schlue J, Falk CS, Lundgren BA, Scott HS, Pich A, Anderson MS, Manns MP, Jaeckel E (2014) Autoimmune hepatitis in a murine APS-1 model is directed against multiple autoantigens". *Hepatology* Dec 5. doi: 10.1002/hep.27639.
- (3) Wagner S, Maibaum D, Pich A, Nolte I, Escobar HM (2014) Verification of a Canine PSMA (FolH1) Antibody. *Anticancer Research Journal* 35, 145-148.
- (4) Saul VV; Niedenthal R; Pich A; Weber F, Lienhard Schmitz M (2014) SUMO modification of TBK1 at the adaptor-binding C-terminal coiled-coil domain contributes to its antiviral activity. *Biochim Biophys Acta.* 1853, 136-143.
- (5) Rohrbeck A, Schröder A, Hagemann S, Pich A, Höltje M, Ahnert-Hilger G, Just I. (2014) Vimentin mediates uptake of C3 exoenzyme. *PLoS One.* Jun 26;9(6):e101071. doi: 10.1371/journal.pone.0101071. eCollection 2014
- (6) Chatterji B, Dickhut C, Mielke S, Krüger J, Just I, Glage S, Meier M, Wedekind D, Pich A (2014) MALDI imaging mass spectrometry to investigate endogenous peptides in an animal model of Usher's disease. . *Proteomics* 14, 1674-1687
- (7) Jochim N, Gerhard R, Just I, and Pich A (2014) Time-resolved cellular effects induced by TcdA from *Clostridium difficile*. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 28, 1089-1100
- (8) Konze SA, van Diepen L, Schröder A, Ruth Olmer, Möller H, Pich A, Weissmann R, Kuss AW, Zweigerdt R, and Buettner FFR (2014) Cleavage of E-cadherin and  $\beta$ -catenin by calpain affects Wnt signaling and spheroid formation in suspension cultures of human pluripotent stem cells. *Mol Cell Proteomics.* 13, 990-1007

## Zellsortierung

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Reinhold Förster

■ **Ansprechpartner:** Dr. Matthias Ballmaier

Tel.: 0511 / 532-6731,9588 • E-Mail: [sorter-lab@mh-hannover.de](mailto:sorter-lab@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/sorter-lab.html](http://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 2014 wurden ca. 2500 Zellsortierungen für über 100 verschiedene Arbeitsgruppen der MHH durchgeführt. Mit insgesamt 5160 Sortierstunden wurde die gute Auslastung der Vorjahre noch leicht übertroffen.

### Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der zentralen Forschungseinrichtung Zellsortierung:

Ackermann M, Lachmann N, Hartung S, Eggenschwiler R, Pfaff N, Happel C, Mucci A, Göhring G, Niemann H, Hansen G, Schambach A, Cantz T, Zweigerdt R, Moritz T (2014) Promoter and lineage independent anti-silencing activity of the A2 ubiquitous chromatin opening element for optimized human pluripotent stem cell-based gene therapy. *Biomaterials*. 35:1531-42

Arnold-Schrauf C, Dudek M, Dielmann A, Pace L, Swallow M, Kruse F, Kühl AA, Holzmann B, Berod L, Sparwasser T (2014) Dendritic cells coordinate innate immunity via MyD88 signaling to control *Listeria monocytogenes* infection. *Cell Rep* 6:698-708

Berod L, Friedrich C, Nandan A, Freitag J, Hagemann S, Harmrolfs K, Sandouk A, Hesse C, Castro CN, Bähre H, Tschirner SK, Gorinski N, Gohmert M, Mayer CT, Huehn J, Ponimaskin E, Abraham WR, Müller R, Lochner M, Sparwasser T (2014) De novo fatty acid

synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells. *Nat Med* 20:1327-33

Bhatnagar N, Ahmad F, Hong HS, Eberhard J, Lu IN, Ballmaier M, Schmidt RE, Jacobs R, Meyer-Olson D (2014) Fc $\gamma$ RIII (CD16)-mediated ADCC by NK cells is regulated by monocytes and Fc $\gamma$ RII (CD32). *Eur J Immunol*. 44:3368-79

Brinkhoff B, Ostroumov D, Heemcke J, Woller N, Gürlevik E, Manns MP, Longerich T, Zender L, Harty JT, Kubicka S, Kühnel F, Wirth TC (2014) Microsphere priming facilitates induction of potent therapeutic T-cell immune responses against autochthonous liver cancers. *Eur J Immunol*. 44:1213-24.

Buettner M, Dittrich-Breiholz O, Falk CS, Lochner M, Smoczek A, Menzel F, Bornemann M, Bode U (2014) Stromal cells as trend-

- setters for cells migrating into the lymph node. *Mucosal Immunol.* doi: 10.1038/mi.2014.97. [Epub ahead of print]
- Chatterjee D, Tufa DM, Baehre H, Hass R, Schmidt RE, Jacobs R (2014) Natural killer cells acquire CD73 expression upon exposure to mesenchymal stem cells. *Blood* 123:594-5.
- Chatterjee D, Marquardt N, Tufa D, Beauclair G, Low H, Hatlapatka T, Hass R, Kasper C, von Kaisenberg C, Schmidt R, Jacobs R (2014) Role of gamma-secretase in human umbilical-cord derived mesenchymal stem cell mediated suppression of NK cell cytotoxicity. *Cell Commun Signal.* 12:63
- Chatterjee D, Marquardt N, Tufa DM, Hatlapatka T, Hass R, Kasper C, von Kaisenberg C, Schmidt RE, Jacobs R (2014) Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Utilize Activin-A to Suppress Interferon- $\gamma$  Production by Natural Killer Cells. *Front Immunol.* 5:662.
- Coci EG, Thau-Habermann N, Maetzig T, Li Z, Klein C, Petri S, Schambach A (2014) Assessment of hematopoietic and neurologic pathophysiology of HCLS1-associated protein X-1 deficiency in a Hax1-knockout mouse model. *Exp Hematol.* Oct 28. pii: S0301-472X(14)00716-4. [Epub ahead of print]
- Emmrich S, Katsman-Kuipers JE, Henke K, Khatib ME, Jammal R, Engeland F, Dasci F, Zwaan CM, den Boer ML, Verboon L, Stary J, Baruchel A, de Haas V, Danen-van Oorschot AA, Fornerod M, Pieters R, Reinhardt D, Klusmann JH, van den Heuvel-Eibrink MM (2014) miR-9 is a tumor suppressor in pediatric AML with t(8;21). *Leukemia.* 28:1022-32
- Emmrich S, Rasche M, Schöning J, Reimer C, Keihani S, Maroz A, Xie Y, Li Z, Schambach A, Reinhardt D, Klusmann JH (2014) miR-99a/100~125b tricistrons regulate hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis by shifting the balance between TGF $\beta$  and Wnt signaling. *Genes Dev* 28:858-74
- Emmrich S, Streltsov A, Schmidt F, Thangapandi VR, Reinhardt D, Klusmann JH (2014) LincRNAs MONC and MIR100HG act as oncogenes in acute megakaryoblastic leukemia. *Mol Cancer* 13:171
- Gabaev I, Elbasani E, Ameres S, Steinbrück L, Stanton R, Döring M, Lenac Rovis T, Kalinke U, Jonjic S, Moosmann A, Messerle M (2014) Expression of the human cytomegalovirus UL11 glycoprotein in viral infection and evaluation of its effect on virus-specific CD8 T cells. *J Virol* 88:14326-39.
- Gras C, Eiz-Vesper B, Jaimes Y, Immenschuh S, Jacobs R, Witte T, Blasczyk R, Figueiredo C (2014) Secreted semaphorin 5A activates immune effector cells and is a biomarker for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 66:1461-71.
- Gupta K, Kuznetsova I, Klimenkova O, Klimiankou M, Meyer J, Moore MA, Zeidler C, Welte K, Skokowa J (2014) Bortezomib induces granulocytic differentiation of CD34+ cells from congenital neutropenia patients by reversing hyperactivate-STAT5a-dependent downregulation of LEF-1. *Blood* 123:2550-61
- Happle C, Lachmann N, Škuljec J, Wetzke M, Ackermann M, Brenning S, Mucci A, Jirmo AC, Groos S, Mirenska A, Hennig C, Rodt T, Bankstahl JP, Schwerk N, Moritz T, Hansen G (2014) Pulmonary transplantation of macrophage progenitors as effective and long-lasting therapy for hereditary pulmonary alveolar proteinosis. *Sci Transl Med.* 6:250ra113.
- Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Noyan F, Sievers M, Dywicki J, Schlue J, Falk CS, Lundgren BA, Scott HS, Pich A, Anderson MS, Manns MP, Jaeckel E (2014) Autoimmune hepatitis in a murine APS-1 model is directed against multiple autoantigens. *Hepatology.* doi: 10.1002/hep.27639. [Epub ahead of print]
- Kuehle J, Turan S, Cantz T, Hoffmann D, Suerth JD, Maetzig T, Zychlinski D, Klein C, Steinemann D, Baum C, Bode J, Schambach A (2014) Modified lentiviral LTRs allow Flp recombinase-mediated cassette exchange and in vivo tracing of „factor-free“ induced pluripotent stem cells. *Mol Ther.* 22:919-28
- Lachmann N, Happle C, Ackermann M, Lüttge D, Wetzke M, Merkert S, Hetzel M, Kensah G, Jara-Avaca M, Mucci A, Škuljec J, Dittrich AM, Pfaff N, Brenning S, Schambach A, Steinemann D, Göhring G, Cantz T, Martin U, Schwerk N, Hansen G, Moritz T (2014) Gene correction of human induced pluripotent stem cells repairs the cellular phenotype in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 189:167-82
- Lyszkiewicz M, Ziřtara N, Föhse L, Puchařka J, Diestelhorst J, Witzlau K, Prinz I, Schambach A, Krueger A (2014) Limited niche availability suppresses murine intrathymic dendritic-cell development from non-committed progenitors. *Blood.* 2014 Nov 19. [Epub ahead of print]
- Maroz A, Stachorski L, Emmrich S, Reinhardt K, Xu J, Shao Z, Käbler S, Dertmann T, Hitzler J, Roberts I, Vyas P, Juban G, Hennig C, Hansen G, Li Z, Orkin S, Reinhardt D, Klusmann JH (2014) GATA1s induces hyperproliferation of eosinophil precursors in Down syndrome transient leukemia. *Leukemia* 28:1259-70
- Mayer CT, Ghorbani P, Kühl AA, Stüve P, Hegemann M, Berod L, Gershwin ME, Sparwasser T (2014) Few Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells are sufficient to protect adult mice from lethal autoimmunity. *Eur J Immunol* 44:2990-3002
- Mayer CT, Ghorbani P, Nandan A, Dudek M, Arnold-Schrauf C, Hesse C, Berod L, Stüve P, Puttur F, Merad M, Sparwasser T (2014) Selective and efficient generation of functional Batf3-dependent CD103+ dendritic cells from mouse bone marrow. *Blood* 124:3081-91
- Menon MB, Sawada A, Chaturvedi A, Mishra P, Schuster-Gossler K, Galla M, Schambach A, Gossler A, Förster R, Heuser M, Kotlyarov A, Kinoshita M, Gaestel M (2014) Genetic deletion of SEPT7 reveals a cell type-specific role of septins in microtubule destabilization for the completion of cytokinesis. *PLoS Genet.* 10:e1004558
- Merkert S, Wunderlich S, Bednarski C, Beier J, Haase A, Dreyer AK, Schwanke K, Meyer J, Göhring G, Cathomen T, Martin U (2014) Efficient designer nuclease-based homologous recombination enables direct PCR screening for footprintless targeted human

pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*. 2:107-18.

Noyan F, Lee YS, Zimmermann K, Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Warnecke G, Knoefel AK, Schulde E, Olek S, Manns MP, Jaeckel E (2014) Isolation of human antigen-specific regulatory T cells with high suppressive function. *Eur J Immunol*. 44:2592-602

Noyan F, Lieke T, Taubert R, Sievers M, Dywicki J, Hapke M, Falk CS, Manns MP, Jaeckel E, Hardtke-Wolenski M (2014) Naive tumour-specific CD4+ T cells were efficiently primed in acute lymphoblastic leukaemia. *Scand J Immunol*. 80:161-8.

Reinhardt A, Ravens S, Fleige H, Haas JD, Oberdörfer L, Łyszkiewicz M, Förster R, Prinz I (2014) CCR7-mediated migration in the thymus controls  $\gamma \delta$  T-cell development. *Eur J Immunol*. 44:1320-9.

Salguero G, Daenthansanmak A, Münz C, Raykova A, Guzmán CA, Riese P, Figueiredo C, Länger F, Schneider A, Macke L, Sundarasetty BS, Witte T, Ganser A, Stripecke R (2014) Dendritic cell-mediated immune humanization of mice: implications for allogeneic and xenogeneic stem cell transplantation. *J Immunol*. 192:4636-47

Schulz O, Ugur M, Friedrichsen M, Radulovic K, Niess JH, Jalkanen S, Krueger A, Pabst O (2014) Hypertrophy of infected Peyer's patches arises from global, interferon-receptor, and CD69-independent shutdown of lymphocyte egress. *Mucosal Immunol* 7:892-904.

Schwarzer A, Holtmann H, Brugman M, Meyer J, Schauerte C, Zuber J, Steinemann D, Schlegelberger B, Li Z, Baum C (2014) Hyperactivation of mTORC1 and mTORC2 by multiple oncogenic events causes addiction to eIF4E-dependent mRNA translation in T-cell leukemia. *Oncogene*. doi: 10.1038/onc.2014.290. [Epub ahead of print]

Sharma A, Yun H, Jyotsana N, Chaturvedi A, Schwarzer A, Yung E, Lai CK, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, Görlich K, Ganser A, Humphries RK, Heuser M (2014) Constitutive IRF8 expression inhibits AML by activation of repressed immune response signaling. *Leukemia*. Epub 2014 May 20. [Epub ahead of print]

Stankov MV, El Khatib M, Kumar Thakur B, Heitmann K, Panayotova-Dimitrova D, Schoening J, Bourquin JP, Schweitzer N, Leverkus M, Welte K, Reinhardt D, Li Z, Orkin SH, Behrens GM, Klusmann JH (2014) Histone deacetylase inhibitors induce apoptosis in myeloid leukemia by suppressing autophagy. *Leukemia* 28:577-88

Tufa DM, Chatterjee D, Low HZ, Schmidt RE, Jacobs R (2014) TNFR2 and IL-12 coactivation enables slanDCs to support NK-cell function via membrane-bound TNF- $\alpha$ . *Eur J Immunol*. 44:3717-28.

Ugur M, Schulz O, Menon MB, Krueger A, Pabst O (2014) Resident CD4+ T cells accumulate in lymphoid organs after prolonged antigen exposure. *Nat Commun* 5:4821.

Winter M, Kashani E, Chennupati V, Fohse L, Prinz I (2014) Visualization and quantification of monoallelic TCRalpha gene rearrangement in alpha beta T cells. *Immunol Cell Biol* 92:409-416.

Winterberg T, Vieten G, Feldmann L, Yu Y, Hansen G, Hennig C, Ure BM, Kuebler JF (2014) Neonatal murine macrophages show enhanced chemotactic capacity upon toll-like receptor stimulation. *Pediatr Surg Int* 30:159-64

Winterberg T, Vieten G, Meier T, Yu Y, Busse M, Hennig C, Hansen G, Jacobs R, Ure BM, Kuebler JF (2014) Distinct phenotypic features of neonatal murine macrophages. *Eur J Immunol*. [Epub ahead of print]

Yun H, Damm F, Yap D, Schwarzer A, Chaturvedi A, Jyotsana N, Lübbert M, Bullinger L, Döhner K, Geffers R, Aparicio S, Humphries RK, Ganser A, Heuser M (2014) Impact of MLL5 expression on decitabine efficacy and DNA methylation in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 99:1456-64

## Metabolomics

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Volkhard Kaever

■ **Ansprechpartner:** Prof. Dr. Volkhard Kaever

Tel.: 0511/532-2798 • E-Mail: [kaever.volkhard@mh-hannover.de](mailto:kaever.volkhard@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/metabolomics.html](http://www.mh-hannover.de/metabolomics.html)

■ Keywords: ZFA Metabolomics, targeted Metabolomics, non-targeted Metabolomics, Massenspektrometrie

## Forschungsprofil

Die Research Core Unit Metabolomics (ZFA Metabolomics) ist eine zentrale Forschungseinrichtung für Arbeitsgruppen der MHH und externe Kooperationspartner. Es stehen neueste Tandem- (z.B. AB Sciex 5500 QTRAP und Waters Xevo TQ) und Flugzeit- (AB Sciex TripleTOF 5600) sowie weitere Massenspektrometer (API 3000, API 4000, DSQI) zur Verfügung. Gekoppelt an moderne HPLC-Systeme (z.B. Shimadzu Nexera) sind diese im Hinblick auf analytische Sensitivität und Spezifität extrem leistungsfähig und eignen sich damit exzellent sowohl für die Quantifizierung bekannter niedermolekularer Substanzen als auch für die Identifizierung unbekannter Metaboliten bei unterschiedlichen biologischen und diagnostischen Fragestellungen. Auf Beschluss des Präsidiums wurde der ZFA Metabolomics im Frühjahr 2014 eine weitere Personalstelle (Dipl. Ing. (FH) Frank-Mathias Gutzki) zugeordnet, so dass nunmehr auch die analytische Kompetenz auf dem Gebiet der Gaschromatographie-gekoppelten Massenspektrometrie vorhanden ist.

Derzeit können folgende Analysen durchgeführt werden:

### I) Nachweis und Quantifizierung bekannter niedermolekularer Substanzen

(targeted Metabolomics, aufgeführt sind Beispiele, siehe zugehörige Publikationen)

#### Endogene Metaboliten:

Nukleoside und Nukleotide (einschließlich Basen-modifizierter Nukleoside)

Zyklische Nukleotide/Dinukleotide

Histamin und Histaminmetaboliten

Metaboliten des Krebs Zyklus

Acyl-CoA Verbindungen

Arginin/Homoarginin

Nitrit/Nitrat

Creatinin

Endocannabinoide

Katecholamine

Acylcarnitine, Aminosäuren, biogene Amine, Phospho- und Sphingolipide (IDQ Kits, Biocrates, Innsbruck)

Steroide (SteroilDQ Kit, Biocrates, Innsbruck)

Gallensäuren (Bile Acids Kit, Biocrates, Innsbruck)

#### Pharmaka:

Antibiotika

Antimykotika

Antiretrovirale Pharmaka

Immunsuppressiva

Experimentelle Substanzen

## II) Identifizierung unbekannter niedermolekularer Metaboliten (non-targeted Metabolomics)

Hierzu wurden in dem Projekt „Lesch-Nyhan-Syndrom - Metabolomics“ eigene Fragmentspektren-Datenbanken mit dem Schwerpunkt „Nukleotide“ sowie „Neurotransmitter“ erstellt. Die weitergehende bioinformatische Verarbeitung der erhaltenen Messdaten erfolgt dabei unter Verwendung der Software MarVis (<http://marvis.gobics.de/>).

Insgesamt wurden im Jahr 2014 mehr als 20.000 Messungen für über 50 verschiedene Einsender (davon mehr als die Hälfte aus Instituten der MHH sowie des TWINCORE) durchgeführt, wobei die Quantifizierung von bekannten Metaboliten im Vordergrund stand. Daneben bestehen wissenschaftliche Kooperationen mit kommerziellen Unternehmen. Die etablierten Analysen sollen im Jahr 2015 fortgeführt und erweitert werden. Zusätzlich ist der Ausbau der bestehenden Datenbanken für non-targeted Metabolomics Analysen vorgesehen.

Im Sinne einer weiteren Qualitätssicherungsmaßnahme wird zusammen mit der Unternehmensentwicklung der MHH die Zertifizierung der ZFA Metabolomics vorbereitet.

Weitere Informationen siehe unter: <http://www.mh-hannover.de/metabolomics.html>

### Ausgewählte Publikationen unter wissenschaftlicher Beteiligung der ZFA Metabolomics:

Blanka, A., Schulz, S., Eckweiler, D., Franke, R., Bielecka, A., Nicolai, T., Casilag, F., Düvel, J.,

Abraham, W.-R., KAEVER, V., Häussler, S. (2014). Identification of the alternative sigma factor SigX regulon and its implication for *Pseudomonas aeruginosa* pathogenicity. *J. Microbiol.* 196, 345 - 356

Diethmaier, C., Newman, J.A., Kovacs, A.T., KAEVER, V., Herzberg, C., Rodrigues, C., Boonstra, M., Kuipers, O.P., Lewis, R.J., Stülke, J. (2014). The YmdB phosphodiesterase is a global regulator of late adaptive responses in *Bacillus subtilis*. *J. Bacteriol.* 196, 265 - 275

Bähre, H., Danker, K.Y., Stasch, J.-P., KAEVER, V., Seifert, R. (2014). Nucleotidyl cyclase activity of soluble guanylyl cyclase in intact cells. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 443, 1195 - 1199

Frangipani, E., Visaggio, D., Heeb, S., KAEVER, V., Camara, M., Visca, P., Imperi, F. (2014). The Gac/Rsm and cyclic-di-GMP signaling networks coordinately regulate iron uptake in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ. Microbiol.* 16, 676 - 688

Dove S., Danker, K.Y., Stasch, J.-P., KAEVER, V., Seifert, R. (2014). Structure/activity relationships of (M)ANT- and TNP-nucleotides for inhibition of rat soluble guanylyl cyclase  $\alpha 1\beta 1$ . *Mol. Pharmacol.* 85, 598 - 607

Bähre, H., KAEVER, V. (2014). Measurement of 2', 3'-cyclic nucleotides by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in cells. *J. Chromatogr. B* 964, 208 - 211

Gao, S., Romdhane, S.B., Beullens, S., KAEVER, V., Lambrechts, I., Fauvart, M., Michiels, J. (2014). Genomic analysis of cyclic-di-GMP-related genes in rhizobial type strains and functional analysis

in *Rhizobium etli*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 98, 4589 - 4602

Hasan, A., Danker, K.Y., Wolter, S., Bähre, H., KAEVER, V., Seifert, R. (2014). Soluble adenylyl cyclase accounts for high basal cCMP and cUMP concentrations in HEK293 and B103 cells. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 448, 236 - 240

Mehne, F.M.P., Schröder-Tittmann, K., Eijlander, R.T., Herzberg C., Hewitt, L., KAEVER, V., Lewis, R.J., Kuipers, O.P., Tittmann, K., Stülke, J. (2014). Control of diadenylate cyclase CdaS in *Bacillus subtilis*: an autoinhibitory domain limits c-di-AMP production. *J. Biol. Chem.* 289, 21098 - 21107

Beckert, U., Wolter S., Hartwig, C., Bähre H., KAEVER, V., Ladant, D., Frank, D.W., Seifert, R. (2014). ExoY from *Pseudomonas aeruginosa* is a nucleotidyl cyclase with preference for cGMP and cUMP formation. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 450, 870 - 874

Laue, S., Winterhoff, M., KAEVER, V., van den Heuvel, J.J., Russel, F.G., Seifert, R. (2014). cCMP is a substrate for MRP5. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 387, 893 - 895

Hartwig, C., Bähre, H., Wolter, S., Beckert, U., KAEVER, V., Seifert, R. (2014). cAMP, cGMP, cCMP and cUMP concentrations across the tree of life: High cCMP and cUMP levels in astrocytes. *Neurosci. Lett.* 579, 183 - 187

Beckert, U., Grundmann, M., Wolter, S., Schwede, F., Rehmann, H., KAEVER, V., Kostenis, E.,

Seifert, R. (2014). cNMP-AMs mimic and dissect bacterial nucleotidyl cyclase toxin effects. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 451, 497 - 502



## 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](http://www.mh-hannover.de/clem.html)

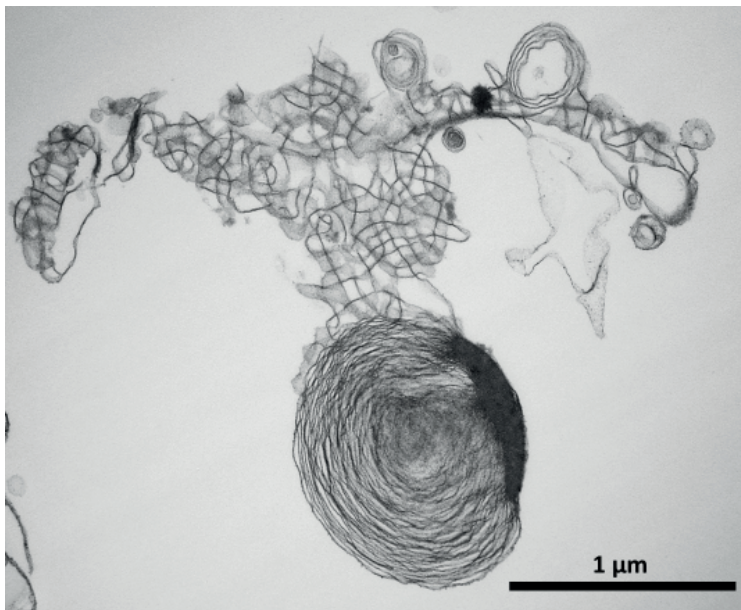
■ Keywords: Elektronenmikroskopie

### Forschungsprofil

In der zentralen Forschungseinrichtung Elektronenmikroskopie (ZFE EM) stehen verschiedene Elektronenmikroskope und Peripheriegeräte zur Präparation bereit. Die Bearbeitung und Analyse von Proben kann nach Einweisung auf Wunsch selbstständig erfolgen. Es steht jederzeit Beratung und umfangreiche Hilfe durch wissenschaftliches und technisches Personal zur Verfügung. Spezielle Präparationstechniken für verschiedenste Systeme und Modellorganismen von Viren und Mikroorganismen über Nematoden, Drosophila und Zebrafisch bis hin zu verschiedenen Zellkulturen und nativen Organen von Säugetieren sind etabliert. Die ZFE EM verfügt über folgende Techniken: chemische Fixierung, Kryofixierung, Einbettung und Ultradünnschneiden jeweils unter Raumtemperatur und Kryobedingungen, Transmissionselektronenmikroskopie, Rasterelektronenmikroskopie, 3D-Rekonstruktion durch Elektronentomographie, Immunogoldmarkierungen sowie Quantifizierung durch Stereologie. Korrelative licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen sind möglich.

Die ZFE EM ist eingebunden in die Imaging-Plattformen von REBIRTH 2 und dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL).

Im Jahr 2014 haben 29 Arbeitsgruppen die Infrastruktur der ZFE EM genutzt.



**Abb. 1:** Extrazelluläres Surfactant in Alveolen der Mauslunge. Nach der Sekretion zunächst noch konzentrisch angeordnete Lipidlamellen werden abgespült und in eine tubuläre Form überführt.

**Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Elektronenmikroskopie:**

- Bang C, Batkai S, Dangwal S, Gupta SK, Foinquinos A, Holzmann A, Just A, Remke J, Zimmer K, Zeug A, Ponimaskin E, Schmiedl A, Yin X, Mayr M, Halder R, Fischer A, Engelhardt S, Wei Y, Schober A, Fiedler J, Thum T. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2014;124(5):2136-2146
- Boztug K, Järvinen PM, Salzer E, Racek T, Mönch S, Garncarz W, Gertz EM, Schäffer AA, Antonopoulos A, Haslam SM, Schieck L, Puchalka J, Diestelhorst J, Appaswamy G, Lescoeur B, Giambruno R, Bigenzahn JW, Elling U, Pfeifer D, Conde CD, Albert MH, Welte K, Brandes G, Sherkat R, van der Werff Ten Bosch J, Rezaei N, Etzioni A, Bellanne-Chantelot C, Superti-Furga G, Penninger JM, Bennett KL, von Blume J, Dell A, Donadiu J, Klein C. JAGN1 deficiency causes aberrant myeloid cell homeostasis and congenital neutropenia. *Nat Genet* 2014;46(9):1021-1027
- Campo I, Zorzetto M, Mariani F, Kadja Z, Morbini P, Dore R, Kaltenborn E, Frixel S, Zarbock R, Liebisch G, Hegermann J, Wrede C, Griese M, Luisetti M. A large kindred of pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant. *Respir Res* 2014;15:43-9921-15-43
- Carracedo S, Sacher F, Brandes G, Braun U, Leitges M. Redundant Role of Protein Kinase C Delta and Epsilon during Mouse Embryonic Development. *PLoS One* 2014;9(8):e103686
- Guzman RE, Alekov AK, Filippov M, Hegermann J, Fahlke C. Involvement of ClC-3 chloride/proton exchangers in controlling glutamatergic synaptic strength in cultured hippocampal neurons. *Front Cell Neurosci* 2014;8:143
- Katsirtaki K, Mauritz C, Olmer R, Schmeckebier S, Sgodda M, Puppe V, Eggenschwiler R, Duerr J, Schubert SC, Schmiedl A, Ochs M, Cantz T, Salwig I, Szibor M, Braun T, Rathert C, Martens A, Mall MA, Martin U. Bronchoalveolar Sublineage Specification of Pluripotent Stem Cells: Effect of Dexamethasone Plus cAMP-Elevating Agents and Keratinocyte Growth Factor. *Tissue Eng Part A* 2015;21(3-4):669-682
- Mahavadi P, Henneke I, Ruppert C, Knudsen L, Venkatesan S, Liebisch G, Chambers RC, Ochs M, Schmitz G, Vancheri C, Seeger W, Korfei M, Guenther A. Altered surfactant homeostasis and alveolar epithelial cell stress in amiodarone-induced lung fibrosis. *Toxicol Sci* 2014;142(1):285-297
- Minocchieri S, Knoch S, Schoel WM, Ochs M, Nelle M. Nebulizing poractant alfa versus conventional instillation: Ultrastructural appearance and preservation of surface activity. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(4):348-356
- Rudat C, Grieskamp T, Röhr C, Airik R, Wrede C, Hegermann J, Herrmann BG, Schuster-Gossler K, Kispert A. Upk3b is dispensable for development and integrity of urothelium and mesothelium. *PLoS One* 2014;9(11):e112112
- Tahedi D, Wirkes A, Tschanz SA, Ochs M, Mühlfeld C. How common is the lipid body-containing interstitial cell in the mammalian lung? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;307(5):L386-94
- Weizbauer A, Seitz JM, Werle P, Hegermann J, Willbold E, Eifler R, Windhagen H, Reifenrath J, Waizy H. Novel magnesium alloy Mg-2La caused no cytotoxic effects on cells in physiological conditions. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2014;41:267-273
- Wullstein M, Duda F, Abendroth P, Heemeier T, Esser KH, Behrens P, Prenzler N, Lenarz T, Brandes G. Phagocytic activity of the epithelium in the middle ear - A comparative electron microscopical study in rabbits implanted with various silica-coated Bioverit® II-TORPs for 21 days. *Biomed Tech* 2014;59:S73-S74

## Transcriptomics

■ **Verantwortlich:** Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

■ **Ansprechpartner:** Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

Tel.: 0511/532-5814 • E-Mail: dittrich.oliver@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/Transcriptomics.html](http://www.mh-hannover.de/Transcriptomics.html)

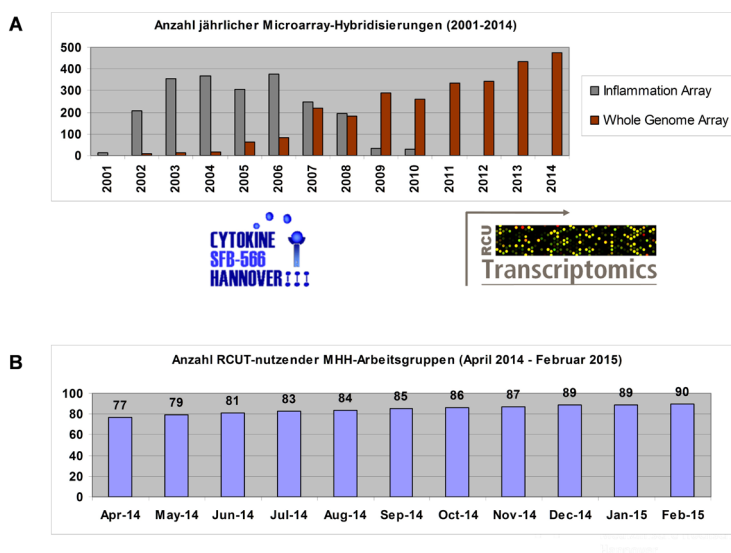
## Forschungsprofil

### Die Research Core Unit Transcriptomics (RCUT)

Die Research Core Unit Transcriptomics (RCUT) steht allen Kliniken und Instituten der MHH zur Durchführung Microarray-basierter Transkriptomanalytik offen. Die beteiligten MitarbeiterInnen verfügen über eine breite Erfahrung rund um Planung, methodische Durchführung, Auswertung und Veröffentlichung von mRNA-Expressionsstudien. Angeboten wird eine große Bandbreite an Microarray-Formaten zur Erfassung von mRNA- oder microRNA-Expression für verschiedene Organismen unter Einsatz der Technologie-Plattformen von Agilent Technologies oder Affymetrix. Ab 2015 wird das Angebotsspektrum von RCUT um RNA-Sequencing-Applikationen erweitert werden.

### RCUT-Nutzung

Seit Einrichtung von RCUT (Anfang 2012) hat sich der Nutzerkreis stetig vergrößert und die Anzahl durchgeführter Microarray-Experimente ist konstant angestiegen. Im Jahr 2014 wurden insgesamt 474 Microarray-Hybridisierungen durchgeführt. Die Zahl an MHH-Arbeitsgruppen, die die Services von RCUT nutzen, steigt seit Mai 2014 um durchschnittlich etwas mehr als 1 Arbeitsgruppe pro Monat. Eine Liste aller bisherigen RCUT-Nutzer finden Sie hier: <http://www.mh-hannover.de/28892.html>.



**Abb. 1:** Nutzung von RCUT.

A) Dargestellt ist die Anzahl jährlich durchgeführter Hybridisierungen seit Bestehen des Microarray-Labors an der MHH. Von 2001 bis 2011 wurde das Labor als Zentralprojekt des SFB566 betrieben. Ab Anfang 2012 wurde das Labor in die Zentrale Forschungseinrichtung Transcriptomics überführt.

B) Dargestellt ist die Anzahl MHH-interner Arbeitsgruppen, die seit Gründung des Microarray-Labors entsprechende Services (RNA-Qualitätskontrolle oder Microarray-Analysen) genutzt haben.

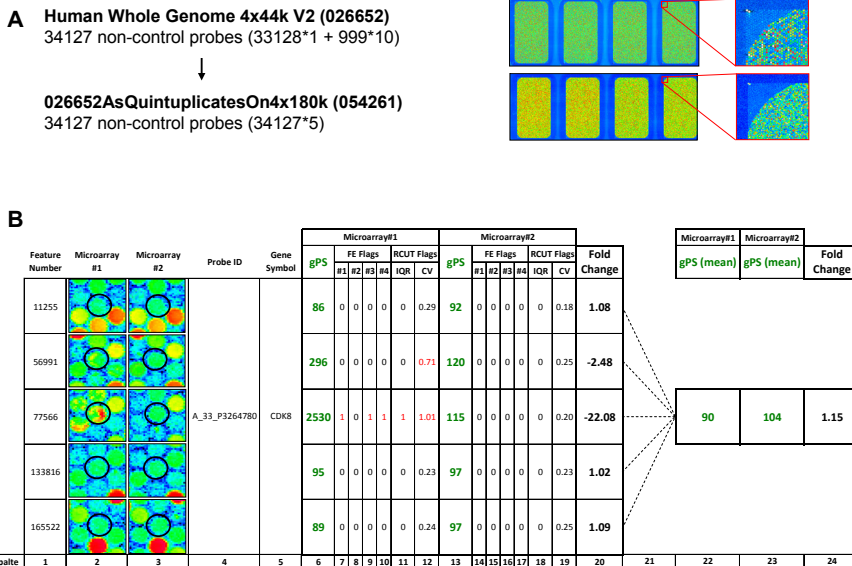
### **RCUTAS**

Im Juni 2014 wurde mit der Version 1.0 das erste offizielle Release der Datenanalyse-Software RCUTAS (Research Core Unit Transcriptomics Analysis Software) realisiert (zur Beschreibung der Software, siehe auch Forschungsbericht 2013). Seitdem sind eine Reihe zusätzlicher Funktionen implementiert worden, von denen anschließend die wichtigsten 4 kurz beschrieben sind.

1. Microarray-Daten können nach erfolgter Prozessierung in RCUTAS jetzt exportiert - und anschließend direkt in die durch RCUTAS bereit gestellten, kommerziellen Datenanalyse-Programme (Qlucore Omics Explorer, GeneSpring GX) reimportiert werden. Dieses Vorgehen hat den Vorteil, dass die Daten in RCUTAS und in den kommerziellen Analyse-Programmen in exakt identischer Weise prozessiert vorliegen.
2. Die „Baseline Transformation“ (eine wichtige weit verbreitete Transformation der Fluoreszenz-Intensitätswerte) wurde integriert.
3. Auf Basis einer T-Statistik (mit Multiplizitätsadjustierung) zum Vergleich zweier Klassen (experimenteller Bedingungen) wurde die Filterfunktion von RCUTAS erweitert.
4. Eine zusätzliche Erweiterung der Filterfunktion wurde durch die Möglichkeit geschaffen, durch die Anwahl einer spezifischen (vorfestgelegten) Genliste, die in der Liste enthaltenen Gene (bzw. deren Regulation) in Form einer Heatmap zu visualisieren. Durch diese Funktion kann zum Beispiel schnell geprüft werden, wie sich eine Gruppe von Genen, für die in einer Veröffentlichung eine bestimmte Regulation beschrieben worden ist, im eigenen (in RCUTAS analysierten) Datensatz „verhält“.

### **QuintQuad Microarrays**

Bereits Ende 2013 wurden von RCUTAS die sogenannten „QuintQuad-Microarrays“ entwickelt und evaluiert. Diese Microarrays stellen eine Weiterentwicklung auf der Basis der Katalog-Microarrays von Agilent Technologies dar und weisen eine erhöhte quantitative Messgenauigkeit auf (weitere Details finden Sie hier: [http://www.mh-hannover.de/fileadmin/zentrale\\_einrichtungen/transcriptomics/downloads/QuintQuadMicroarrays\\_update](http://www.mh-hannover.de/fileadmin/zentrale_einrichtungen/transcriptomics/downloads/QuintQuadMicroarrays_update)). In 2014 fanden die QuintQuad-Microarrays bereits weite Verbreitung bei MHH-internen Zusammenarbeiten. Entsprechend generierte Daten sind bereits in einige Publikationen in 2014 und 2015 eingeflossen.



**Abb. 2:** QuintQuad Microarrays.

A) Ausgehend von einem Microarray Katalog-Design der Firma Agilent Technologies (Design ID 026652) wurde ein optimierter Microarray entwickelt, bei dem alle auf dem Katalog-Array vorhandenen 34127 (nicht-Kontroll-) Sonden als Quintuplikate gedruckt wurden (Design ID 054261).

B) Dargestellt sind exemplarisch die Regionen rund um die Sonde für CDK8 (Probe ID: A\_33\_P3264780) für alle 5 Quintuplikate und basierend auf 2 Microarray-Hybridisierungen der identischen cRNA-Population (Spalten 2 und 3). Durch die Verfügbarkeit von 5 Messwerten für jede einzelne Sonde, können technisch bedingte „Ausreißer“ durch einen von RCUT entwickelten Algorithmus identifiziert und von der anschließend durchgeführten Mittelung der Messwerte ausgeschlossen werden. Hierdurch resultiert 1. eine generell erhöhte quantitative Messgenauigkeit insbesondere innerhalb niedriger Intensitätsbereiche, 2. eine weitgehende Unempfindlichkeit gegenüber (lokal auftretenden) Beeinträchtigungen der Hybridisierungs-Performance und 3. eine weitgehende Unempfindlichkeit gegenüber Microarray-Produktions-Artefakten.

### Gründung der Zentrale Forschungseinrichtung Next Generation Sequencing (NGS)

Im vierten Quartal des Jahres 2014 wurde, ausgehend aus einer Reihe bereits vorhandener Vorüberlegungen und konzeptioneller Vorarbeiten eine Initiative zur Gründung einer Zentralen Forschungseinrichtung Next Generation Sequencing auf den Weg gebracht. Das in diesem Zusammenhang erarbeitete Konzept basiert auf einer arbeits- und verantwortungsteiligen Leitungsgruppe, die den weiteren Aufbau der Core-Unit, ausgehend von einem infrastrukturellen Rahmen als Kristallisationskern, erarbeitet und zeitnah voran bringt. Die Core Unit soll als „echte Research Core Unit“, angelehnt an die bereits bestehenden, gut etablierten MHH Core Units, gemäß der Richtlinien der European Science Foundation zum Betrieb von Core Units und Großgerätezentren aufgebaut werden. Dies schließt ein, dass sich die strategische Ausrichtung (in Fragen zur Erweiterung) immer grundsätzlich am jeweiligen Bedarfsaufkommen für NGS-Analysen innerhalb der MHH orientieren wird. Die folgenden Teilbereiche (abgedeckt und vertreten durch die jeweiligen Mitglieder der Leitungsgruppe) wurden wie folgt festgelegt: Genomics (Dr. Lutz Wiehlmann), Epigenomics (Prof. Dr. Helge Frieling), Transcriptomics (Dr. Oliver Dittrich-Breiholz), Pathogenomics (Prof. Dr. Sebastian Suerbaum) und Clinical Specimens (Prof. Dr. Thomas Illig). Sprecher der neuen Forschungseinrichtung ist Dr. Oliver Dittrich-Breiholz.

Nähere Informationen finden Sie unter: <http://www.mh-hannover.de/ngs.html>.

### **Publikationen unter Beteiligung von RCUT (Service-Leistungen ohne Koautorenschaft)**

Kempf et al: Controlling expansion and cardiomyogenic differentiation of human pluripotent stem cells in scalable suspension culture. *Stem Cell Reports*. 2014 Dec 9;3(6):1132-46.

Beckert et al: cNMP-AMs mimic and dissect bacterial nucleotidyl cyclase toxin effects. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Sep 5;451(4):497-502.

Zhang et al: Age-dependent enterocyte invasion and microcolony formation by Salmonella. *PLoS Pathog*. 2014 Sep 11;10(9).

Stockinger et al: TRIF signaling drives homeostatic intestinal epithelial antimicrobial peptide expression. *J Immunol*. 2014 Oct 15;193(8):4223-34.

### **Publikationen unter Beteiligung von RCUT (externe Kooperationen/Koautorenschaften)**

López et al: Thrombin selectively induces transcription of genes in human monocytes involved in inflammation and wound healing. *Thromb Haemost*. 2014 Nov;112(5):992-1001.

Zmora et al: DESC1 and MSPL activate influenza A viruses and emerging coronaviruses for host cell entry. *J Virol*. 2014

Oct;88(20):12087-97.

Li et al: Copper metabolism domain-containing 1 represses genes that promote inflammation and protects mice from colitis and colitis-associated cancer. *Gastroenterology*. 2014 Jul;147(1):184-195.e3.

### **Publikationen unter Beteiligung von RCUT (MHH-interne Kooperationen/Koautorenschaften)**

Tran et al: THOC5 controls 3'end-processing of immediate early genes via interaction with polyadenylation specific factor 100 (CPSF100). *Nucleic Acids Res*. 2014 Oct 29;42(19):12249-60.

Buettner et al: Stromal cells as trend-setters for cells migrating into the lymph node. *Mucosal Immunol*. 2014 Nov 5.

Günther et al: Identification of two forms of TNF tolerance in human monocytes: differential inhibition of NF- $\kappa$ B/AP-1- and PP1-associated signaling. *J Immunol*. 2014 Apr 1;192(7):3143-55.

## Biobank HUB

### ■ Direktor: Prof. Dr. Thomas Illig

Tel.: 0511/5350-8450 • E-Mail: [illig.thomas@mh-hannover.de](mailto:illig.thomas@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/25209.html](http://www.mh-hannover.de/25209.html)

■ Keywords: Biobank, -Omics analyses, association study, molecular epidemiology, functional analyses

## Forschungsprofil

Biomaterialien spielen eine wichtige Rolle für die translationale medizinische Forschung. Die Qualität der Biomaterialien ist dabei besonders entscheidend für aussagekräftige Ergebnisse. Eine hohe Qualität der Biomaterialien kann oft nur von spezialisierten großen Biobanken geleistet werden. Viele komplexe Erkrankungen (Volkserkrankungen) nehmen in den industrialisierten Ländern stark zu und bedeuten eine große Belastung für die Kosten des Gesundheitswesens. Das exakte Verständnis der molekularen Mechanismen komplexer Erkrankungen ist daher entscheidend für die Entwicklung effektiver Diagnostik- und Behandlungsstrategien. Forschungsschwerpunkte der Biobank der MHH (Hannover Unified Biobank = HUB) sind molekulare Analysen bei komplexen Erkrankungen (allergische Erkrankungen wie Asthma oder das Atopische Ekzem, kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolische Erkrankungen wie Typ 2 Diabetes und Adipositas, neurologische Erkrankungen, Nierenerkrankungen) und deren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Ernährung). Die HUB greift dabei auf -Omics Daten (Genomics, Transcriptomics, Epigenomics, Metabolomics) in Patientenkollektiven und epidemiologischen Studien zurück. Im Fokus liegen dabei molekulare Assoziationsstudien in humanen Populationen, um das Verständnis 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. Ziel ist es nun diese Art der Untersuchungen auf Patientenkollektive der MHH anzuwenden. Die Biobank kooperiert eng mit dem Helmholtz Zentrum München, der Technischen Universität München sowie zahlreichen nationalen und internationalen Forschungsgruppen.

## Forschungsprojekte

### **Leveraging cross-species transcription factor binding site patterns: from diabetes risk loci to disease mechanisms**

#### **SUMMARY**

Genome-wide association studies revealed numerous risk loci associated with diverse diseases. However, identification and mechanistic elucidation of the disease-causing variants within association loci remains a major challenge. Divergence in gene expression due to cis-regulatory variation is central to disease risk. We show that integrative analysis of cross-species conserved transcription factor binding site (TFBS) patterns can identify cis-regulatory variants and elucidate the mechanisms mediating their role in diseases. Analysis of established type 2 diabetes risk loci revealed a striking clustering of distinct homeobox TFBSs. Thus, cross-species conservation analysis at the level of co-occurring TFBSs provides a valuable contribution to the translation of genetic association signals to disease-related molecular mechanisms.

## INTRODUCTION

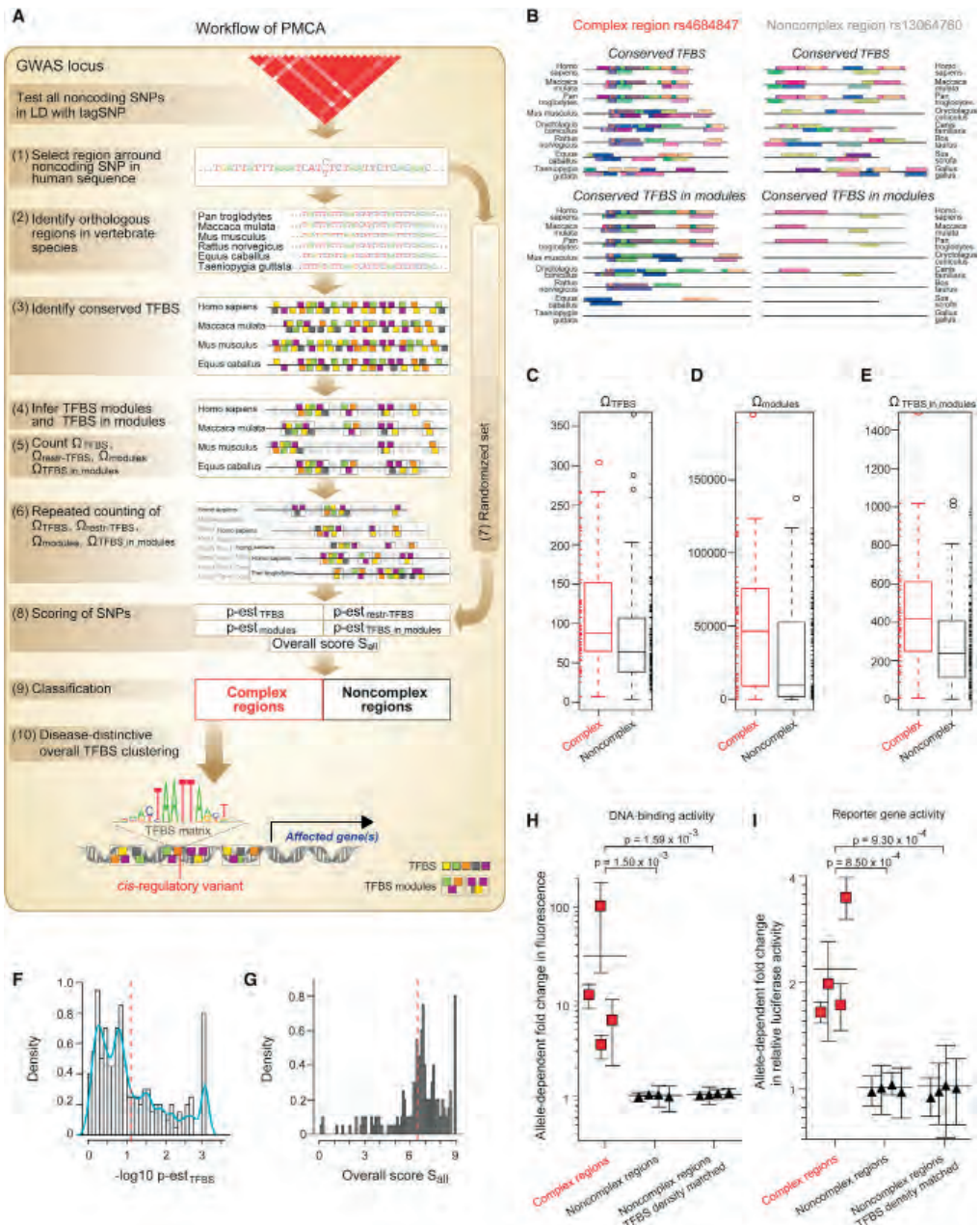
Recent advances in genome-wide association studies (GWAS) have yielded a plethora of loci associated with diverse human diseases and traits. However, signals emerging from GWAS, which identify typically dozens of variants in linkage disequilibrium (LD), have rarely been traced to the disease-causing variants and even more rarely to the mechanisms by which they may increase disease risk. The majority of common genetic variants are located in non-coding regions, and disease-associated loci are enriched for functional elements, suggesting that variants modulating gene regulation are major contributors to common disease risk. Experimental approaches have been used to prioritize candidate cis-regulatory variants. However, such experimental approaches require access to appropriate human tissues and are hampered by the spatial, temporal, environmental and epigenetic complexity of gene regulation. These limitations emphasize the need for bioinformatics approaches that reliably assess the regulatory role of non-coding variants. So far, phylogenetic conservation has been a common denominator in the search for non-coding regulatory regions. Unfortunately, intra- and cross-species differences in gene expression are often driven by changes in transcription factor binding sites (TFBSs), and their rapid evolutionary turnover results in lineage-specific regulatory regions that are functionally conserved but have low phylogenetic conservation, thus challenging the use of these algorithms. Importantly, gene regulatory regions in eukaryotes tend to be organized in cis-regulatory modules (CRMs), comprising complex patterns of co-occurring TFBSs for the combinatorial binding of transcription factors (TFs). CRMs integrate upstream signals to regulate the expression of coordinated gene sets, making them a prime target to achieve phenotypic changes as a result of adaptive evolution. Despite the critical importance of CRMs, no algorithms have so far been developed to harness the potential power of conserved TFBS patterns within CRMs to predict regulatory variants in disease genetics. Here, by phylogenetic module complexity analysis (PMCA), we show that cross-species conservation at the level of the CRMs - rather than at the level of the regulatory sequence that comprises them - identifies cis-regulatory variants within disease-associated GWAS loci. We applied PMCA to type 2 diabetes (T2D) risk loci, for which the specific causal cis-regulatory variants have rarely been pinpointed.

## RESULTS

### Cross-species analysis of TFBS modularity discovers cis-regulatory SNPs at T2D risk loci

We developed a method, PMCA, which leverages conserved co-occurring TFBS patterns within CRMs to predict cis-regulatory variants, i.e. variants affecting gene expression (Figure 1A). To systematically identify the cis-regulatory variants at GWAS risk loci, we extracted the GWAS tagSNPs, and consequently all non-coding (nc) SNPs that are highly associated (in high linkage disequilibrium, LD) with these tagSNPs. PMCA individually tests each nc variant by analyzing the flanking region for cross-species conserved TFBS patterns, regardless of global sequence conservation. This requires first the extraction of the region surrounding a nc SNP ( $\pm 60$ bp) from the human genome, and consequent identification of orthologous regions in 15 vertebrate species. Within each SNP-specific set of orthologous regions, phylogenetically conserved TFBSs, TFBS modules (a cross-species conserved pattern of two or more TFBSs occurring in the same order and in a certain distance range) and TFBSs in those TFBS modules were identified and then counted. SNP-surrounding regions with a significant enrichment of phylogenetically conserved TFBS modules are classified as complex regions, as compared to non-complex regions (example in Figure 1B) wherein the occurrence of TFBS modules does not exceed expectation by chance. To compute this enrichment we estimated background probabilities using randomizations of orthologous sets. We applied PMCA to eight GWAS T2D risk loci (MTNR1B, TCF7L2, PPARG, CENTD2, FTO, GCK, CAMK1D, KLF14) (Figure 1C) covering strong and weaker GWAS signals, and reflecting the different T2D features, i.e. insulin resistance and impaired insulin secretion. PMCA predicted 64 complex and 136 non-complex regions (Figure 1C-G). We ranked complex regions based on the count of TFBSs in conserved TFBS modules, and examined the allele-dependent cis-regulatory potential of the 25% highest scoring SNPs using electrophoretic mobility shift





**Abb. 1:** Discovery of cis-regulatory diabetes SNPs. (A) Workflow of the PMCA methodology; (B) Representative complex region (rs4684847) and non-complex region (rs17036342). Conserved TFBS modules occurring in more than 2 vertebrate species are shown to illustrate conserved TFBS modularity. (C-G) Classification of candidate SNP regions at eight T2D risk loci in complex and non-complex regions. (F,G) Histograms show distribution of measures to randomly observe an equal or higher measure based on calculations from the random set. Blue curve empirical density function of the histogram data. Red dashed line cut-off scores separating complex from non-complex regions, regions left of this line are non-complex. Isolated peak at the right data points at limit of  $p$ -est calculations. (H,I) Experimental validation of cis-regulatory prediction at complex regions. Non-complex data regions (controls) include regions matched for TFBS density of complex regions. The allele-dependent change in DNA-binding activity from EMSAs (n=4) (H) and reporter activity (n=10) (I) is shown for each SNP.

assays (EMSA) and reporter assays. As predicted, SNPs in complex regions significantly differed in allele-dependent cis-regulatory activity compared to control non-complex regions (Figure 1H). Indeed, the regulatory variants revealed effects ranging from 3.1- to 101-fold change in DNA-protein binding and 1.3- to 3.5-fold change in reporter activity. We further verified that the identified variants operate in a cell type-specific manner (data not shown). To examine if the identified cis-regulatory variants associate with T2D in vivo, we performed look-ups in the population-based international diabetes genetic consortia MAGIC and DIAGRAM cohorts. The cis-regulatory variants in complex regions revealed a similar or stronger association compared to the initial GWAS signal, and a look-up in a recent fine-mapping study reassured that our cis-regulatory SNPs belong to the predicted disease causal SNP set.

Moreover, we applied PMCA on reported cis-regulatory SNPs associated with diverse disease-related traits, including cancer, myocardial infarction, thyroid hormone resistance, hypercholesterolemia and adiponectin levels. Consistent with the functional proof from the original publications, our analysis informed on all but one of the cis regulatory SNPs. The highest scores inferred from PMCA predicted the reported myocardial infarction risk variant, which was shown to regulate hepatic SORT1 expression. Together, these results demonstrate the utility of TFBS modularity information within CRMs to elucidate functionality of GWAS signals in the non-coding genome.

## DISCUSSION

We have developed a bioinformatics approach, PMCA, which enables the extraction of cis-regulatory variants that may mechanistically contribute to human disease, by dysregulation of gene expression. Using T2D as a showcase we demonstrate PMCA's utility in the generic prediction of specific homeobox TFBSs at T2D risk SNPs, which is important for understanding disease regulatory circuits when we consider that interactions in a regulatory network involve numerous genes and a rather small set of transcription factors. In sum, our results demonstrate that the extension of sequence analysis to functional conservation integrates biological information with statistical signals, and our novel methodology should help clarify the role of inherited and somatic variability in altering gene regulatory networks, in both Mendelian and common human diseases.

■ Projektleitung: Thomas Illig, Prof; Kooperationspartner: Melina, Claußnitzer, Dr.; Helmut Laumen, Dr; Hans Hauner, Prof. (Technische Universität München)

### Abstracts

2014 wurden 17 Abstracts publiziert.

### Wissenschaftspreise

Klopp, Norman (Dr.) / Bernemann, Inga / Kersting, Markus (Dr.) / Illig, Thomas (Prof.Dr.): 3. Nationales Biobanken-Symposium 2014, Berlin 4. Dezember 2014 "Modernes Biobanking an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)".

Bernemann, Inga / Prokein, Jana / Kersting, Markus (Dr.) / Klopp, Norman (Dr.) / Illig, Thomas (Prof.Dr.): 3. Nationales Biobanken-Symposium 2014, Berlin 4. Dezember 2014 "Schaffung eines Qualitätsmanagementsystems für die zentrale Biobank (HUB) der MHH"

Kersting, Markus (Dr.) / Prokein, Jana / Bernemann Inga / Drobek,

Dirk / Illig, Thomas (Prof.Dr.): 3. Nationales Biobanken-Symposium 2014, Berlin 4. Dezember 2014 "IT-Systeme für Biobanken - Ein Überblick. IT-Systems for Biobanking - A Brief Overview".

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Illig, Thomas (Prof. Dr.): Organisator des Deutschen Biobankensymposiums, Reviewtätigkeiten für Fachjournale (z.B. Lancet, Nature Genetics, Nature); Reviewer für das finnische Forschungsministerium, Reviewer für das norwegische Forschungsministerium, Reviewer für den skandinavischen Forschungsverbund NordForsk, Reviewer für den Wellcome Trust (UK).