



Medizinische Hochschule  
Hannover

# Forschungsbericht 2015

---

## Forschungsbericht 2015

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

**Herstellung und Druck:** 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 2015 zeigt eine Animation mit der in vitro Aufnahme von 30-100 nM großen Exosomen in Kardiomyozyten.

Exosomen sind ein Vesikeltyp und verantwortlich für parakrine Kommunikationswege im Herzen (Bang et al., JCI, 2014). Dabei ist besonders der Weg von Exosomen aus Fibroblasten zu benachbarten Kardiomyozyten von großer Bedeutung. Mit mikroRNAs (Klasse der nicht-kodierenden RNAs) vollgepackte Exosomen können in Kardiomyozyten ein krankhaftes Größenwachstum auslösen. In der hier gezeigten Animation wurden Exosomen aus einer Fibroblastenkultur über mehrere Zentrifugationsschritte isoliert, PKH26-gefärbt und mit neonatalen Rattenkardiomyozyten für 2 Stunden inkubiert. Danach wurden die Zellen fixiert, Kardiomyozyten mit WGA-(wheat germ agglutinin) Alexa Fluor 488 gefärbt und konfokal mikroskopiert. In der Animation sind Kardiomyozyten grün (Membranfärbung), Fibroblasten Exosomen rot und die Zellkerne blau gefärbt (DAPI).

Die Animation wurde von Prof. Dr. Dr. Thomas Thum, Direktor des Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMMTS, IFB-Tx), zur Verfügung gestellt.

## Vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,

der Ihnen vorliegende Forschungsbericht 2015 der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) erscheint im Vergleich zu den Vorjahren in aktualisiertem Format. Damit setzen wir die gültige Transparenzrichtlinie des Niedersächsischen Ministeriums für Wissenschaft und Kultur (MWK) um. Unser Forschungsbericht hatte schon immer die Funktion, die zentrale Forderung der Transparenzrichtlinie zu erfüllen: „Alle Hochschulen stellen Transparenz darüber her, wer in wessen Auftrag mit welcher Fragestellung forscht.“ (<http://www.mwk.niedersachsen.de/aktuelles/presseinformationen/leitlinien-garantieren-transparenz-in-der-forschung-131196.html>)

Diese Transparenz trägt wesentlich dazu bei, dass die Universitäten ihren Auftrag der aktiven Wissenschaft im Geist der Freiheit, Unabhängigkeit und gesellschaftlichen Verantwortung umsetzen. Im Vergleich zu den Vorjahren beruhen die redaktionellen Anpassungen im Wesentlichen auf dem Einhalten der mit dem MWK vereinbarten Stichtagregelung, grundlegende Daten für alle zum 1.12.2015 laufenden drittmittelfinanzierten Projekte vorzulegen. Somit finden Sie im Folgenden eine Aufstellung sämtlicher über wirtschaftliche oder nicht-wirtschaftliche Drittmittel geförderten, nicht-klinischen und klinischen Projekte bzw. Studien unserer medizinischen Universität. Zudem finden Sie pro Abteilung bis zu fünf weitere aus intramuralen Ressourcen finanzierte Projekte, die zum vereinbarten Stichtag nicht mehr oder noch nicht eine Förderung durch Dritte erfahren haben. Damit schafft unser Forschungsbericht neben der gesellschaftlich relevanten Transparenz eine umfassende Ressource für die innere und äußere Vernetzung unserer Wissenschaft.

Die MHH legt diesen Bericht unter bemerkenswerten, teils sehr schwierigen Rahmenbedingungen vor. Während sie im aktuellen Förderatlas der DFG anhand der Drittmittelförderung der Jahre 2011-2013 den nationalen Spitzenplatz im Fach Medizin allgemein und dem Teilgebiet Mikrobiologie, Virologie und Immunologie einnimmt, leiden Klinik und Forschung erheblich unter der systematischen Unterfinanzierung der universitären Krankenversorgung. Hiervon ist die MHH besonders betroffen, da sie auch bezüglich des durchschnittlichen Fallschwergrads unter den Spitzeneinrichtungen der deutschen Universitätsmedizin rangiert. Aufgrund der zahlenorientierten Steigerungslogik des Fallpauschalensystems müssen in immer kürzeren Zeiteinheiten anspruchsvollste klinische Leistungen erbracht werden, die hier wie anderenorts zunehmend zu Lasten der Qualität und Innovation - und damit der Forschung - gehen. Dem können wir, solange keine grundlegende Besserung des Vergütungssystems in Sicht ist, nur durch vertiefte Motivation und gezielte Prozessoptimierungen begegnen.

Der Forschungsbericht ist eine Quelle der Motivation, und er hilft auch, Prozesse zu optimieren. Die hier in kurzen Worten und Zahlen aufgelisteten Projekte spiegeln den Entdeckergeist und das Herzblut der über 2.000 Ärztinnen, Ärzte, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, direkte und indirekte Leistungen der vielen anderen Berufsgruppen unserer Hochschule und Klinik und auch viele wichtige Beiträge der über 3.400 Studierenden unseres Campus wider. Hinzu kommen ungezählte Interaktionen mit unseren Partnern am Forschungsstandort Hannover, in der weiteren Region, national und international.

---

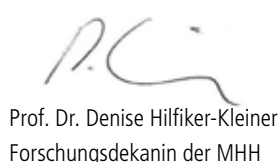
Besondere Meilensteine und Highlights des Jahres 2015 waren neben den vielen exzellenten Publikationen und Drittmittelinwerbungen die weiteren Schritte der Inbetriebnahme des Clinical Research Center (CRC) Hannover, gemeinsam mit dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI); die erfolgreiche Verlängerung des SFB738 zu innovativen Transplantaten und die Gründung des - zunächst noch virtuellen - Zentrums für individualisierte Infektionsmedizin (CIIM), ebenfalls gemeinsam mit dem HZI. Die beiden Exzellenzcluster REBIRTH und Hearing4All arbeiten nachweislich unter Volldampf und mit exzellenter Produktivität, bereits unter dem Primat der Vorbereitung auf die nahende nächste Runde der Exzellenzinitiative. Gleiches gilt für die übrigen prominenten Verbünde (IFB-Tx, DZL, DZIF, SFB900, TR127, KFO250, FOR2180, N-RENNT, Biofabrication for NIFE, C-Diff), allesamt unter Stärkung und Vernetzung unserer etablierten Forschungsschwerpunkte.

Der besondere und in dieser Form einzigartige Dreiklang unserer Scherpunktthemen (Infektion/Immunität; Transplantation/Regeneration; Biomedizintechnik/Implantate) reflektiert die langjährig gewachsenen Stärken der klinischen und Grundlagenforschung der MHH. Zugleich wirkt dieses besondere Profil als Magnet für produktive Interaktionen mit unseren regionalen, nationalen und internationalen wissenschaftlichen Partnern, denen wir genauso wie unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für ihren unermüdlichen Einsatz unseren tiefen Dank aussprechen möchten.

Der Forschungsbericht 2015 ist somit eine exzellente Informationsquelle für die interessierte Öffentlichkeit, eine datenreiche Vernetzungsplattform und ein Beweis der individuellen und kollektiven Leistungsfähigkeit unserer Wissenschaft; all dies zugleich im Interesse der Menschen in Aus- und Weiterbildung, im Interesse einer offenen Gesellschaft und wie alles, was an der MHH passiert, zum Wohl unserer Patientinnen und Patienten. Nochmals vielen Dank allen, die an diesem eindrucksvollen Bericht mitgewirkt haben.



Prof. Dr. Christopher Baum  
Präsident der MHH



Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner  
Forschungsdekanin der MHH

Hannover, im Mai 2016



## INHALTSVERZEICHNIS

---

### ZENTRUM ANATOMIE

Funktionelle und Angewandte Anatomie .....	1
Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie .....	9
Neuroanatomie .....	12
Zellbiologie im Zentrum Anatomie.....	16

### ZENTRUM PHYSIOLOGIE

Molekular- und Zellphysiologie.....	20
Neurophysiologie .....	27

### ZENTRUM BIOCHEMIE

Biophysikalische Chemie .....	35
Forschungseinrichtung: Strukturanalyse .....	42
Klinische Biochemie .....	46
Physiologische Chemie.....	49
Zelluläre Chemie .....	57

### ZENTRUM INNERE MEDIZIN

Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie .....	63
Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie u. Stammzelltransplantation.....	92
Experimentelle Hämatologie .....	107
Kardiologie und Angiologie.....	119
Immunologie und Rheumatologie .....	134
Nieren- und Hochdruckerkrankungen.....	143
Pneumologie.....	153

### ZENTRUM KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie.....	166
Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin .....	179
Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen .....	191
Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie.....	202

### ZENTRUM CHIRURGIE

Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie.....	214
Kinderchirurgie .....	238
Plastische, Ästhetische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie.....	245
Orthopädie (Annastift).....	251
Unfallchirurgie .....	261
Urologie und Urologische Onkologie.....	270
Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie .....	278

### KLINIKEN/INSTITUTE DER SEKTION II OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG

Dermatologie, Allergologie und Venerologie .....	284
Immundefektologie und experimentelle Allergologie.....	297
Frauenheilkunde und Geburtshilfe .....	302

**ZENTRUM RADIOLOGIE**

Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie.....	320
Diagnostische und Interventionelle Radiologie .....	325
Strahlentherapie und Spezielle Onkologie.....	334
Nuklearmedizin.....	347

**ZENTRUM NEUROLOGISCHE MEDIZIN**

Neurochirurgie.....	356
Neurologie.....	362

**ZENTRUM FÜR SEELISCHE GESUNDHEIT**

Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie .....	377
Arbeitsbereich Klinische Psychologie u. Sexualmedizin.....	384
Psychosomatik und Psychotherapie.....	388

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

Augenheilkunde.....	397
Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde.....	402
Experimentelle Otologie.....	412
Phoniatrie und Pädaudiologie .....	416

**ZENTRUM ZAHN- MUND- UND KIEFERHEILKUNDE**

Kieferorthopädie.....	419
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie .....	423
Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde.....	431
Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde .....	441

**KLINIKEN / INSTITUTE DER SEKTION III OHNE ZENTRUMSZUORDNUNG**

Allgemeinmedizin .....	446
Anästhesiologie und Intensivmedizin .....	455
Rehabilitationsmedizin .....	463
Sportmedizin.....	470

**ZENTRUM PATHOLOGIE, FORENSIK UND GENETIK**

Humangenetik .....	475
Pathologie .....	487
Rechtsmedizin.....	495

**ZENTRUM PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE**

Arbeitsmedizin.....	499
Pharmako- und Toxikogenomikforschung.....	502
Klinische Pharmakologie .....	508
Pharmakologie.....	514
Toxikologie.....	521

## INHALTSVERZEICHNIS

---

### ZENTRUM LABORATORIUMSMEDIZIN

Immunologie.....	527
Klinische Chemie.....	533
Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene.....	539
Molekularbiologie.....	548
Transfusionsmedizin.....	553
Versuchstierkunde.....	562
Virologie.....	568

### ZENTRUM ÖFFENTLICHE GESUNDHEITSPFLEGE

Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung .....	577
Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin.....	587
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie .....	594
Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Soziologie.....	603

### ZENTRUM BIOMETRIE, MEDIZINISCHE INFORMATIK UND MEDIZINTECHNIK

Biometrie .....	608
Peter L.Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH .....	613

### TWINCORE

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH .....	619
Experimentelle Infektionsforschung.....	622
Experimentelle Virologie .....	629
Infektionsimmunologie.....	633
Molekulare Bakteriologie .....	639

### HZI

Infektionsepidemiologie.....	644
Experimentelle Immunologie.....	650

### IFB-Tx

Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation .....	654
Molekulare und Translationale Therapiestrategien .....	656
Zelltherapeutika .....	663
Transplantationsimmunologie .....	668

### EXZELLENZCLUSTER

Exzellenzcluster REBIRTH - „From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy“ .....	677
Exzellenzcluster „Hearing4all“ Der Exzellenzcluster im Auditory Valley .....	685

### ZENTRUM FÜR INFEKTIOSBIOLOGIE ZIB.....

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

Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin.....	697
Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie und Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktion DEWIN.....	705
Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences.....	713
Internationales PhD-Programm Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing	723

## INHALTSVERZEICHNIS

---

Internationales PhD-Programm Epidemiologie .....	726
International Training Network Towards Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery (TECAS).....	729
<b>SONDERFORSCHUNGSBEREICHE</b>	
SFB 738 .....	732
SFB 900 .....	737
Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF e.V.).....	741
Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	746
<b>GRADUIERTENKOLLEGS</b>	
IRTG 1273.....	751
<b>ZENTRALE FORSCHUNGSEINRICHTUNGEN</b>	
Lasermikroskopie .....	754
Proteomics .....	757
Zellsortierung .....	759
Metabolomics .....	762
Elektronenmikroskopie .....	765
Transcriptomics .....	767
Next-Generation-Sequencing .....	769
Biobank HUB .....	772



## NAMENSVERZEICHNIS

---

<b>B</b> allmaier, Matthias; Zellsortierung .....	759
Bauerfeind, Rudolf; Lasermikroskopie .....	754
Bauersachs, Johann; Kardiologie und Angiologie .....	119
Beerbaum, Philipp; Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin .....	179
Bengel, Frank; Nuklearmedizin .....	347
Blasczyk, Rainer; Transfusionsmedizin .....	553
Bleich, André; Versuchstierkunde .....	562
Bleich, Stefan; Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie .....	377
Borlak, Jürgen; Pharmako- und Toxikogenomikforschung .....	502
Brand, Korbinian; Klinische Chemie .....	533
Brenner, Bernhard; Molekular- und Zellphysiologie .....	20
Brenner, Bernhard; Neurophysiologie .....	27
<b>C</b> astell, Stefanie; Internationales PhD-Programm Epidemiologie .....	726
Chatzigeorgiou, Eirine; Internationales Trainings Network (TECAS) .....	729
Christiansen, Hans; Strahlentherapie und Spezielle Onkologie .....	334
<b>D</b> engler, Reinhard; Neurologie .....	362
de Zwaan, Martina; Psychosomatik und Psychotherapie .....	388
Dittrich-Breiholz, Oliver; Transcriptomics .....	767
Dittrich-Breiholz, Oliver; Next Generation Sequencing .....	769
<b>F</b> abian, Tilman; REBIRTH .....	677
Falk, Christine; Transplantationsimmunologie .....	668
Federov, Roman; Forschungseinrichtung: Strukturanalyse .....	46
Förster, Reinhold; Immunologie .....	525
Förster, Reinhold; REBIRTH .....	677
Förster, Reinhold; Infektionsbiologie - ZIB .....	694
Förster, Reinhold; Hannover Biomedical Research School (HBRS) .....	695
Förster, Reinhold; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie .....	705
Förster, Reinhold; Zellsortierung .....	759
Framme, Carsten; Augenheilkunde .....	397
<b>G</b> aestel, Matthias; Physiologische Chemie .....	59
Ganser, Arnold; Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation .....	92
Ganser, Arnold; SFB 738 .....	732
Gellrich, Nils-Claudius; Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie .....	423
Gerardy-Schahn, Rita; Zelluläre Chemie .....	57
Geurtsen, Werner; Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde .....	441
Geworski, Lilli; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing .....	723
Geyer, Siegfried; Medizinische Soziologie .....	603
Gomm, Steffi; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences .....	713
Goris, Katherina; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley .....	685
Gossler, Achim; Molekularbiologie .....	548
Grothe, Claudia; Neuroanatomie .....	12
Grothe, Claudia; Zellbiologie im Zentrum Anatomie .....	16
Gutenbrunner, Christoph; Rehabilitationsmedizin .....	463

## NAMENSVERZEICHNIS

<b>Haffner, Dieter</b> ; Pädiatrische Nieren-, Leber und Stoffwechselerkrankungen .....	191
Häußler, Susanne; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH .....	619
Häußler, Susanne; TWINCORE: Molekulare Bakteriologie .....	639
Haller, Hermann; Nieren- und Hochdruckerkrankungen .....	143
Haller, Hermann; IFB-Tx: Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation .....	654
Hansen, Gesine; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie .....	209
Hansen, Gesine; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	746
Hartmann, Silke; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).....	741
Hartmann, Uwe; Arbeitsbereich Klinische Psychologie u. Sexualmedizin .....	384
Haverich, Axel; Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie .....	214
Haverich, Axel; REBIRTH .....	677
Haverich, Axel; Internationales Trainings Network (TECAS) .....	729
Haverich, Axel; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH) .....	746
Hegermann, Jan; Elektronenmikroskopie .....	765
Hillemanns, Peter; Frauenheilkunde und Geburtshilfe .....	302
Hühn, Jochen; HZI - Experimentelle Immunologie.....	650
<b>Illig, Thomas</b> ; Biobank .....	772
<b>Johann, Sabine</b> ; Zentrum für Infektionsbiologie - ZIB .....	694
Johann, Sabine; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie .....	705
Jordan, Jens; Klinische Pharmakologie .....	508
Jörns, Anne; Klinische Biochemie .....	46
Just, Ingo; Toxikologie .....	521
<b>Kaever, Volkhard</b> ; Metabonomic .....	762
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH .....	619
Kalinke, Ulrich; TWINCORE: Experimentelle Infektionsforschung .....	622
Kapp, Alexander; Dermatologie, Allergologie und Venerologie .....	284
Klempnauer, Jürgen; Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie .....	278
Klitschar, Michael; Rechtsmedizin .....	495
Koch, Armin; Biometrie .....	608
Köhl, Ulrike; Zelltherapeutika - GMPDU .....	663
Kollmeier, Birger; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley .....	685
Koppert, Wolfgang; Anästhesiologie und Intensivmedizin .....	455
Korossis, Sotirios; Internationales Trainings Network (TECAS) .....	729
Kral, Andrej; Experimentelle Otologie .....	412
Kral, Andrej; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing .....	723
Kratz, Christian; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie .....	165
Krause, Gérard; HZI - Infektionsepidemiologie .....	644
Krause, Gérard; Internationales PhD-Programm Epidemiologie .....	726
Krauss, Joachim K.; Neurochirurgie .....	356
Kreipe, Hans-Heinrich; Pathologie .....	487
Krettek, Christian; Unfallchirurgie .....	261
Krug, Norbert; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH).....	746
Kruse, Susanne; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin .....	697
Kuczyk, Markus Antonius; Urologie und Urologische Onkologie .....	270

## NAMENSVERZEICHNIS

---

<b>L</b> anfermann, Heinrich; Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie .....	320
Lange, Karin; Medizinische Psychologie .....	594
Lenarz, Thomas; Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde .....	402
Lenarz, Thomas; Hearing4All - Der Exzellenzcluster im Auditory Valley .....	685
Lenzen, Sigurd; Klinische Biochemie .....	46
<b>M</b> anns, Michael; Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie .....	63
Manns, Michael; SFB 738 .....	732
Manstein, Dietmar; Biophysikalische Chemie .....	35
Manstein, Dietmar; Forschungseinrichtung: Strukturanalyse .....	46
Manstein, Dietmar; Lasermikroskopie .....	754
Marscholke, Michael; Peter L. Reichertz Medizinische Informatik .....	613
Martin, Ulrich; REBIRTH .....	677
Martin, Ulrich; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences .....	713
Mühlfeld, Christian; Elektronenmikroskopie .....	765
<b>N</b> eitzke, Gerald; Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin .....	587
<b>O</b> chs, Matthias; Funktionelle und Angewandte Anatomie .....	1
Ochs, Matthias; Zellbiologie im Zentrum Anatomie .....	16
Ochs, Matthias; Elektronenmikroskopie .....	765
Ott, Jördis; Internationales PhD-Programm Epidemiologie .....	726
<b>P</b> abst, Reinhard; Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie.....	9
Pelz, Daniela; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences .....	713
Pich, Andreas; Proteomics.....	757
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH ....	619
Pietschmann, Thomas; TWINCORE: Experimentelle Virologie .....	629
Ptok, Martin; Phoniatrie und Pädaudiologie .....	416
<b>S</b> chambach, Axel; Experimentelle Hämatologie .....	107
Schlegelberger, Brigitte; Humangenetik .....	475
Schiffer, Mario; Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation .....	654
Schmidt, Reinhold Ernst; Immunologie und Rheumatologie .....	134
Schmidt, Reinhold Ernst; Hannover Biomedical Research School (HBRS) .....	695
Schmidt, Reinhold Ernst; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin .....	697
Schneider, Nils; Allgemeinmedizin .....	446
Schulz, Thomas; Virologie .....	568
Schulz, Thomas; SFB 900 .....	737
Schulz, Thomas; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) .....	741
Schwestka-Polly, Rainer; Kieferorthopädie .....	419
Seifert, Roland; Pharmakologie .....	514
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH .....	619
Sparwasser, Tim; TWINCORE: Infektionsimmunologie .....	633
Stangel, Martin; Neurologie .....	362
Stiesch, Meike; Zahnärztliche Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde .....	431
Stripecke, Renata; Internationales PhD-Programm Regenerative Sciences .....	713
Suerbaum, Sebastian; Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene .....	539
Suerbaum, Sebastian; Infektionsbiologie - ZIB .....	694
Suerbaum, Sebastian; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie .....	705

## NAMENSVERZEICHNIS

---

Suerbaum, Sebastian; SFB 900.....	737
Suerbaum, Sebastian; Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).....	741
Suerbaum, Sebastian; IRTG 1273 .....	751
<b>T</b> egtbur, Uwe; Sportmedizin .....	470
Thum, Thomas; IFB-Tx: Molekulare und Translationale Therapiestrategien .....	656
Thum, Thomas; Internationales PhD-Programm Molekulare Medizin .....	697
<b>U</b> ngewickell, Ernst; Zellbiologie im Zentrum Anatomie .....	16
Ure, Benno; Kinderchirurgie .....	238
<b>V</b> ogt, Peter; Plastische, Ästhetische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie .....	245
<b>W</b> acker, Frank K.; Diagnostische und Interventionelle Radiologie.....	325
Walter, Ulla; Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung .....	577
Welte, Tobias; Pneumologie .....	153
Welte, Tobias; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH) .....	746
Werfel, Thomas; Immundermatologie und experimentelle Allergologie .....	297
Wiehlmann, Lutz; Next Generation Sequencing .....	769
Windhagen, Henning; Orthopädie (Annastift) .....	251
Wrbitzky, Renate; Arbeitsmedizin .....	499
<b>Z</b> immer, Simone; Internationales PhD-Programm Infektionsbiologie .....	705
Zimmer, Simone; Infektionsbiologie - ZIB .....	694
Zurawski, Annegret; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH) ....	746
Zschau, Christine; Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing .....	723

## NAMENSVERZEICHNIS

---

## 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, Volumen-Elektronenmikroskopie) und quantitativ-mikroskopischer (stereologischer) Verfahren. Darüber hinaus ist das Institut an klinisch-anatomischen Forschungsprojekten im Rahmen von Kooperationen mit Kliniken der MHH beteiligt.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Ex vivo Lungenperfusion im Großtiermodell: Einfluss verschiedener Perfusionslösungen auf Physiologie, Struktur und Ultrastruktur der Lunge**

Die Lungentransplantation hat sich in den letzten 25 Jahren von einem experimentellen Ansatz zur weltweit anerkannten Therapie von terminalen Lungenerkrankungen, wie z.B. Chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF), Zystischer Fibrose (CF) und Idiopathischer pulmonaler arterieller Hypertonie (IPAH), entwickelt. Neben primärem Organversagen (Primary graft dysfunction = PGD), akuten Abstoßungsreaktionen und chronischem Organversagen (Chronic lung allograft dysfunction = CLAD inkl. Bronchiolitis obliterans syndrome = BOS) stellt heute vor Allem die Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen die Lungentransplantationszentren weltweit vor große Herausforderungen. Nur etwa 20% der Spenderlungen entsprechen in ihrer Qualität den Standard lung donor criteria. Ein erheblicher Teil der übrigen Organe weist alveoläre Ödeme, Veränderungen am Surfactant-System und weitere Schäden auf, die z.B. in der intensivmedizinischen Therapie häufig als Folge von Infusionen von kristalloiden Lösungen zur Aufrechterhaltung des Gesamtkörperkreislaufs auftreten und unvermeidbar sind. Beim Empfänger könnten diese Organschäden zu einem erhöhten Risiko von PGD führen, weshalb diese Spenderlungen bisher von den Transplantationszentren häufig abgelehnt werden. Der Mangel an geeigneten Spenderlungen führt dazu, dass ungefähr 25% der Patienten auf der Warteliste für eine Lungentransplantation versterben.

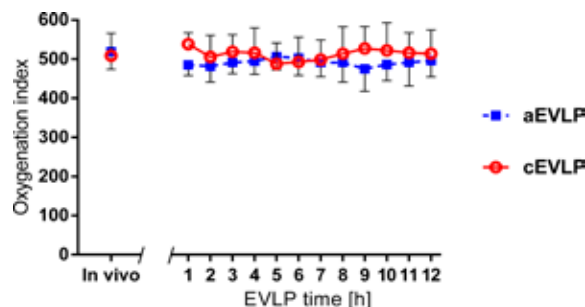
Um den möglichen Spenderpool in Form von einer verbesserten Nutzung von marginalen Spenderlungen zu vergrößern sowie das Risiko von PGD zu reduzieren, sind in den letzten Jahren Möglichkeiten zur Beurteilung und Rekonditionierung von solchen Organen entwickelt worden. Der bisherige klinische Standard zur Lungenpreservation im Zeitraum von der Explantation im Spender bis zur Implantation im Empfänger sah/sieht eine gekühlte Lagerung ohne weitere Eingriffe (kalte Ischämie) vor. Dagegen werden in den neuen Ansätzen isolierte Lungen nach Explantation normotherm mit einer normo- bis hyperonkotischen Lösung extrakorporal perfundiert und gleichzeitig organprotektiv beatmet: Ex vivo Lungenperfusion = EVLP. Dieses Vorgehen gestattet nicht nur, die physiologischen Funktionen der Lungen wie die Oxygenierungskapazität und verschiedene Atemwegparameter zu messen und zu evaluieren, sondern

ermöglicht auch ggf. pathologische Veränderungen, wie z.B. ein Lungenödem zu vermindern. Derzeit werden von den Lungentransplantationszentren v.a. zwei Verfahren angewendet, die sich in der Zusammensetzung der Perfusats (zellfrei bzw. mit Erythrozyten angereichert), dem verwendeten Perfusionskreislauf (geschlossenes bzw. offenes System) sowie dem Perfusionsfluss unterscheiden.

Ziel unseres Projekts war es, den Einfluss der ex vivo Perfusion auf die Lungenfunktion und den Strukturerehalt auf licht- und elektronenmikroskopischer Ebene zu prüfen. Dabei sollten die zellfreie sowie die mit Erythrozyten angereicherte Perfusionslösung bei ansonsten identischen Perfusionsbedingungen miteinander verglichen werden.

Für die Studie wurden in einem Verfahren analog zur humanen Spenderlungenentnahme die Lungen von insgesamt 20 Schweinen ( $56,6 \pm 8,7$  kg), verteilt auf vier Versuchsgruppen (je  $n = 5$ ), explantiert. Lungen der Gruppe 1 (Nullkontrolle) wurden sofort nach der Explantation fixiert, die der Gruppe 2 (Ischämiekontrolle) nach 24-stündiger kalter Ischämie. Die Ischämiephase bei dieser und den nachfolgenden Gruppen diente als Belastungsmodell. Bei der Gruppe 3 und 4 fand im Anschluss an die 24-stündige Ischämie eine 12-stündige körperwarme ex vivo Perfusion mit gleichzeitiger Ventilation statt. Gruppe 3 (aEVLP) erhielt ein zellfreies Perfusat (Steen® Solution, Pufferlösung, Antibiotika, Heparin) während das ansonsten identische Perfusat der Gruppe 4 (eEVLP) mit autologen Erythrozyten angereichert wurde. Die EVLP wurde mit Hilfe eines geschlossenen Kreislaufs durchgeführt, der von einer Zentrifugalpumpe angetrieben wurde. Nach Durchfluss eines Deoxygenators und Leukozytenfilters wurde der Lunge über eine im Truncus pulmonalis befestigte Kanüle anterograd Perfusat zugeführt. Eine zweite, auf der venösen Seite angenähte, Kanüle führte das Perfusat wieder zurück zum Flüssigkeitsreservoir im EVLP-Kreislauf. Der Perfusatfluss betrug 70 ml/kg, entsprechend 70% des Herzzeitvolumens beim Schwein. Die Lunge wurde über den Trachealstumpf intubiert und während der Perfusionszeit Lungen-protektiv beatmet (7 ml/kg, PEEP 5 hPa,  $FiO_2 = 0,21$  bei Erhaltung bzw. 1 in den Testphasen), so dass das Organ Gasaustausch betreiben konnte. Die Oxygenierungskapazität der Lunge wurde zusammen mit verschiedenen Ventilations- und hämodynamischen Parametern stündlich bestimmt und das Organ im Anschluss an die EVLP fixiert. Für die histologischen und ultrastrukturellen Untersuchungen wurde bei allen Gruppen eine Perfusionsfixierung des Gesamtorgans mit 1,5 % Glutaraldehyd/1,5 % Paraformaldehydlösung durchgeführt. Die Probenentnahme aus den Lungen erfolgte aus allen Lungenlappen nach dem Prinzip des systematic uniform random sampling. Insgesamt wurden pro Doppellunge mindestens 12 Proben für die Lichtmikroskopie und 8 Proben für die Elektronenmikroskopie entnommen, schrumpfungsfrei eingebettet und untersucht.

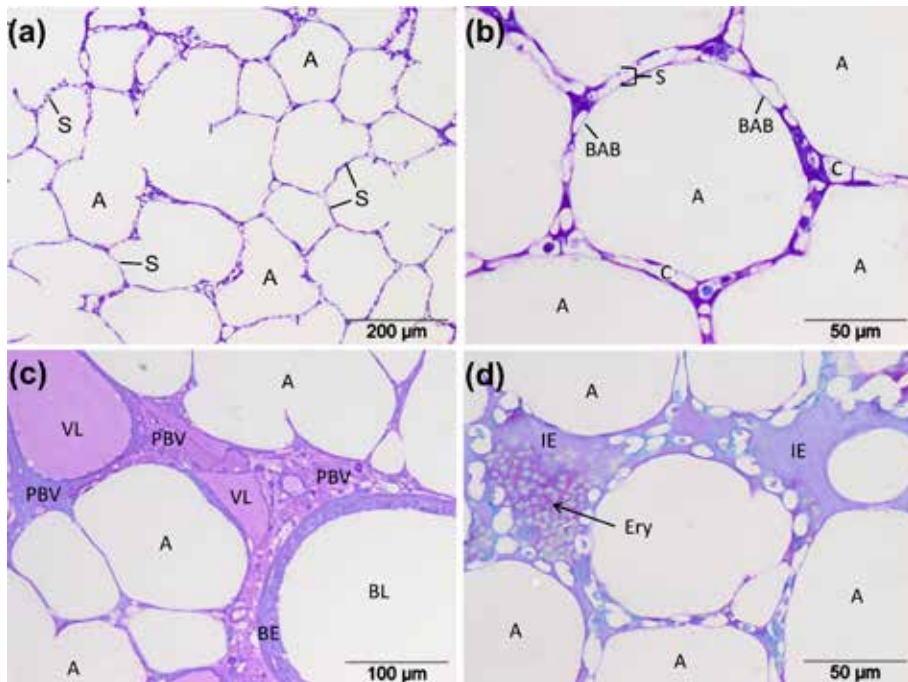
Nach insgesamt 36 h ex vivo (24 h Ischämie und 12 h EVLP) lag der mittlere Oxygenierungsindex ( $\pm$  Standardabweichung) der Lungen in den beiden EVLP-Gruppen bei  $496 \pm 42$  mm Hg (aEVLP) bzw.  $514 \pm 61$  mm Hg (eEVLP). Damit befand er sich gut im physiologischen Bereich und entsprach den intra vitam gemessenen Werten (aEVLP  $519 \pm 45$  mm Hg; eEVLP  $508 \pm 57$  mm Hg). Die Oxygenierung blieb über die gesamte Perfusionszeit stabil (Abb. 1).



**Abb. 1:** Oxygenierungsindex (bei  $FiO_2 = 1$ ) in vivo und während der EVLP (ex vivo lung perfusion). Angaben als Mittelwert und Standardabweichung. Zur Verbesserung der Diagrammlesbarkeit ist die Standardabweichung nur jeweils in einer Richtung eingezeichnet. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,417$ ). Becker S, Steinmeyer J, Avsar M, Höffler K, Salman J, Haverich A, Warnecke G, Ochs M, Schnapper A: Evaluating acellular versus cellular perfusate composition during prolonged ex vivo lung perfusion after initial cold ischemia for 24 hours. *Transplant Int* 2016; 29:88-97

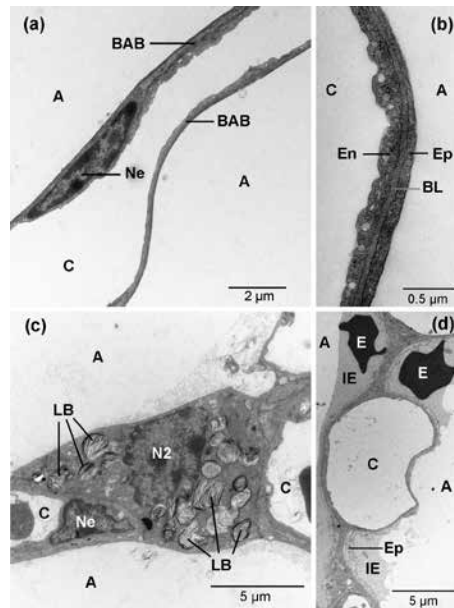
Ebenso wiesen beide EVLP-Gruppen annähernd gleiche Atemwegsdrücke und damit auch Compliance der Lungen auf. Die Werte lagen für die gesamte EVLP-Zeit im Erwartungsbereich der Beatmung ungeschädigter Lungen. Die pulmonale vaskuläre Resistance (PVR) zeigte im Perfusionsverlauf bei beiden Gruppen eine leicht abfallende Tendenz. Insgesamt war sie jedoch bei der eEVLP-Gruppe signifikant höher, vermutlich bedingt durch die höhere Viskosität des Erythrozyten haltigen Perfusats im Vergleich zur zellfreien Lösung.

In der nachfolgenden histologischen und ultrastrukturellen Untersuchung zeigten die EVLP-Gruppen wenig Abweichung von den Kontrollgruppen, d.h. die native Lungenstruktur blieb weitestgehend intakt (Abb. 2 und 3).



**Abb. 2:** Histologie der Lunge nach 24 h kalter Ischämie und 12 h EVLP. Perfusionsfixierung und Toluidinblaufärbung. (a) und (c) Gruppe aEVLP (zellfreies Perfusat); (b) und (d) Gruppe cEVLP (Erythrozyten haltiges Perfusat). Die Mehrzahl der Lungenproben beider Gruppen zeigte eine unveränderte Organstruktur mit gut ventilertem Parenchym, schlanken Alveolarsepten und lichtmikroskopisch kontinuierlicher Blut-Luft-Schranke (a) und (b). Einige wenige Proben enthielten jedoch Bereiche mit geringgradigem Ischämie/Reperfusionsschaden; beide Gruppen waren etwa gleich häufig betroffen (c) und (d). A alveolärer Luftraum, BAB Blut-Luft-Schranke, BE Epithel eines Bronchiolus, BL Lumen des Bronchiolus, C Kapillarlumen, Ery Erythrozyten, IE intraalveoläre Ödemflüssigkeit, PBV peribronchovaskulärer Raum, S Alveolarseptum, VL Gefäßlumen. Becker S, Steinmeyer J, Avsar M, Höffler K, Salman J, Haverich A, Warnecke G, Ochs M, Schnapper A: Evaluating acellular versus cellular perfusate composition during prolonged ex vivo lung perfusion after initial cold ischemia for 24 hours. *Transplant Int* 2016; 29:88-97





**Abb. 3:** Ultrastruktur des Lungenparenchyms nach 24 h kalter Ischämie und 12 h EVLP. (a) und (b) Gruppe aEVLP (zellfreies Perfusat). (c) und (d) Gruppe cEVLP (Erythrozyten haltiges Perfusat). Auch auf elektronenmikroskopischer Ebene war die Mehrzahl der Lungenproben strukturell unverändert (a-c). (a) Alveolarseptum, das das Lumen zweier benachbarter Alveolen trennt. Im Alveolarseptum sind eine geöffnete Kapillare und eine kontinuierliche Blut-Luft-Schranke zu erkennen. (b) Intakte Blut-Luft-Schranke: Alveolarepithel, Basallamina und Kapillarendothel bleiben ohne Schwellung oder Fragmentierung. (c) Alveolarepithelzelle Typ 2 mit zahlreichen Lamellar bodies im Zytoplasma. (d) Auch ultrastrukturell ließen sich bei beiden Gruppen in etwa gleichem Umfang kleine Bereiche identifizieren, die von einem geringgradigen Ischämie/Reperfusionsschaden betroffen waren, hier gekennzeichnet durch eine geringe Menge intraalveolärer Ödemflüssigkeit sowie eine Schwellung des Alveolarepithels. A alveolärer Luftraum, BAB Blut-Luft-Schranke, BL Basallamina, C Kapillarlumen, E Erythrozyt, En Kapillarendothel, Ep Alveolarepithel, IE intraalveoläre Ödemflüssigkeit, LB Lamellar body, Ne Zellkern einer Endothelzelle, N2 Zellkern einer Typ II Zelle. Becker S, Steinmeyer J, Avsar M, Höffler K, Salman J, Haverich A, Warnecke G, Ochs M, Schnapper A: Evaluating acellular versus cellular perfusate composition during prolonged ex vivo lung perfusion after initial cold ischemia for 24 hours. *Transplant Int* 2016; 29:88-97

In einigen wenigen Lungenproben waren jedoch Anzeichen eines geringgradigen Ischämie/Reperfusionsschadens erkennbar. Diese Veränderungen waren disseminiert in allen Lappen der Lungen zu finden. Zudem wies auch die physiologische Lungenstruktur und Ultrastruktur eine erhebliche Heterogenität zwischen den Proben auf. Zur korrekten Beurteilung des Umfangs und der funktionellen Relevanz der Befunde ist somit eine aussagekräftige Quantifizierung unerlässlich. Dies ist über die Anwendung Design-basierter stereologischer Verfahren möglich, die entsprechend ihrer Anlage erwartungstreu („unbiased“) sind, so dass für das Gesamtorgan repräsentative Ergebnisse generiert werden können. Die stereologische Quantifizierung wird derzeit auf licht- und elektronenmikroskopischer Ebene durchgeführt.

■ Projektleitung: Schnapper, Anke (PD Dr. med. vet.), Ochs, Matthias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG); Förderung: BMBF (Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL (PLI)), DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **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.), Mühlfeld, Christian (Prof. Dr. med.), Knudsen, Lars (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF (Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL (PLI))

### **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

### **Lung resident stem cells for treatment of pulmonary fibrosis**

■ Projektleitung: Knudsen, Lars (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Geiser, Thomas (Prof. Dr. med.), Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital Bern, Schweiz, Tamm, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Basel, Schweiz; Förderung: Schweizerischer Nationalfonds

### **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

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

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

### **Immunosenescence and mitochondrial dynamics in acute lung injury**

■ Projektleitung: Brandenberger, Christina (PhD); Förderung: HiLF

### **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

## 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

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

■ Projektleitung: Knudsen, Lars (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kruschinski, Carsten (PD Dr. med.), Allgemeinmedizin, Nawrotzki, Ralph (PD Dr. med.), Institut für Zellbiologie, Heidelberg

### Originalpublikationen

Ahuja S, Knudsen L, Chillappagari S, Henneke I, Ruppert C, Korfei M, Gochuico BR, Bellusci S, Seeger W, Ochs M, Guenther A, Mahavadi P. MAP1LC3B overexpression protects against Hermansky-Pudlak syndrome type - 1 induced defective autophagy in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;DOI: 10.1152/ajplung.00213.2015

Albers RM, Schnapper A, Beyerbach M, Boos A. Quantitative morphological changes in the interplacentomal wall of the gravid uterine horn of cattle during pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2015;13:32

Baisanry A, Bhayana S, Rong S, Ermeling E, Wrede C, Hegermann J, Pennekamp P, Sörensen-Zender I, Haller H, Melk A, Schmitt R. Autophagy Induces Prosenescent Changes in Proximal Tubular S3 Segments. *J Am Soc Nephrol* 2015;DOI: 10.1681/ASN.2014111059

Bartels H, Docker MF, Krappe M, White MM, Wrede C, Potter IC. Variations in the presence of chloride cells in the gills of lampreys (Petromyzontiformes) and their evolutionary implications. *J Fish Biol* 2015;86(4):1421-1428

Becker S, Steinmeyer J, Avsar M, Höffler K, Salman J, Haverich A, Warnecke G, Ochs M, Schnapper A. Evaluating acellular versus cellular perfusate composition during prolonged ex vivo lung perfusion after initial cold ischaemia for 24 hours. *Transpl Int* 2016;29(1):88-97

Birkelbach B, Lutz D, Ruppert C, Henneke I, Lopez-Rodriguez E, Günther A, Ochs M, Mahavadi P, Knudsen L. Linking progression of fibrotic lung remodeling and ultrastructural alterations of alveolar epithelial type II cells in the amiodarone mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309(1):L63-75

Böning A, Rohrbach S, Kohlhepp L, Heep M, Hagmüller S, Niemann B, Mühlfeld C. Differences in ischemic damage between young and old hearts-Effects of blood cardioplegia. *Exp Gerontol* 2015;67:3-8

Brandenberger C, Hotchkiss JA, Krieger SM, Pottenger LH, Harkema JR. Inhalation exposure to ethylene induces eosinophilic rhinitis and nasal epithelial remodeling in Fischer 344 rats. *Chem Biol Interact* 2015;241:66-75

Busley D, Ochs M, Hoeltig D, Ganter M, Acevedo C, Schmiedl A, Hennig-Pauka I. Characterization of surfactant alterations in pigs infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Exp Lung Res* 2016;42(1):1-13

Fischer A, Santana-Cruz I, Hegerman J, Gourle H, Schieck E, Lambert M, Nadendla S, Wesonga H, Miller RA, Vashee S, Weber J, Meens J, Frey J, Jores J. High quality draft genomes of the *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* challenge strains Afade and B237. *Stand Genomic Sci* 2015;10:89

Grothausmann R, Beare R. Facet Analyser: ParaView plugin for automated facet detection and measurement of interplanar angles of tomographic objects. *MIDAS J* 2015;

Grothausmann R, Kellner M, Heidrich M, Lorbeer RA, Ripken T, Meyer H, Kuehnel MP, Ochs M, Rosenhahn B. Method for 3D airway topology extraction. *Comput Math Methods Med* 2015;2015:127010

Hawi N, Reinhold A, Suero EM, Liodakis E, Przyklenk S, Brandes J, Schmiedl A, Krettek C, Meller R. The Anatomic Basis for the Arthroscopic Latarjet Procedure: A Cadaveric Study. *Am J Sports Med* 2016;44(2):497-503

Hegermann J, Lünsdorf H, Ochs M, Haller H. Visualization of the glomerular endothelial glycocalyx by electron microscopy using cationic colloidal thorium dioxide. *Histochem Cell Biol* 2016;145(1):41-51

Holm AT, Wulf-Johansson H, Hvidsten S, Jorgensen PT, Schlosser A, Pilecki B, Ormhøj M, Moeller JB, Johannsen C, Baun C, Andersen T, Schneider JP, Hegermann J, Ochs M, Götz AA, Schulz H, de Angelis MH, Vestbo J, Holmskov U, Sorensen GL. Characterization of spontaneous air space enlargement in mice lacking microfibrillar-associated protein 4. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;308(11):L1114-24

Jonigk D, Izykowski N, Rische J, Braubach P, Kühnel M, Warnecke G, Lippmann T, Kreipe H, Haverich A, Welte T, Gottlieb J, Laenger F. Molecular Profiling in Lung Biopsies of Human Pulmonary Allografts to Predict Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Am J Pathol* 2015;185(12):3178-3188

Kegler K, Spitzbarth I, Imbschweiler I, Wewetzer K, Baumgärtner W, Seehusen F. Contribution of Schwann Cells to Remyelination in a Naturally Occurring Canine Model of CNS Neuroinflammation. *PLoS One* 2015;10(7):e0133916

Knudsen L, Atochina-Vasserman EN, Massa CB, Birkelbach B, Guo CJ, Scott P, Haenni B, Beers MF, Ochs M, Gow AJ. The role of inducible nitric oxide synthase for interstitial remodeling of alveolar

septa in surfactant protein D-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309(9):L959-69

Kupsch A, Lange A, Hentschel MP, Luck S, Schmidt V, Grothausmann R, Hilger A, Manke I. Missing wedge computed tomography by iterative algorithm DIRECT. *J Microsc* 2015;261(1):36-45

Lachmann N, Ackermann M, Frenzel E, Liebhaber S, Brenning S, Happel C, Hoffmann D, Klimenkova O, Lüttge D, Buchegger T, Kühnel MP, Schambach A, Janciauskiene S, Figueiredo C, Hansen G, Skokowa J, Moritz T. Large-scale hematopoietic differentiation of human induced pluripotent stem cells provides granulocytes or macrophages for cell replacement therapies. *Stem Cell Reports* 2015;4(2):282-296

Laue T, Wrann C, Hoffmann-Castendiek B, Pietsch D, Hubner L, Kielstein H. Altered NK cell function in obese healthy humans. *BMC Obesity* 2015;2(1):1

Mahavadi P, Knudsen L, Venkatesan S, Henneke I, Hegermann J, Wrede C, Ochs M, Ahuja S, Chillappagari S, Ruppert C, Seeger W, Korfei M, Guenther A. Regulation of macroautophagy in amiodarone-induced pulmonary fibrosis. *J Pathol* 2015;1(4):252-263

Manke I, Kardjilov N, Schäfer R, Hilger A, Grothausmann R, Strobl M, Dawson M, Grünzweig Ch, Tötze Ch, David Ch, Kupsch A, Lange A, Hentschel MP, Banhart J. Three-Dimensional Imaging of Magnetic Domains with Neutron Grating Interferometry. *Physics Procedia* 2015;69:404-412

McDonough JE, Knudsen L, Wright AC, Elliott W, Ochs M, Hogg JC. Regional differences in alveolar density in the human lung are related to lung height. *J Appl Physiol* (1985) 2015;118(11):1429-1434

Miyakawa K, Joshi N, Sullivan BP, Albee R, Brandenberger C, Jaeschke H, McGill MR, Scott MA, Ganey PE, Luyendyk JP, Roth RA. Platelets and protease-activated receptor-4 contribute to acetaminophen-induced liver injury in mice. *Blood* 2015;126(15):1835-1843

Plaass C, Claassen L, Daniilidis K, Fumy M, Stukenborg-Colsman C, Schmiel A, Ettinger S. Placement of Plantar Plates for Lapidus Arthrodesis: Anatomical Considerations. *Foot Ankle Int* 2015;DOI: 10.1177/1071100715619607

Schieck E, Lartigue C, Frey J, Voza N, Hegermann J, Miller RA, Valguarnera E, Muriuki C, Meens J, Nene V, Naessens J, Weber J, Lowary TL, Vashee S, Feldman MF, Jores J. Galactofuranose in *Mycoplasma mycoides* is important for membrane integrity and conceals adhesins but does not contribute to serum resistance. *Mol Microbiol* 2016;99(1):55-70

Schipke J, Roloff K, Kuhn M, Mühlfeld C. Systemic, but not cardiomyocyte-specific, deletion of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase A increases cardiomyocyte number in neonatal mice. *Histochem Cell Biol* 2015;144(4):365-375

Schlosser A, Pilecki B, Hemstra LE, Kejling K, Kristmannsdottir GB, Wulf-Johansson H, Moeller JB, Füchtbauer EM, Nielsen O, Kirketerp-Møller K, Dubey LK, Hansen PB, Stubbe J, Wrede C, Hegermann J, Ochs M, Rathkolb B, Schrewe A, Bekeredjian R, Wolf E, Gailus-Durner V, Fuchs H, Hrabe de Angelis M, Lindholt

JS, Holmskov U, Sorensen GL. MFAP4 Promotes Vascular Smooth Muscle Migration, Proliferation and Accelerates Neointima Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(1):122-133

Schneider JP, Pedersen L, Mühlfeld C, Ochs M. Staining histological lung sections with Sudan Black B or Sudan III for automated identification of alveolar epithelial type II cells. *Acta Histochem* 2015;117(8):675-680

Vital M, Harkema JR, Rizzo M, Tiedje J, Brandenberger C. Alterations of the Murine Gut Microbiome with Age and Allergic Airway Disease. *J Immunol Res* 2015;2015:Article ID 892568

Willführ A, Brandenberger C, Piatkowski T, Grothausmann R, Nyengaard JR, Ochs M, Mühlfeld C. Estimation of the number of alveolar capillaries by the Euler number (Euler-Poincaré characteristic). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309(11):L1286-93

Zubair S, Fischer A, Liljander A, Meens J, Hegermann J, Gourle H, Bishop RP, Roebbelen I, Younan M, Mustafa MI, Mushtaq M, Bongcam-Rudloff E, Jores J. Complete genome sequence of *Staphylococcus aureus*, strain ILRI\_Eymole1/1, isolated from a Kenyan dromedary camel. *Stand Genomic Sci* 2015;10:109

## Übersichtsarbeiten

Brandenberger C, Ochs M, Mühlfeld C. Assessing particle and fiber toxicology in the respiratory system: the stereology toolbox. *Part Fibre Toxicol* 2015;12:35

Mühlfeld C, Hegermann J, Wrede C, Ochs M. A review of recent developments and applications of morphometry/stereology in lung research. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309(6):L526-36

## Buchbeiträge, Monografien

Ochs M. Morphometrie in der Mikroskopie: Stereologische Methoden. In: Mulisch M, Welsch U, Aeschl E[Hrsg.]: *Romeis - Mikroskopische Technik*. 19. Aufl. Berlin: Springer Spektrum, 2015. S. 515-524

Schnapper A, Ochs M. Lung transplantation and the blood-gas barrier. In: Makanya AN[Hrsg.]: *The Vertebrate Blood-Gas Barrier in Health and Disease*. Cham: Springer International Publishing, 2015. S. 189-220

## Abstracts

2015 wurden 12 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Ebel, Christian (Dr. med.): Clonal in vitro analysis of neurotrophin receptor p75-immunofluorescent cells reveals phenotypic plasticity of primary rat olfactory ensheathing cells.

Hübner, Lena (Dr. med.): Untersuchungen zur Aktivierbarkeit humaner natürlicher Killerzellen durch Adipokine.

Laue, Tobias (Dr. med.): Der kurz- und langzeitige Einfluss von Leptin auf humane NK-Zellen bei Normal- und Übergewichtigen.

Schneider, Jan Philipp Maria (Dr. med.): Veränderungen der Gewebedimensionen von Mäuselungenproben während Entwässerung und Einbettung im Rahmen unterschiedlicher histologischer Prozessierung für stereologische Untersuchungen.

Weiberg, Desiree Giesela Dorothea (Dr. med.): Die Rolle von IgM<sup>+</sup>-B-Zellen aus der Milz bei einer spezifischen Immunantwort gegen oral verabreichtes Ovalbumin.

### Stipendien

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

### Wissenschaftspreise

Becker, Simon: Basic Science Travel Grant der European Society for Organ Transplantation (ESOT) für einen Forschungsaufenthalt bei Professor Stig Steen, Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital of Lund, Lund, Schweden.

Lopez Rodriguez, Elena (PhD): Posterpreis der Gordon Research Conference - Frontiers of Science für die Präsentation „Targeting lung epithelium in bleomycin-induced lung fibrosis using lung surfactant as pirfenidone carrier“ während der Conference on Lung Development, Injury and Repair in Boston, USA.

### Auszeichnungen

Becker, Simon: Best Young Investigator's Presentation Award der European Society for Heart and Lung Transplantation für seinen Beitrag beim diesjährigen Kongress der ESHLT in Wengen, Schweiz; Young Investigator Award der European Society for Organ Trans-

plantation (ESOT) für das Abstract und den Vortrag „The effect of ischemia during 12 hours ex vivo lung perfusion: Analysis of lung physiology and metabolic activity“ in Brüssel, Belgien.

### 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.): Chair des Membership Committee der Fleischner Society for Thoracic Imaging and Diagnosis; Editorial Board Mitglied der Zeitschriften „Annals of Anatomy“ und "Histochemistry and Cell Biology"; 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.

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

Schneider, Jan Philipp (Dr. med.): 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, Arterial 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.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **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 Lympflüssigkeit 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 vorangegangenen Projekten 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; Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

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

■ Projektleitung: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Vorab

### **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.); Förderung: Niedersächsisches Vorab

### **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; Förderung: Niedersächsisches Vorab

### **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.); Förderung: Niedersächsisches Vorab

### **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; Niedersächsisches Vorab

### **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.); Förderung: Niedersächsisches Vorab

### **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.); Förderung: Niedersächsisches Vorab

### **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; Förderung: Niedersächsisches Vorab

### **Lymphfluss durch den Lymphknoten**

■ Projektleitung: Blum, Katrin (Dr. med./Privatdozent) Radiologie/ Düsseldorf; Kooperationspartner: Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Vorab

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

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

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

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

### **Originalpublikationen**

Pabst R. Mucosal vaccination by the intranasal route. Nose-associated lymphoid tissue (NALT)-Structure, function and species differences. *Vaccine* 2015;33(36):4406-4413

Laue, Tobias (Dr. med.): Der kurz- und langzeitige Einfluss von Leptin auf humane NK-Zellen bei Normal- und Übergewichtigen.

### **Abstracts**

2015 wurden 3 Abstracts publiziert.

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

Pabst, Reinhard (Prof. Dr. med.): Vertrauensdozent der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der MHH; Vorsitzender der Kommission: „Gute wissenschaftliche Praxis“ der MHH.

### **Promotionen**

Hübner, Lena (Dr. med.): Untersuchungen zur Aktivierbarkeit humaner natürlicher Killerzellen durch Adipokine.



## Institut für Neuroanatomie

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

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

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Weiterführende Untersuchungen zur Rekonstruktion peripherer Nerven mit Patienten-spezifischen Implantaten

Im Rahmen des von Frau Professorin Grothe am Institut für Neuroanatomie koordinierten und durch die Europäische Kommission geförderten Projektes BIOHYBRID (FP7-HEALTH-Programm) haben in den Jahren 2011-2015 zehn Partner aus europäischen Ländern (Deutschland, Italien, Portugal, Schweden und Spanien) und dem assoziierten Israel an der Entwicklung komplexer Nervenimplantate auf der Basis von hohlen Chitosan-Röhrchen gearbeitet. Die umfassenden multidisziplinären prä-klinischen Studien wurden auf zellulärer Ebene und in Tiermodellen durchgeführt und haben zur Publikation von etwa 50 begutachteten Artikeln, in teils führenden internationalen Journalen auf dem Gebiet der Biomaterialien und des „Tissue Engineerings“, geführt.

Unsere Arbeitsgruppe verfolgt seit etlichen Jahren sowohl zell-basierte als auch materialwissenschaftliche Ansätze zur Förderung der peripheren Nervenregeneration mithilfe einfacher oder komplexer bioartifizierender Nervenimplantate. Für den klinischen Einsatz verfügbare künstliche biodegradierbare Nervenleitschienen konnten bisher nicht den durch körpereigenen Gewebeersatz erzielbaren Therapieerfolg erreichen.

Verletzungen peripherer Nerven, die einer chirurgischen Überbrückung der zwischen durchtrennten Nervenenden entstandenen Defektstrecken bedürfen, treten als Folge von Berufs-, Haushalts- und Freizeitunfällen auf. Die Verwendung eines körpereigenen Nervenersatzes ruft neue Verletzungen und funktionelle Ausfälle der Spendernerven hervor und ist deshalb nur begrenzt möglich.

Unter der Leitung des Institutes für Neuroanatomie wurden zunächst 1-kammerige (hohle) Nervenleitschienen aus Chitosan für den klinischen Einsatz in prä-klinischen Tiermodellen erfolgreich evaluiert und anschließend für den klini-

schen Gebrauch zugelassen. Chitosan ist ein natürliches Biopolymer, das durch Hydrolyse aus dem in Krabbenpanzern enthaltenen Chitin gewonnen wird. Die daraus hergestellten Nervenleitschienen sind biokompatibel und biologisch abbaubar. Nicht zuletzt aufgrund ihrer Transparenz, Kollaps-stabilität und leichten Verarbeitbarkeit, finden sie seit bereits etwa einem Jahr in der Klinik Anwendung für kurzstreckige Nervenüberbrückungen.

Darüber hinaus besteht weiterhin der Bedarf nach Implantaten für eine langstreckige Nervenüberbrückung, und die moderne regenerative Medizin verlangt die Entwicklung Patienten-spezifischer Implantate. Jüngste Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe haben im Verbund mit den Studien unserer europäischen Partner gezeigt, dass die Chitosan-Nervenleitschienen bei Ratten mit Diabetes Typ II relevanten Blut-Glukose-Spiegeln die Regeneration durchtrennter Nerven noch besser unterstützen als bei systemisch gesunden Tieren. Zudem konnten wir im Tiermodell zeigen, dass das longitudinale Einziehen eines perforierten Chitosanfilms in die Röhrchen und damit die Schaffung eines 2-kammerigen Implantates die Vaskularisierung der Regenerate und nachfolgend den Grad der funktionellen Wiederherstellung über eine kritische Defektstrecke von 15 mm verbessert. Die Studien wurden kürzlich in Biomaterials publiziert (Meyer et al., Biomaterials 2016, 76:33-51).

Zukünftige Studien befassen sich nun mit der Eignung dieser weiterentwickelten Implantate für die zeitverzögerte Rekonstruktion von Nervendurchtrennungen und weiteren Möglichkeiten, solche Implantate Patienten-spezifisch (z.B. auf das Lebensalter abgestimmt) zu gestalten.



**Abb. 1:** Die Abbildung skizziert das Konzept unserer zukünftigen Projekte, die wir zum Teil gleichfalls als internationale Verbundprojekte, in einem multidisziplinären Ansatz unter Einbeziehung der (Bio-)Materialwissenschaften, des „Tissue Engineering“, der Gentherapie und der lokalen Freisetzung von regenerations-fördernden Substanzen, planen. Durch aktive Kooperation unterschiedlicher Fachrichtungen wird die Überführung von Erkenntnissen aus den Basiswissenschaften in die Produktentwicklung und die klinische Anwendung möglich. Nicht zuletzt durch eine enge Zusammenarbeit mit klinischen Wissenschaftlern (Nervenchirurgen) streben wir die Entwicklung Patienten-spezifischer Nervenimplantate an.

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

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### 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.

### Role of changes in the actin cytoskeleton as potential therapeutic target in ALS - PE2/5 Actin ALS

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

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

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

**Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM): Entwicklung und Produktion einer innovativen Nervenleitschiene zur Unterstützung der Regeneration verletzter Digitalnerven (EPINUR)**

■ Projektleitung: Haastert-Talini, Kirsten (Prof. Dr.); Förderung: AiF Projekt GmbH ZIM - Kooperationsprojekte -

**Die Rolle des SMN Proteins bei der Bildung von RNA- und Protein-Akkumulationen bei der neurodegenerativen Erkrankung Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)**

■ Projektleitung: Förthmann, Benjamin (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH HiLF

**Funktionelle, molekulare und morphometrische Evaluation im Morbus Parkinson Rattenmodell nach intrastriatraler Transplantation neuronaler Progenitorzellen**

■ Projektleitung: Grothe, Claudia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: MHH-Neurochirurgie

**Originalpublikationen**

Haastert K, Mauritz C, Chaturvedi S, Grothe C. Human and rat adult Schwann cell cultures: fast and efficient enrichment and highly effective non-viral transfection protocol. *Nat Protoc* 2007;2(1):99-104

Kreshuk A, Walecki R, Koethe U, Gierthmuehlen M, Plachta D, Genoud C, Haastert-Talini K, Hamprecht FA. Automated tracing of myelinated axons and detection of the nodes of Ranvier in serial images of peripheral nerves. *J Microsc* 2015;259(2):143-154

Li S, Payne S, Wang F, Claus P, Su Z, Groth J, Geradts J, de Ridder G, Alvarez R, Marcom PK, Pizzo SV, Bachelder RE. Nuclear basic fibroblast growth factor regulates triple-negative breast cancer chemo-resistance. *Breast Cancer Res* 2015;17:91-015-0590-3

Meyer C, Stenberg L, Gonzalez-Perez F, Wrobel S, Ronchi G, Udina E, Sukanuma S, Geuna S, Navarro X, Dahlin LB, Grothe C, Haastert-Talini K. Chitosan-film enhanced chitosan nerve guides for long-distance regeneration of peripheral nerves. *Biomaterials* 2015;76:33-51

Meyer C, Wrobel S, Raimondo S, Rochkind S, Heimann C, Shahar A, Ziv-Polat O, Geuna S, Grothe C, Haastert-Talini K. Peripheral nerve regeneration through hydrogel enriched chitosan conduits containing engineered Schwann cells for drug delivery. *Cell Transplant* 2016;25(1):159-182

Rohrbeck A, Stahl F, Höltje M, Hettwer T, Lindner P, Hagemann S, Pich A, Haastert-Talini K. C3-induced release of neurotrophic factors from Schwann cells - potential mechanism behind its regeneration promoting activity. *Neurochem Int* 2015;90:232-245

Ronchi G, Haastert-Talini K, Fornasari BE, Perroteau I, Geuna S, Gambarotta G. The Neuregulin1/ErbB system is selectively regulated during peripheral nerve degeneration and regeneration. *Eur J Neurosci* 2016;43(3):351-364

Rumpel R, Baron O, Ratzka A, Schroder ML, Hohmann M, Effenberg A, Claus P, Grothe C. Increased innervation of forebrain targets by midbrain dopaminergic neurons in the absence of FGF-2. *Neuroscience* 2016;314:134-144

**Übersichtsarbeiten**

Forthmann B, Aletta JM, Lee YW, Terranova C, Birkaya B, Stachowiak EK, Stachowiak MK, Claus P. Coalition of Nuclear Receptors in the Nervous System. *J Cell Physiol* 2015;230(12):2875-2880

Geuna S, Raimondo S, Fregnan F, Haastert-Talini K, Grothe C. In vitro models for peripheral nerve regeneration. *Eur J Neurosci* 2016;43(3):287-296

Hensel N, Rademacher S, Claus P. Chatting with the neighbors: crosstalk between Rho-kinase (ROCK) and other signaling pathways for treatment of neurological disorders. *Front Neurosci* 2015;9:198

**Abstracts**

2015 wurden 21 Abstracts publiziert.

**Promotionen**

Bronzlik, Paul (Dr. med.): Tierexperimentelle Untersuchungen an Mausmutanten zur Funktion der endogenen Polysialinsäure bei der peripheren Nervenregeneration.

**Master**

Freund, Lena Julie (M.Sc.): In vitro analysis of a potential piezoelectric effect of electrospun meshes on schwann cell morphology and neurite outgrowth.

Müller, Carina (M.Sc.): Struktur und Funktion von Stressgranula in Motoneuron-Erkrankungen.

**Bachelor**

Dehus, Janina (B.Sc.): Intrazelluläre Lokalisation des Survival of Motoneuron (SMN) Proteins in neuronalen Zellen.

Dragon, Anna (B.Sc.): Dipeptide Repeat Proteins bei der Amyotrophen Lateralsklerose.

Kummerfeld, Delf-Magnus (B.Sc.): The influence of FGF-2 on the Wnt/beta-catenin pathway during dopaminergic neuron development in vitro.

Schade, Sophie Kristin (B.Sc.): Influence of Wnt-signaling on neuronal proliferation and differentiation.

Vogt, Nikolaus (B.Sc.): Die Rolle des survival of motor neuron Proteins (SMN) bei der Retinsäure-abhängigen neuronalen Differenzierung.

### Stipendien

Schwarz, Lisa-Marieke (cand. med.): StrucMed-Programm.

Schröder, Marie Luise (cand. med. vet.): Stipendium MHH.

Rademacher, Sebastian (PhD-Student): Stipendium MHH/ZSN.

Lübben, Verena (PhD-Student): Stipendium MHH/ZSN.

### 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.): Fachgutachterin für verschiedene internationale peer-reviewed Journals, Fachgutachter für Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, H2020-FETOPEN-2014-2015-RIA, Section Editor Biomed Research International.

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

## Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie

- **Direktor:** Prof. Dr. Ernst Ungewickell (bis 31.03.2015)
- **Kommissarische Leitung:** Prof. Dr. Matthias Ochs / Prof. Claudia Grothe (ab 01.04.2015)

Tel.: 0511/532-6745 (Sekretariat Zellbiologie) • E-Mail: Ochs.matthias@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/institute/zellbiologie/

- Keywords: Amphiphysin-2, Antigenpräsentation, Biokompatibilität, Clathrin, Epsin, Herpesviren, Implantate, Medicalschoolbook, Membrandomänen, MHC, Nanobiotechnologie, Niere, Phagozytose, Regeneration

### Forschungsprofil

Im Mittelpunkt des Forschungsinteresses der Abteilung stehen:

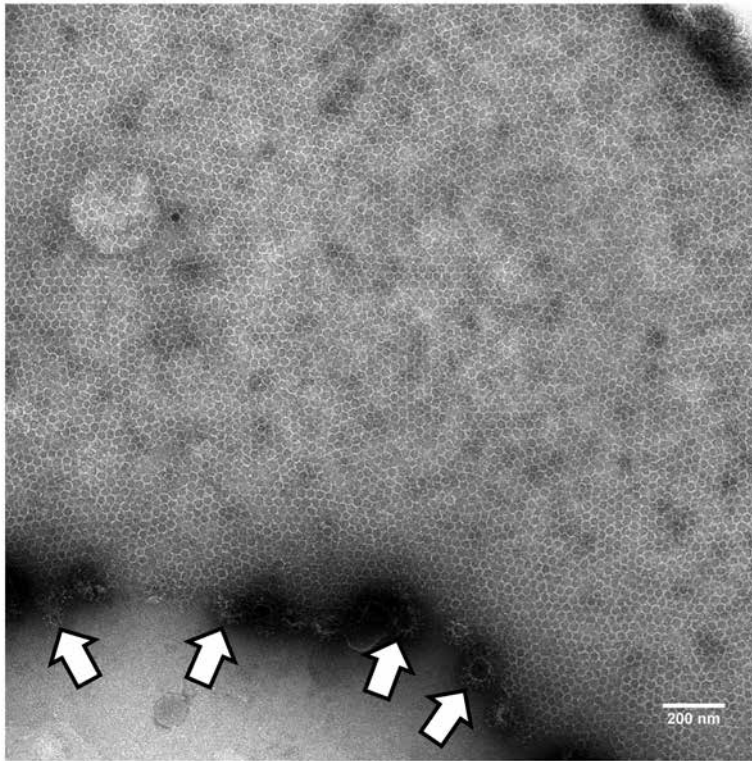
- 1) die Aufklärung der Mechanismen der Clathrinkäfigbildung;
- 2) die Entwicklung nanobiologischer Ansätze zur Nutzung von Clathrinnetzwerken auf Oberflächen;
- 3) die Erforschung von Membrandomänen und ihrer Funktionen im intrazellulären Transport und bei der Antigenpräsentation;
- 4) Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Zellbiologie von Herpesviren;
- 5) Interaktionen der verschiedenen Gewebe mit biokompatiblen Implantatmaterialien im Mittelohr und kardiovaskulären System;
- 6) Untersuchungen zur Funktion von Amphiphysin-2 in der Niere.

Zur Bearbeitung unserer Fragestellungen werden biochemische, molekularbiologische, immunologische und ein breites Spektrum von licht- und elektronenmikroskopischen Methoden eingesetzt.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

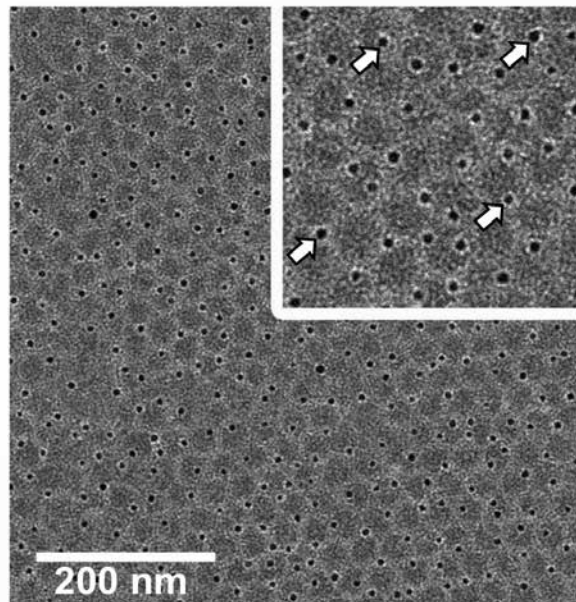
#### **Planare Clathringitter als Matrix für Nanopartikel und biologisch aktive Moleküle**

In den letzten Jahren hat sich eine erstaunliche Entwicklung vollzogen, die es möglich macht, Geräte, Werkzeuge und sogar Maschinen im Nanometerbereich herzustellen. So kann man mit modifizierter DNA vielfältige Raumstrukturen in dieser Größenordnung aufbauen. Die Erzeugung von regelmäßig strukturierten Oberflächen bis in den Bereich von Millimetern, wie sie z.B. für die Entwicklung von Biosensoren wünschenswert wäre, bereitet mit dieser Technik allerdings Schwierigkeiten. Als Alternative bieten sich Proteine an, die sich spontan zu hochgeordneten Strukturen zusammenlagern. Tatsächlich konnten wir kürzlich in Kollaboration mit Dr. Iwan Schaap (vormals Universität Göttingen, jetzt Heriot-Watt University, Edinburgh, UK) und Dr. Mitja Platen (Universität Göttingen) das nanobiotechnologische Potential des selbst-assemblierenden Proteins Clathrin demonstrieren. In Vorarbeiten war es uns bereits gelungen, die Bildung von "clathrin-coated vesicles" (intrazellulären "Transportbehältern" für Membranrezeptoren und ihre Liganden) aus einer flachen Liposomenmembran vollständig in vitro zu rekonstituieren. Ausgangspunkt für diese Arbeiten war die Beobachtung, dass dreibeinige Clathrinmoleküle auf flachen Membranen ausgedehnte hexagonale Gitter bilden, wenn sie vorher über ein modifiziertes Adaptermolekül (H6-Epsin144-575) an die Membranoberfläche rekrutiert werden (Abbildung A).



**Abb. 1:** Planare Clathringitter auf liposomalen Membranen. Bei Temperaturen von etwa 4 Grad Celsius bieten biologische Membranen hinreichend Widerstand, um darauf Clathrin entgegen seiner Neigung in planar-hexagonale Gitter zusammenzulagern (Bildmitte). Nur dort, wo sich die Membran natürlich wölbt, entstehen räumliche Clathringitter (Ränder, Beispiele mit Pfeilen markiert).

Wir konnten zeigen, dass der Aufbau solcher flacher, hexagonaler Gitter nicht nur auf biologischen Membranen, sondern auch auf anderen Oberflächen, wie z.B. Kohlefilm, Plastik, Glas und Aluminium gelingt. Die Möglichkeit der Herstellung solcher Gitter bot die Gelegenheit, ihre Mechanik genauer zu analysieren und deren Bedeutung für die Funktion von Clathrin bei der Bildung von Transportvesikeln zu klären. Die Gitter zeichnen sich durch eine hohe mechanische Stabilität und Belastbarkeit aus. Dies beruht auf der Fähigkeit von H6-Epsin144-575, mit sehr unterschiedlichen Oberflächen feste Interaktionen einzugehen. Diese Wechselwirkung übersteht sogar Austrocknung, so dass H6-Epsin144-575-behandelte Oberflächen nach Rehydratation und Clathrinzugabe wieder regelmäßige Gitterstrukturen ausbilden. Außerdem erwies sich auch das vollständig assemblierte Gitter als weitgehend trocknungsresistent: nach Rehydratisierung nahm das Clathringitter wieder die ursprüngliche Höhe über der Oberfläche ein, wie Messungen mit Rasterkraftmikroskopie (Kollaboration mit Dr. Iwan Schaap und Dr. Mitja Platen) bestätigten. Für eine nanobiotechnologische Anwendung ist aber nicht nur die Robustheit der molekularen Gitterstruktur, sondern auch die Möglichkeit zur Anbindung von Liganden von entscheidender Bedeutung. Dafür eignet sich ein Clathrin-basiertes System besonders gut, da Clathrinmoleküle zwar aus schweren und leichten Ketten bestehen, aber nur die schweren Ketten für die Gitterbildung benötigt werden. Die leichten Ketten erfüllen in Zellen regulatorische Funktionen, können sich *in vitro* gut an "leere" schwere Ketten anlagern und lassen sich molekularbiologisch als Fusionsproteine produzieren. Als "proof of principle" haben wir leichte Ketten mit Goldpartikeln markiert und damit flache, hexagonale Gitter aus schweren Ketten von Clathrin behandelt. Dies führte zu einer quasi-kristallinen Anordnung von Goldpartikeln im Gitter (Abbildung 2).



**Abb. 2:** Rekrutierung von kolloidalen Goldpartikeln an Clathringittern. Die quasi-kristalline Anordnung des kolloidalen Golds (Beispiele mit Pfeilen markiert) verdeutlicht das Potential des Clathringitters als Matrix zur lokal kontrollierten Bildung von Nanokristallen und dient der Visualisierung des Konzepts der geordneten Immobilisierung von Enzymen oder anderen Effektoren.

Prinzipiell können auch Enzyme an das Gitter gebunden werden und dort ihre Arbeit verrichten. Um dies nachzuweisen, haben wir ein Enzym (Hsc70) eingesetzt, das Clathringitter auflösen kann. Dazu ist eine sogenannte J-Domäne essenziell, die Bestandteil des Clathrin-bindenden Proteins Auxilin ist und dafür sorgt, dass Hsc70 an das Gitter rekrutiert und aktiviert wird. Wir haben ein Fusionsprotein aus J-Domäne und der leichten Kette von Clathrin hergestellt und in ein planares Gitter aus schweren Ketten eingebaut. Die Zugabe von Hsc70 führte wie erwartet zur Dissoziation des Clathringitters in strikter Abhängigkeit vom vorangegangenen Einbau des J-Domänen-Fusionsproteins. Eine Fourieranalyse der Gitter zeigte, dass die Rekrutierung/Aktivierung von Hsc70 durch stöchiometrisch gebundenes J-Domänen-Fusionsprotein mindestens genauso effektiv verläuft wie die "uncoating"-Reaktion mit dem natürlichen Cofaktor Auxilin. Unsere Untersuchungen weisen nach, dass 2-dimensionale Clathringitter effizient mit Nanopartikeln und Enzymen funktionalisiert werden können. Dies eröffnet den Weg zu ihrer Anwendung als Matrix für Sensoren und biosynthetische Reaktoren.

■ Projektleitung: Dannhauser, Philip N. (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schaap, Iwan (Dr. rer. nat.), Platen, Mitja (Dr. rer. nat.), Heriot-Watt-University Edinburgh, UK und Universität Göttingen; Förderung: LOM und Grundbudget der Abteilung

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Der Einfluss der leichten Ketten von Clathrin auf die Steifheit von Clathringittern und die Bildung von Clathrin-bedeckten Membranvesikeln

■ Projektleitung: Ungewickell, Ernst (Prof. Dr. rer. nat.), Dannhauser, Philip (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Schaap, Iwan (Dr. rer. nat.), Universität Göttingen und Platen, Mitja (Dr. rer. nat.), Universität Göttingen

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

■ Projektleitung: Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Virologie/MHH; Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Virologie/MHH; Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Virologie/MHH; Rosenhahn, Bodo (Prof. Dr.-Ing.), Institut für Informationsverarbeitung, Leibniz Universität Hannover; Bosse, Jens (Dr. rer. nat.) Heinrich-Pette-Institut, Hamburg; Bailer, Susanne (PD Dr. rer. nat.), Institut für Grenzflächenverfahrenstechnik IGVT, Universität Stuttgart; Diefenbach, Russel (PhD), Westmead Millennium Institute, Westmead, Australia;

### Entwicklung eines biochemischen Modells für lipidbasierte Membrandomänen ("lipid rafts")

■ Projektleitung: Lindner, Robert (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Möller, Hanna (M.Sc.); Szarozszyk, Malgorzata (M.Sc.); Naim, Hassan (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Physiologische Chemie, Tierärztliche Hochschule Hannover

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

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

### Verifizierung der zellbiologischen Kompetenz des BIO-MEMUC (Bio-Middle Ear MUCosa) Modells als sinnvolle Alternativmethode zur Implantattestung im Tier

■ Projektleitung: Brandes, Gudrun (Dr. med.); Kooperationspartner: Reber, Lucas (FWJ); Duda, Franziska (Dr. med. vet.), HNO-Klinik/MHH; Lipokatic-Takacs, Esther (Dr. rer. nat.), HNO-Klinik/MHH; Lenarz, Thomas (Prof. Prof. Dr. med.), HNO-Klinik/MHH

### Originalpublikationen

Andruszkow JHK, Groos S, Klaus C, Schneider U, Petersen C, Gassler N, Knüchel R, Luciano L. Loss of gap junctions in biliary atresia occurs simultaneously with declined expression of Protein kinase C $\alpha$ . *Z Gastroenterol* 2015;53(01):A1\_33

Dannhauser PN, Platen M, Böning H, Schaap IA. Durable protein lattices of clathrin that can be functionalized with nanoparticles and active biomolecules. *Nat Nanotechnol* 2015;10(11):954-957

Dannhauser PN, Platen M, Böning H, Ungewickell H, Schaap IA, Ungewickell EJ. Effect of clathrin light chains on the stiffness of clathrin lattices and membrane budding. *Traffic* 2015;16(5):519-533

Duda F, Bradel S, Bleich A, Abendroth P, Heemeier T, Ehlert N, Behrens P, Esser KH, Lenarz T, Brandes G, Prenzler NK. Biocompatibility of silver containing silica films on Bioverit(R) II middle ear prostheses in rabbits. *J Biomater Appl* 2015;30(1):17-29

Funk C, Ott M, Raschbichler V, Nagel CH, Binz A, Sodeik B, Bauerfeind R, Bailer SM. The Herpes Simplex Virus Protein pUL31 Escorts Nucleocapsids to Sites of Nuclear Egress, a Process Coordinated by Its N-Terminal Domain *PLoS Pathog* 2015;11(6):e1004957

Kubis HP, Scheibe RJ, Decker B, Hufendiek K, Hanke N, Gros G, Meissner JD. Primary skeletal muscle cells cultured on gelatin bead microcarriers develop structural and biochemical features characteristic of adult skeletal muscle. *Cell Biol Int* 2015;DOI: 10.1002/cbin.10565

Sörensen-Zender I, Bhayana S, Susnik N, Rolli V, Batkai S, Baisanthy A, Bahram S, Sen P, Teng B, Lindner R, Schiffer M, Thum T, Melk A, Haller H, Schmitt R. Zinc-alpha2-Glycoprotein Exerts Antifibrotic Effects in

Kidney and Heart. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(11):2659-2668

### Abstracts

2015 wurden 8 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Bargsten, Anna (Dr. med.): Das BAR-Domäne-Protein Bin1 / Amphiphysin 2 im Kortex der Rattenniere.

Hauser, Julian Till (Dr. med.): Coalescence of B-cell receptor and invariant chain-MHC II in a raft-like membrane domain.

Wittrock, Inga-Mayte (Dr. med.): Das BAR-Domäne-Protein Bin1 im Proximalen Tubulus der Niere.

### Wissenschaftspreise

Groos, Stephanie (Dr. med.): Lehrpreis der Studierendenschaft.

Groos, Stephanie (Dr. med.): Lehrpreis Medizin für das erste Studienjahr, 1. Platz.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lindner, Robert (Dr. rer. nat.): Gutachter für BBA Biomembranes und Journal of Leukocyte Biology.

Bauerfeind, Rudolf (Dr. rer. nat.): Gutachter für Cellular Microbiology und Journal of Cell Science.

Brandes, Gudrun (Dr. med.): Arbeit an insgesamt 4 wissenschaftlichen Projekten und Gutachter für 10 verschiedene Fachjournale.



## Institut für Molekular- und Zellphysiologie

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

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

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

### Forschungsprofil

Wissenschaftlich beschäftigt sich das Institut für Molekular- und Zellphysiologie mit den 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 den vergangenen Jahren ist die Bedeutung solcher Motorproteine für verschiedenste 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.

Unser Ziel ist aufzuklären, wie Mutationen in Motorproteinen oder in assoziierten Proteinen die molekularen Funktionsprinzipien der Motorproteine verändern und zu entsprechenden Krankheitsbildern führen. Ein 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.

Der derzeitige Hauptfokus ist die Frage, wie verschiedene Punktmutationen, auch in anderen sarkomerischen und nicht-sarkomerischen Proteinen, 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 als ob in diesen Zellen kein mutiertes Protein exprimiert wurde. 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. Die resultierende funktionelle Variabilität zwischen benachbarten Kardiomyozyten verursacht im zellulären Netzwerk des Myokards Distorsionen im Gewebeverband, die zum FHC-typischen zellulären und myofibrillären Disarray mit Hypertrophie und Fibrose führen. Inzwischen konnten wir zeigen, dass die Ursache der Zell zu Zell Variabilität des Anteils an mutiertem Protein vermutlich darauf beruht, dass mutiertes und wildtyp-Allel unabhängig voneinander in zufälligen bursts transkribiert werden. Erste Tests bestätigen diese Hypothese, mit der wir das gesamte Spektrum unserer bisher erhobenen Daten quantitativ (per Modellrechnung) erklären können. Dieses Konzept lässt erwarten, dass jede Mutation in einem sarkomerischen oder auch nicht-sarkomerischen Protein (z.B. Kinasen), die zu einer funktionellen Änderung im Sarkomer führt über eine solche zufällige, burst-like Transkription zu funktionellem Ungleichgewicht zwischen einzelnen Kardiomyozyten führt und somit den Phänotyp einer hypertrophischen Kardiomyopathie auslösen kann.

In unseren bisherigen Untersuchungen waren wir auf 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 einer humanen, ventriculären Zelllinie, 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.

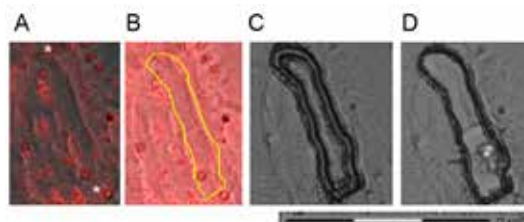
## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Allele specific mRNA expression analysis in single cardiomyocytes of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy-patients with heterozygous MYH7 ( $\beta$ -myosin heavy chain) point mutations

Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) is a quite frequent disease of the heart with an incidence of 1:500. Clinically it is associated with arrhythmias, syncope, sudden cardiac death and heart failure. About half of the cases are inherited and thus belong to the Familial Hypertrophic Cardiomyopathy (FHC). Most FHC cases have been linked to mutations in proteins that encode for sarcomeric proteins. The MYH7 gene, encoding for the  $\beta$ -myosin heavy chain ( $\beta$ -MyHC), is one of the most commonly affected genes. Mutations in this gene can lead to altered relative calcium sensitivity and force generation in cardiomyocytes. Next to the asymmetric hypertrophy of the left ventricle and septum most patients show interstitial fibrosis and a marked cardiomyocyte and myofibrillar disarray. The degree of the cardiomyocyte disarray has been correlated with the risk for sudden cardiac death. However, the underlying pathomechanisms are still unknown.

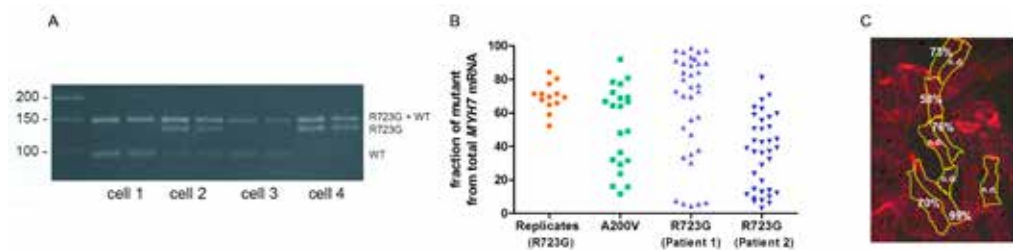
In previous work we found a large functional variability among individual cardiomyocytes in tissue samples of affected patients. Some cardiomyocytes were in fact functionally indistinguishable from control cardiomyocytes as if they had not expressed the mutant protein. Other cardiomyocytes, had highly abnormal calcium sensitivity and highly abnormal force generation at physiological intracellular calcium concentrations, signifying substantial levels of mutant protein. Since mass spectrometry is not sufficiently sensitive to quantify mutant vs. wildtype protein in individual cardiomyocytes we aimed to quantify mutant vs. wildtype mRNA to test whether already at the mRNA level a large variability in the mutant transcript could be seen.

We examined the allelic expression of the MYH7 gene in single cardiomyocytes from FHC patients. Individual cardiomyocytes were isolated by laser capture microdissection (LCM). Cell borders were identified in flash frozen tissue sections by fluorescent labelling of desmosomes (Fig. 1A) and by the striation pattern (Fig. 1B). Single cells were excised (Fig. 1C) and isolated by an additional laser pulse (Fig. 1D).



**Abb. 1:** Isolation of individual cardiomyocytes from shock frozen tissue. Identification of single cardiomyocytes by fluorescent labelling of cadherin at the desmosomes (A, desmosomes marked by asterisks), and by the striation pattern (B). Dissection of individual cells by laser microdissection (C) and isolated by a second laser pulse that catapults the dissected tissue into a reaction tube (D).

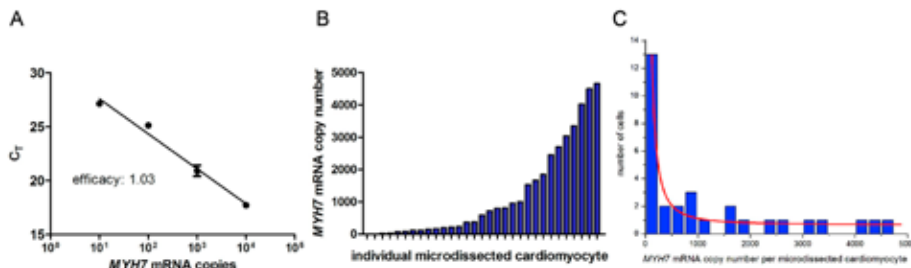
To test for variable expression of mutant mRNA we established FHC-mutation specific single cell allelic expression analyses for the MYH7 gene. Allelic expression was analyzed in one FHC-patient with the mutation A200V and two FHC-patients with the mutation R723G. Individual cardiomyocytes were isolated by LCM and lysed. The cell lysate was analyzed in duplicates. The MYH7-mRNA was reverse transcribed and used for subsequent single cell nested qPCR amplification of both alleles with comparable efficacy. A reconditioning PCR was applied to eliminate heteroduplexes of the two alleles, generated in late cycles of the PCR. Relative allelic expression analysis was finally performed by an allele specific restriction digest, resulting in specific fragments for the wildtype allele, the mutant allele, and for the total MYH7 mRNA (mutant and wildtype allele). The restriction fragments were separated by agarose gel electrophores (Fig. 2A). The integrated optical densities (IOD) of each fragment was determined and normalized to the length of each fragment. The relative expression levels of the wildtype and mutant allele per total MYH7 mRNA were finally calculated from the normalized IODs. For the A200V patient 21 individual cardiomyocytes were analyzed. The relative expression level of the A200V-allele in these cells ranges from 16% to 92%. Similar results were obtained from the patients with the mutation R723G. Here 35 and 36 individual cells were analyzed, the relative expression levels of the R723G-allele ranged from 6% to 81% and from 5% to 96%, respectively. In contrast, a much smaller variation was detected using 13 aliquots of mRNA isolated from a cardiac cryosection diluted to the single cell RNA level as an internal control for the experimental scatter in our experiments (Fig. 2B). For one patient with the mutation R723G adjacent and neighboring cardiomyocytes could be analyzed. Here, the relative ratios of the mutant allele varied up to 30% from cell to cell (Fig. 2C).



**Abb. 2:** Cell-to-cell allelic imbalance in cardiomyocytes from FHC-patients. Isolated cardiomyocytes were lysed. Lysates were subjected to single cell RT PCR in duplicates. Upon mutation-specific restriction analysis the fragments were separated in agarose gels as shown for four cells isolated from a patient with mutation R723G (A; common fragment: 145 bp, R723G-fragment: 125 bp, WT-fragment: 90 bp). The intensity of each band was analyzed densitometrically and the relative ratio of wildtype and mutated alleles was determined for one patient with the mutation A200V, two patients with mutation R723G and for replicates derived from a larger pool of cellular RNA diluted to RNA concentrations equivalent to the single cell level. Each cell or replicate is represented by one dot (B). Relative allelic expression ratios of neighboring cells within a cardiac tissue sample; n.d., not determined (C).

A possible mechanisms resulting in cell-to-cell variation in mutant MYH7 mRNA and mutant  $\beta$ -cardiac myosin heavy chain, particularly the presence of cells that essentially express either the mutant or the wildtype forms, is random monoallelic expression, i.e., expression of either the wildtype or the mutant allele only. This, however, appeared unlikely since several cells clearly showed mixed (biallelic) expression that was unlikely to be simply the result of cross-contamination between individual cells during isolation and processing of the individual cells. Alternatively, random burst-like transcription, recently shown for many genes, may generate large variability in mutant mRNA. In this concept, transcription of both alleles is switched on and off independently and stochastically over time. To test whether such a mechanism could be responsible for the cell-to-cell allelic imbalance seen here, we determined the mRNA copy numbers per cell. For continuously expressed genes this would follow a Poisson distribution. For random burst-like transcription, however, a log-normal distribution is expected. To determine the number of MYH7 copies per cell we established a single cell RT-qPCR. LCM-isolated cardiomyocytes were lysed, the MYH7-mRNA was reverse transcribed and applied to a highly sensitive real-time PCR using in vitro transcribed MYH7 mRNA as a standard for

quantification. With this assay we could quantify as few as 10 MYH7-copies (Fig. 3A). Analysis of 31 individual cells revealed a distribution of MYH7-mRNA copies per cell ranging from below 10 up to 4662 copies per cell with a mean of 1187 and a median of 589 (Fig. 3B). The copy number per cell followed a log normal distribution, strongly arguing for a burst-of-transcription based expression of the MYH7-gene (Fig. 3C).



**Abb. 3:** Absolute number of MYH7-mRNA copies in single microdissected cardiomyocytes. The lysate of individual microdissected cells and defined copy numbers of in vitro transcribed MYH7 mRNA were reverse transcribed in parallel reactions and subjected to single cell real time PCR. Standard curve generated from the in vitro transcribed RNA (A) allowed to calculate absolute mRNA copy numbers of microdissected cells. In total 31 cells were analyzed in duplicates in four independent experiments. (B). Frequency distribution of mRNA copies per cell fitted to a log normal distribution (red line) (C).

In summary, in our study we have shown for the first time that FHC-patients with the MYH7-mutations A200V and R723G provide a cell-to-cell allelic imbalance of the MYH7 gene. Our findings further suggest a burst-of-transcription based expression of the MYH7 alleles in the individual cells as the underlying mechanism.

Taken together, our findings strongly support our hypothesis, that the cell-to-cell allelic imbalance of the MYH7 alleles will lead to different levels of wildtype and mutant  $\beta$ -MyHC and thereby to a functional imbalance in neighboring cells of the myocardium and finally may trigger the myocardial disarray.

■ Projektleitung: Montag, Judith (Dr.), 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; Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Kardiomyozyten aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen mit Punktmutationen im $\beta$ -kardialen Myosin 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

### Funktionelle Charakterisierung von Myofibrillen aus humanen embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen von FHC-Patienten.

■ Projektleitung: Jorga, Bodgan (Prof. Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Brenner, Bernhard (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

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

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zweigerdt, Robert (Dr.) HTTG Chirurgie, MHH; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Fischer, Martin (Dr.), Neurophysiologie, 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: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Montag, Judith (Dr.); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr.), FLI Mariensee; Petersen, Björn (Dr.), FLI Mariensee; Förderung: DFG (REBIRTH)

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

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Montag, Judith (Dr.); Kooperationspartner: Wissel, Kirsten (Dr.) HNO-Klinik, 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; Ho, Carolyn, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA; Förderung: DFG

**Quantifizierung der Transkription der  $\beta$ -kardialen schweren Myosinkette (Wildtyp-Allel, mutiertes Allel) mittels Einzelmolekül-Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (smFISH)**

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); 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; Förderung: DFG

**Relative Quantifizierung des Anteils an wildtyp – und mutiertem  $\beta$ -kardialem Myosin (mRNA und Proteineben) in Myokardgewebe von FHC-Patienten und Analyse der molekularen Mechanismen der allelischen Imbalance auf Gewebeebene**

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Montag, Judith (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; Ho, Carolyn, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA; Förderung: DFG

**Quantitatives Modellieren einer burst-like Transkription von wildtyp und mutiertem MYH7 Allel ( $\beta$ -kardiale schwere Myosinkette) als Grundlage der beobachteten Zell zu Zell Variabilität der mutierten mRNA, des mutierten Proteins und der resultierenden funktionellen Variabilität**

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Radocaj, Ante (Dr.); Förderung: DFG

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

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

**O2- und CO2-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: Itel, Fabian, Departement Chemie, Universität Basel, Schweiz. Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG

**Maximale O2-Verbräuche Gaskanal-defizienter Mäuse (Aquaporin-1, Aquaporin-5, Aquaporin-9, Rhesus-assoziiertes Glykoprotein) und ihre limitierenden Faktoren. - Morphologische und funktionelle Eigenschaften des Herzens der AQP1-defizienten Maus**

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

**CO2-Permeabilität biologischer Membranen: Untersuchungen der Mechanismen der Gaspermeation durch Membranproteine, die als Gaskanäle fungieren. Untersuchungen an Membranen nativer Erythrocyten, isolierter Cardiomyocyten, HEK- und tsA-Zellen, Mitochondrien, Leberzellen, und Pneumocyten**

■ Projektleitung: Endeward, Volker (PD Dr.); Al-Samir, Samer (Dr.); Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hedfalk, Kristina, (Prof.), Dept. Chemistry Biochemistry, University of Göteborg, Schweden; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Thum, Thomas (Prof. Dr.), IFB-Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH; 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.), 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

**Single molecule studies to gain insights into myosin function. Total internal reflection fluorescence (TIRF) microscopy and optical trapping on human  $\beta$ -cardiac myosin constructs expressed in a human cardiomyocyte cell line**

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

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

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

**Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf mitotische Kinesinmoleküle**

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

**Die Wirkung von Training mit intensiven Ultrakurzintervallen auf die Dauerleistungsfähigkeit, den Energiestoffwechsel und die Muskelfaserausstattung mit Myosin-Isoformen und Stoffwechsellzymen**

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

**Originalpublikationen**

Claassen L, Papst S, Reimers K, Stukenborg-Colsman C, Steinstrasser L, Vogt PM, Kraft T, Niederbichler AD. Transdermal Nicotine Application Attenuates Cardiac Dysfunction after Severe Thermal Injury. *Biomed Res Int* 2015;2015:292076

Kubis HP, Scheibe RJ, Decker B, Hufendiek K, Hanke N, Gros G, Meissner JD. Primary skeletal muscle cells cultured on gelatin bead microcarriers develop structural and biochemical features characteristic of adult skeletal muscle. *Cell Biol Int* 2015;DOI: 10.1002/cbin.10565

Lodka D, Pahuja A, Geers-Knörr C, Scheibe R, Nowak M, Hamati J, Köhncke C, Purfürst B, Kanashova T, Schmidt S, Glass DJ, Morano I, Heuser A, Kraft T, Bassel-Duby R, Olson EN, Dittmar G, Sommer T, Fielitz J. Muscle RING-finger 2 and 3 maintain striated-muscle structure and function. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2015;DOI: 10.1002/jcsm.12057

Oumeraci T, Jensen V, Talbot SR, Hofmann W, Kostrzewa M, Schlegelberger B, von Neuhoff N, Häussler S. Comprehensive MALDI-TOF biotyping of the non-redundant Harvard *Pseudomonas aeruginosa* PA14 transposon insertion mutant library. *PLoS One* 2015;10(2):e0117144

Tsiavaliaris G, Itel F, Hedfalk K, Al-Samir S, Meier W, Gros G, Endeward V. Low CO2 permeability of cholesterol-containing liposomes detected by stopped-flow fluorescence spectroscopy. *FASEB J* 2015;29(5):1780-1793

**Abstracts**

2015 wurden 13 Abstracts publiziert.

**Promotionen**

Plüß, Marlene (Dr. med.): Cellular phenotyping of human heart disease structural and functional changes in dilated cardiomyopathy.

**Bachelor**

Reich, Stella Louise (B.Sc.): Etablierung einer quantitativen PCR zur allelischen Diskriminierung der MYH7- Expression

**Wissenschaftspreise**

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

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Brenner, Bernhard (Prof. Dr.): Editorial Board Member Biophysical Journal Gutachter div. Forschungsförderungsinstitutionen, div. Zeitschriften.

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

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

Gros, Gerolf (Prof. Dr.): Gutachter für inländische und ausländische Forschungsförderungs-Institutionen, Referent für verschiedene internationale Journale.

Meißner, Joachim (Dr.): Referent für internationale Journale.

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

## Institut für Neurophysiologie

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

Tel.: 0511/532-4858 • E-Mail: Brenner.Bernhard@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/193.html](http://www.mh-hannover.de/193.html)

- Keywords: Palmitoylierung, G-protein gekoppelte Rezeptoren, Serotonerge Signalwege, Patch-Clamp Technik, quantitative molekulare Mikroskopie, Förster Resonanz Energie Transfer (FRET), CLC-Anionenkanäle/Transporter, kleine GTPasen, Neuregulin, physiologischen und pathologischen Prozessen im Zentralnervensystem

### Forschungsprofil

Das Institut für Neurophysiologie verfolgt drei wesentliche Forschungsschwerpunkte. Das zentrale Forschungsgebiet des Instituts ist die funktionelle Bedeutung von Serotoninrezeptoren bei der Regulation von physiologischen und pathologischen Prozessen in Zentralnervensystem (ZNS) und anderen Organen (z.B. Haut und Niere). Im Mittelpunkt steht dabei die molekulare Analyse komplexer Signalwege, sowie 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 neurodegenerativer Erkrankungen aufzudecken. Ein wichtiger methodischer Schwerpunkt ist die quantitative molekulare Multifluoreszenz-Mikroskopie und -Spektroskopie. Hierfür wurden von uns neue Messmethoden und analytische Modelle für einige innovative Techniken wie Förster Resonance Energy Transfer (FRET), Einzel-Zell- FRET, Fluorescence Life-Time Imaging (FLIM) und Total internal reflection (TIRF) Mikroskopie entwickelt. Als Modellsysteme werden verschiedene Zelllinien, Primärkulturen, sowie Schnittpräparationen aus knock-out, knock-in und transgenen Mausmutanten verwendet. Hinzu kommen in vivo Studien an genetischen Tiermodellen der Maus und Ratte. Ein weiterer 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 (z.B. Bartter-Syndrom), 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 dritter Schwerpunkt unserer Forschung hat sich in jüngerer Zeit die elektrophysiologische und mikroskopische 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. In weiteren Projekten unterstützen wir mit unseren mikroskopischen und elektrophysiologischen Methoden die stammzellbasierte Entwicklung künstlicher Herzgewebe durch Charakterisierung des Kardiomyozyten-Phenotyps sowohl in dissoziierten Zellkulturen als auch im künstlichen Gewebe.



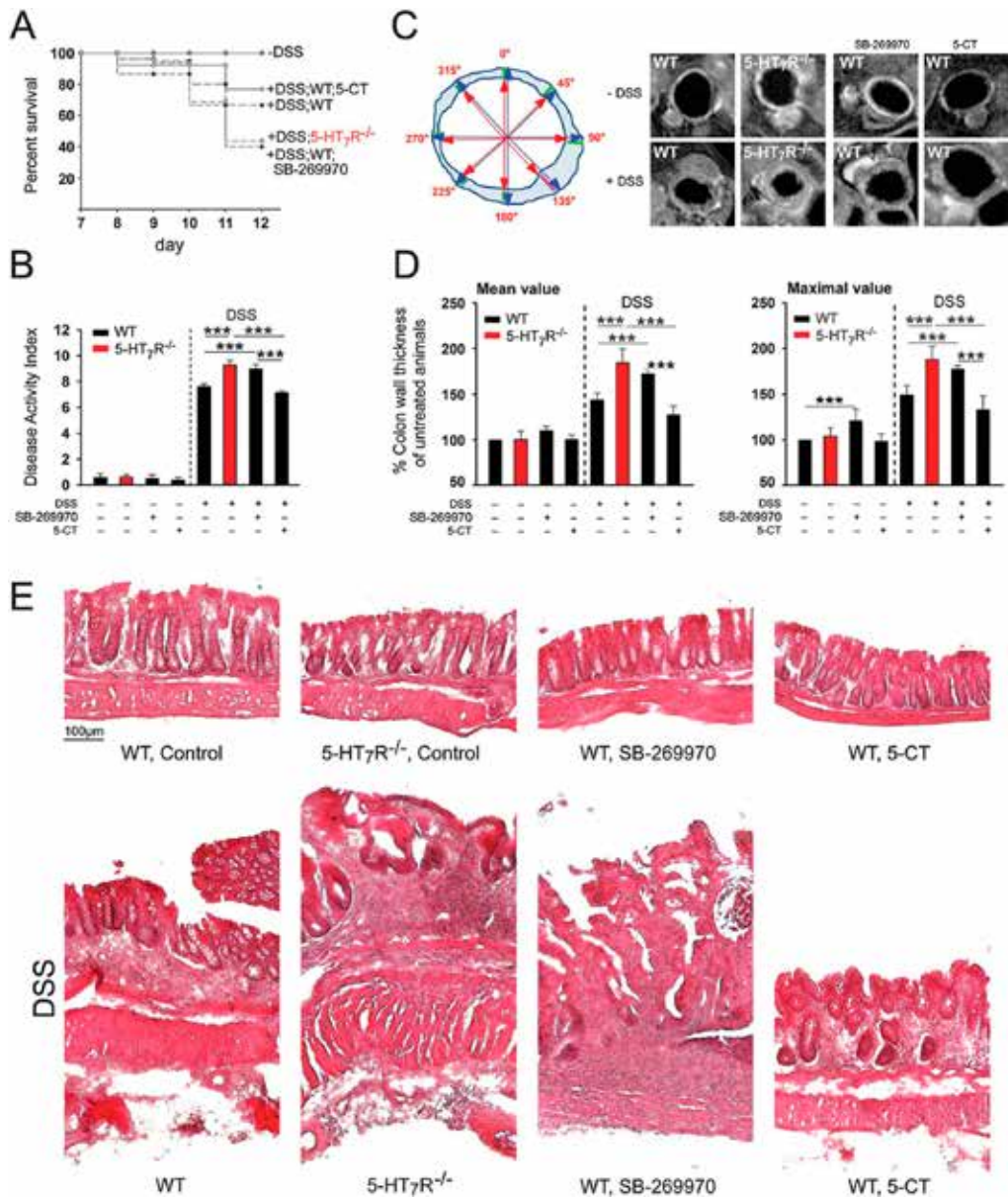
## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Funktionelle Bedeutung des Serotonin 5-HT<sub>7</sub> Rezeptors bei entzündlichen Erkrankungen des Darmtraktes**

Serotonin (5-hydroxytryptamine oder 5-HT) ist ein wichtiger Neurotransmitter, dessen Hauptproduktionsort sich im Magen-Darmtrakt befindet. Hier übernimmt es eine zentrale Aufgabe bei der Aufrechterhaltung und Regulation der Darm-Homöostase, indem es die Darmperistaltik und die Sekretion von verschiedenen Botenstoffen steuert. Darüber hinaus besitzt 5-HT auch immunregulatorische Wirkung und ist an der Immunabwehr verschiedenster entzündlicher Erkrankungen beteiligt. Besonders bei der Pathogenese des Reizdarmsyndroms (RDS) scheint dieser Botenstoff eine wichtige Rolle zu spielen, da es in den betroffenen Bereichen des Darms zu einer erhöhten Ausschüttung von 5-HT kommt. Serotonin vermittelt seine Wirkung über die Aktivierung einer großen Familie von spezifischen 5-HT Rezeptoren, welche sich in sieben Klassen aufgliedern lassen. Mit der Ausnahme des 5-HT<sub>3</sub> Rezeptors, welcher ein Liganden-gesteuerter Ionenkanal ist, handelte es sich bei allen anderen Mitgliedern dieser Familie um G Protein-gekoppelte Rezeptoren.

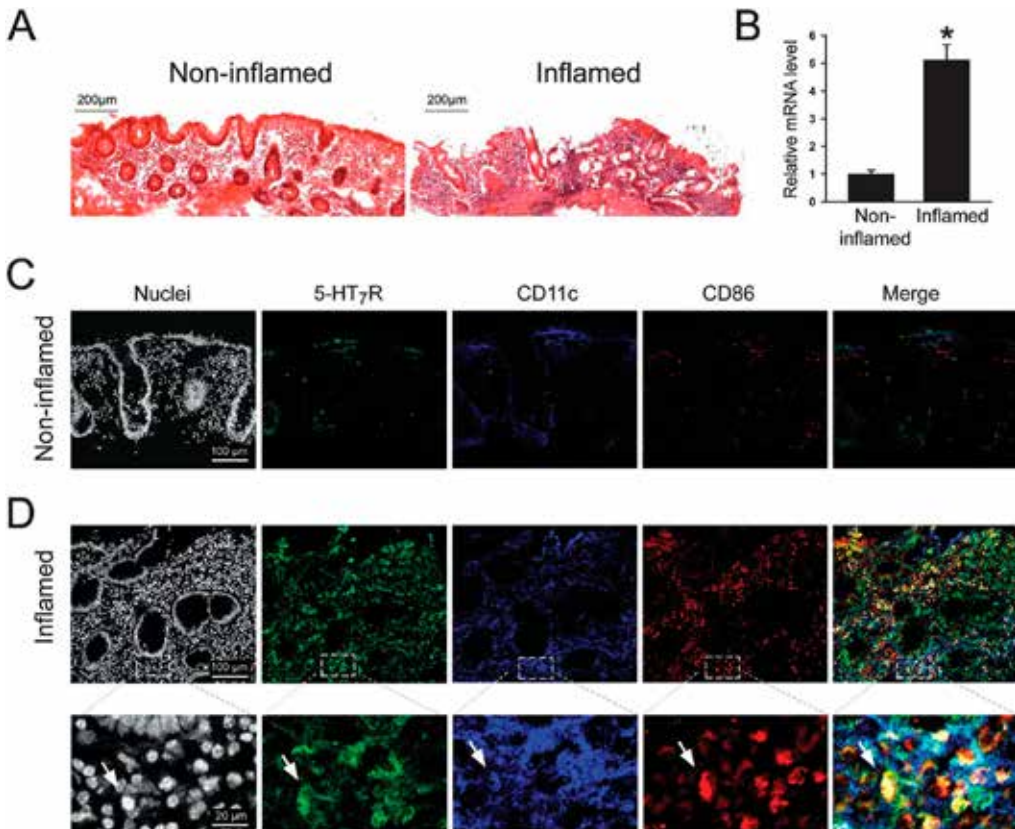
In Bezug auf die Pathogenese von RDS rückt besonders der erst kürzlich entdeckte 5-HT<sub>7</sub> Rezeptor (5-HT<sub>7</sub>R) in den Fokus der Wissenschaft, da es bei dieser Erkrankung zu einer erhöhten Expression des Rezeptors im Bereich des Dickdarms kommt. Des Weiteren konnte dieser Rezeptorsubtype auch auf Immunzellen wie z.B. den dendritischen Zellen nachgewiesen werden. Beides lässt vermuten, dass der 5-HT<sub>7</sub> Rezeptor eine wichtige Rolle bei gastrointestinalen Immunreaktionen spielen könnte.

Dendritische Zellen sind Bestandteil des angeborenen Immunsystems und übernehmen, als effizienteste Antigen-präsentierende Zellen, eine entscheidende Rolle bei der Wahrnehmung und Umwandlung entzündungsspezifischer Signale. Im Normalzustand verbleiben unreife dendritische Zellen im nicht-lymphatischen, peripheren Gewebe und überprüfen dort unaufhörlich die Umgebung auf das Eindringen von Mikroorganismen. Im Anschluss an eine Verletzung des Gewebes oder eine Infektion bewirkt die Aufnahme von Antigenen die Ausreifung von dendritischen Zellen und vermittelt die Migration der Zellen mittels afferenter Lymphgefäße in die Lymphknoten, damit dort die Interaktion mit und die Aktivierung von naiven T-Zellen stattfinden kann und eine Immunantwort generiert wird. Um in die Lymphknoten einwandern zu können, wird in reifen dendritischen Zellen die Expression des Chemokinrezeptors CCR7 hochreguliert. Sein Ligand CCL19 wird besonders reichlich in der Lymphknoten gebildet und stellt daher einen starken Lockstoff für die chemotaktische Migration von dendritischen Zellen dar. Trotz der Erkenntnis, dass der 5-HT<sub>7</sub> Rezeptor an immunregulatorischen Prozessen im Darm beteiligt sein könnte und der Tatsache, dass er auf dendritischen Zellen exprimiert wird, ist sein möglicher Einfluss auf die migratorischen Fähigkeiten dieses Zelltyps und somit auf die Regulation entzündlicher Darmerkrankungen weitestgehend unerforscht. Der Hauptfokus dieses Projektes lag daher auf der Analyse der funktionellen Wirkung des 5-HT<sub>7</sub> Rezeptors auf das Migrationsverhalten von dendritischen Zellen und auf seinem Einfluss auf die Entstehung und Entwicklung von entzündlichen Darmerkrankungen. In unseren bisherigen Experimenten konnten wir anhand eines Natrium-Dextransulfat (DSS)-induziertem Kolitismodells in Mäuse nachweisen, dass der genetische Knock-out, als auch die pharmakologische Hemmung des 5-HT<sub>7</sub> Rezeptors den Schweregrad der Erkrankung verstärkt. Im Gegensatz dazu, wies die Rezeptorstimulation einen anti-inflammatorischen Effekt auf (Abb.1).



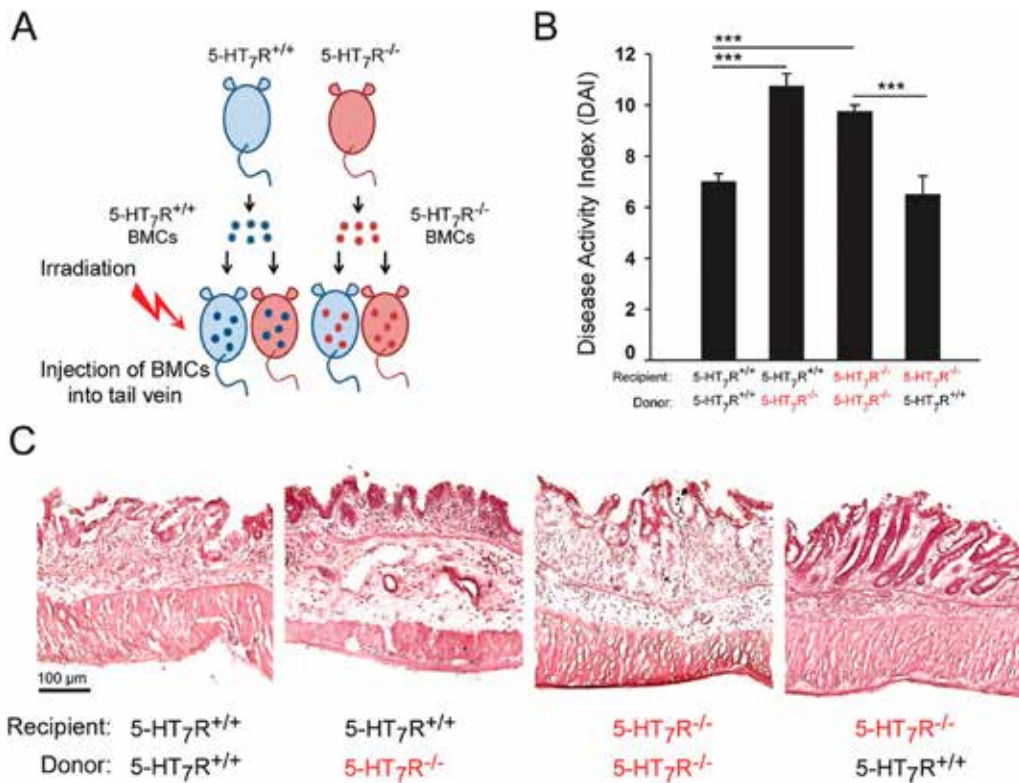
**Abb. 1:** Analyse der DSS-induzierten Kolitis in WT und 5-HT<sub>7</sub>R<sup>-/-</sup> Mäusen. A Überlebenskurve von DSS-behandelten WT und 5-HT<sub>7</sub>R<sup>-/-</sup> Mäusen, sowie WT Tieren die zusätzlich mit SB-269970 (Rezeptorantagonist) oder 5-CT (Rezeptoragonist) behandelt wurden. B „Disease activity index“, \*\*\*P<0.001. C, Dicke der Dickdarmwand gemessen an 8 Positionen eines Kreises (der über den Dickdarm gezeichnet wurde) (links). Repräsentative MRI Aufnahmen des Dickdarms (rechts). D Quantifizierung der Dicke der Dickdarmwand. Mittelwerte sind als der Durchschnitt der grünen und pinken (Maximum) Linienlängen definiert, \*\*\*P<0.001. E Repräsentative lichtmikroskopische Aufnahmen von Dickdarmgewebeproben.

Darüber hinaus konnte sowohl in intestinalen Gewebeproben von DSS-behandelten Mäusen, als auch in Gewebeproben entzündlicher Dickdarmabschnitte von Morbus Crohn Patienten ein Anstieg der 5-HT<sub>7</sub>R Expression verzeichnet werden. In beiden Fällen konnte des Weiteren eine Co-Lokalisation des Rezeptors mit den Oberflächenmolekülen CD11c und CD86, welche u.a. von dendritischen Zellen exprimiert werden, nachgewiesen werde (Abb.2).



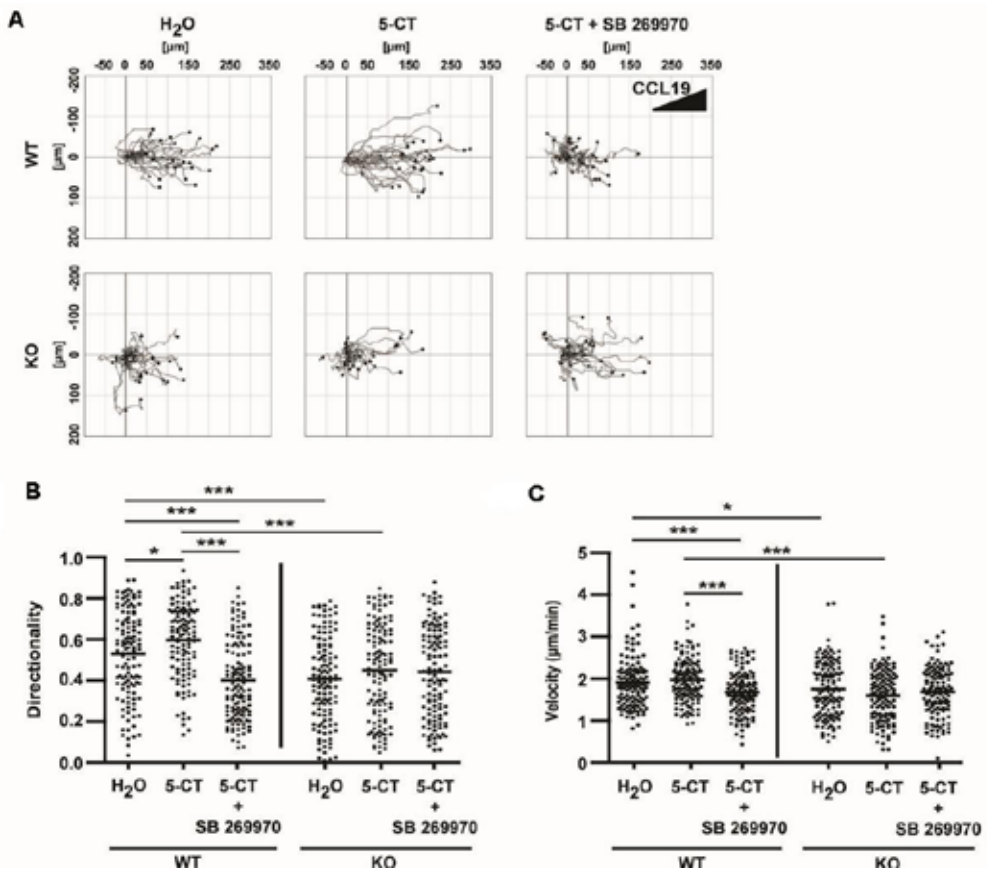
**Abb. 2:** Analyse der Expression des 5-HT<sub>7</sub> Rezeptors in entzündlichen Dickdarmabschnitte von Morbus Crohn Patienten. A Repräsentative Aufnahmen von nicht-entzündeten und entzündeten Bereichen der Dickdarmgewebeproben von Morbus Crohn Patienten. B Relative Expression des 5-HT<sub>7</sub> Rezeptors in nicht-entzündeten und entzündeten Bereichen der Dickdarmgewebeproben von Morbus Crohn Patienten, \*P<0.05. C und D Repräsentative Immunfluoreszenz-Aufnahmen der Mukosa von intestinalen Biopsien nicht-entzündeter und entzündeter Bereiche der Dickdarmgewebeproben von Morbus Crohn Patienten angefärbt für Zellkerne, 5-HT<sub>7</sub>R, CD11c und CD86.

Außerdem konnte anhand von WT und 5-HT<sub>7</sub> Rezeptor knock-out Knochenmarkschimären nachgewiesen werden, dass nach einer DSS-Behandlung eine Verbesserung des pathologischen Befundes eintrat, wenn die Empfängertiere im Voraus mit WT Knochenmark behandelt wurden (Abb.3).



**Abb. 3:** Analyse des Einflusses der 5-HT<sub>7</sub>R Expression auf Immunzellen in Bezug auf den Schweregrad einer intestinalen Entzündung. A Das Knochenmark von bestrahlten WT oder 5-HT<sub>7</sub>R<sup>-/-</sup> Mäusen wurde mit Knochenmarkszellen von entweder WT oder 5-HT<sub>7</sub>R<sup>-/-</sup> Mäusen wiederhergestellt. Nach einer 6-wöchigen Behandlungspause wurden alle Testgruppen für 7 Tage mit DSS behandelt. B „Disease activity index“ der Chimären am 8. Tage nach DSS-Behandlung, \*\*\*P<0.001. C Repräsentative lichtmikroskopische Aufnahmen von Dickdarmgewebeproben der Chimären am 8. Tage nach DSS-Behandlung.

Zusätzlich konnten unsere Experimente zeigen, dass der 5-HT<sub>7</sub> Rezeptor eine entscheidende Rolle in der Regulation der CCL19-induzierten Motilität von Knochenmark-generierten dendritischen Zellen spielt. Unter Verwendung von Kollagen-Gelen konnte hierbei ermittelt werden, dass der genetische Knock-out, als auch die pharmakologische Hemmung des 5-HT<sub>7</sub> Rezeptors zu einer Abnahme der Wanderungsgeschwindigkeit, als auch der -gradlinigkeit von dendritischen Zellen führt (Abb.4).



**Abb. 4:** Analyse der Migration von WT und 5-HT7R<sup>-/-</sup> Knochenmarks-generierten dendritischen Zellen in Richtung eines CCL19-Gradienten. A Graphische Darstellung der Bewegungsbahn von WT und 5-HT7R<sup>-/-</sup> (KO) generierten dendritischen Zellen in Richtung des CCL19-Gradienten in einer 3-D Kollagenmatrix. Die Zellen wurden entweder mit 5-CT (Rezeptoragonist), SB 269970 (Rezeptorantagonist) oder H<sub>2</sub>O behandelt. Quantitative Auswertung der durchschnittlichen Gradlinigkeit (C) und der Wanderungsgeschwindigkeit (D) von WT und 5-HT7R<sup>-/-</sup> generierten dendritischen Zellen.

Im Einklang mit diesen Ergebnissen bewirkte auch die pharmakologische Hemmung des 5-HT<sub>7</sub> Rezeptors in Dickdarmpräparaten von Mäusen eine Verminderung der Migration von intestinalen dendritischen Zellen.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass der 5-HT<sub>7</sub> Rezeptor, exprimiert auf der Oberfläche von CD11c/CD86-positiven myeloiden Zellen, eine entscheidende Rolle bei der Regulierung des Schweregrades entzündlicher Darmerkrankungen spielt, wobei vor allem sein positiver Effekt auf die Migration von dendritischen Zellen von Bedeutung sein könnte. In derzeit laufenden Experiment soll geklärt werden, inwieweit Wechselwirkungen des Chemokinrezeptors CCR7 und des 5-HT<sub>7</sub> Rezeptors eine Rolle bei der Entstehung der bisher ermittelten Resultate spielen und ob gegebenenfalls auch weitere Funktionen von dendritischen Zellen, wie z.B. die Aktivierung einer T-Zell Antwort, von der Signaltransduktion des 5-HT<sub>7</sub> Rezeptors abhängig sind. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass der 5-HT<sub>7</sub> Rezeptor ein potentielles therapeutisches Zielmolekül für die Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Darmtraktes wie z.B. Morbus Crohn repräsentiert.

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Institut für Immunologie, MHH; Sixt, Michael (Prof. Dr.), Institute of Science and Technology Austria; Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **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

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

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wlodarczyk, Jakub (Dr.), Nencki Institute, Warsaw, Polen; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dityatev, Alexander (Prof. Dr.), DZNI, Magdeburg; Niv, Masha (Dr.), Jerusalem University, Israel; Nagel, Valentin (Dr.), Université de Bordeaux, France; Förderung: EU

### **TP Molecular Quantitative Microscopy**

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Gruh, Ina (Dr.), LBAO, Chichkov, Boris (Dr.), Leibniz Universität; Förderung: DFG-Exzellenzcluster „REBIRTH“

### **Neurobiological basis of polyamine protection from age-induced memory decline (SMARTAGE)**

■ Projektleitung: Ponimaskin, Evgeni (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sigrist, Stefan (Prof. Dr.) FU Berlin; Förderung: BMBF

### **Kortikale Netzwerkstörungen durch Hyperstimulierung des Neuregulin/Erb4-Signalwegs**

■ Projektleitung: Schwab, Markus (Dr.); Förderung: DFG

### **Small GTPase activity and astrocyte morphology as determinants of astrocyte Ca<sup>2+</sup> signalling**

■ Projektleitung: Zeug, Andre (Dr.); Kooperationspartner: Henneberger, Christian (Dr.), Universität Bonn; Förderung: DFG

### **Physiologie und Pharmakologie des Capsaicin Rezeptors TRPV1**

■ Projektleitung: de la Roche, Jeanne (Dr.); Kooperationspartner: Leffler, Andreas (Prof. Dr.) Anästhesiologie und Intensivmedizin, MHH; Förderung: HILF, 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

### **Generation and differentiation of patient-specific iPS reporter cell lines for treatment of cystic fibrosis**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Kooperationspartner: de la Roche, Jeanne (Dr.), Fischer, Martin (Dr.); Förderung: Muko e.V., BMBF: Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) und DFG REBIRTH

### **Molekulare Mechanismen der Funktion von CLC-Anionenkanälen und ihre Regulation durch eine akzessorische Untereinheit**

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

### **Molekulare Funktion und zelluläre Aufgaben von CIC Anionen-Protonen-Austauschern**

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

### Originalpublikationen

Alekov AK. Mutations associated with Dent's disease affect gating and voltage dependence of the human anion/proton exchanger ClC-5. *Front Physiol* 2015;6:159

Bazovkina DV, Kondaurova EM, Naumenko VS, Ponimaskin E. Genotype-Dependent Difference in 5-HT<sub>2C</sub> Receptor-Induced Hypolocomotion: Comparison with 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Functional Activity. *Neural Plast* 2015;2015:846589

Butzlaff M, Hannan SB, Karsten P, Lenz S, Ng J, Vossfeldt H, Prüssing K, Pflanz R, Schulz JB, Rasse T, Voigt A. Impaired retrograde transport by the Dynein/Dynactin complex contributes to Tau-induced toxicity. *Hum Mol Genet* 2015;24(13):3623-3637

Butzlaff M, Weigel A, Ponimaskin E, Zeug A. eSIP: A Novel Solution-Based Sectioned Image Property Approach for Microscope Calibration. *PLoS One* 2015;10(8):e0134980

Holst K, Guseva D, Schindler S, Sixt M, Braun A, Chopra H, Pabst O, Ponimaskin E. The serotonin receptor 5-HT<sub>7</sub>R regulates the morphology and migratory properties of dendritic cells. *J Cell Sci* 2015;128(15):2866-2880

Islamov RR, Rizvanov AA, Mukhamedyarov MA, Salafutdinov II, Garanina EE, Fedotova VY, Solovyeva VV, Mukhamedshina YO, Saifullov ZZ, Izmailov AA, Guseva DS, Zefirov AL, Kiyasov AP, Palotas A. Symptomatic improvement, increased life-span and sustained cell homing in amyotrophic lateral sclerosis after transplantation of human umbilical cord blood cells genetically modified with adeno-viral vectors expressing a neuro-protective factor and a neural cell adhesion molecule. *Curr Gene Ther* 2015;15(3):266-276

Lutz D, Kataria H, Kleene R, Loers G, Chaudhary H, Guseva D, Wu B, Jakovcevski I, Schachner M. Myelin Basic Protein Cleaves Cell Adhesion Molecule L1 and Improves Regeneration After Injury. *Mol Neurobiol* 2015;DOI: 10.1007/s12035-015-9277-0

Machtens Jan-Philipp, Kortzak Daniel, Lansche Christine, Leinenweber Ariane, Kilian Petra, Begemann Birgit, Zachariae Ulrich, Ewers David, de Groot Bert, Briones Rodolfo, Fahlke Christoph. Mechanisms of anion conduction by coupled glutamate transporters. *Cell* 2015;160(3):542-53

Ronstedt K, Sternberg D, Detro-Dassen S, Gramkow T, Begemann B, Becher T, Kilian P, Grieschat M, Machtens JP, Schmalzing G, Fischer M, Fahlke C. Impaired surface membrane insertion of homo- and heterodimeric human muscle chloride channels carrying amino-terminal myotonia-causing mutations. *Sci Rep* 2015;5:15382

Silverstein N, Ewers D, Forrest LR, Fahlke C, Kanner BI. Molecular Determinants of Substrate Specificity in Sodium-coupled Glutamate

Transporters. *J Biol Chem* 2015;290(48):28988-28996

Steinke KV, Gorinski N, Wojciechowski D, Todorov V, Guseva D, Ponimaskin E, Fahlke C, Fischer M. Human CLC-K Channels Require Palmitoylation of Their Accessory Subunit Barttin to Be Functional. *J Biol Chem* 2015;290(28):17390-17400

Wojciechowski D, Fischer M, Fahlke C. Tryptophan Scanning Mutagenesis Identifies the Molecular Determinants of Distinct Barttin Functions. *J Biol Chem* 2015;290(30):18732-18743

### Abstracts

2015 wurden 9 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Holst, Katrin (Dr. rer. nat.): Regulatory functions of 5-HT<sub>7</sub>R signaling in dendritic cell morphology and migratory behavior.

Weinberger, Sebastian (Dr. med.): Die Charakterisierung der Myotonia Congenita verursachenden Mutationen C277R und C277Y des humanen ClC-1 Chloridkanals.

Wirth, Alexander (Dr. rer. nat.): Serotonin-dependent regulation of small GTPases in neurons molecular mechanisms and functional implications.

### Master

Müller, Franziska (M.Sc.): Role of serotonergic signalling in regulating the interplay between astrocyte morphology and the calcium activity.

### Bachelor

Kovalchuk, Elena (B.Sc.): Einfluss krankheitsverursachender Mutationen in der akzessorischen Untereinheit Barttin auf die Lokalisation des renalen Anionen/Protonenaustauschers ClC-5.

Schaal, Christina B.Sc. Elektrophysiologische und biochemische Untersuchung zum Einfluss N-terminaler Barttinmutationen auf die Funktion von CLC-K-Chloridkanälen.

Scheeder, Simon B.Sc. Funktionelle Auswirkung genetischer Mutationen im CLCN4-Gen, die mit Epilepsie und geistiger Behinderung assoziiert sind.

### Stipendien

Markus Schwab (Dr.): Heisenbergstipendium der DFG/Kortikale Netzwerkstörungen durch Hyperstimulierung des Neuregulin/ErbB4-Signalwegs.

## Institut für Biophysikalische Chemie

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

Tel.: 0511/532-3702 • 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'-Oligoadenylsynthetase, Allosterie, Enzymkinetik, 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, höchstaufgelöste Fluoreszenzmikroskopie (4Pi, PALM), hydrodynamische Methoden (SAX, DLS, AUC), Kalorimetrie (DSC, ITC), Thermophorese (MST), 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.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### Strukturelle und funktionelle Charakterisierung von humanem Dynamin

Für viele lebenswichtige intrazelluläre Transportprozesse werden Vesikel benötigt, die von der Plasmamembran oder von Membranen verschiedener Zellorganellen abgeschnürt werden. Die Entstehung bestimmter Vesikel wird durch das Gerüstprotein Clathrin eingeleitet, das sich zunächst käfigartig um eine Membraneinstülpung anlagert. Über diese sogenannte Clathrin-vermittelte Endozytose werden zum Beispiel zahlreiche extrazelluläre Rezeptoren internalisiert oder mit Neurotransmittern gefüllte Vesikel an der präsynaptischen Membran gebildet. Die Abschnürung wird dann durch das Protein Dynamin bewerkstelligt, das der Prototyp der Proteinsuperfamilie der großen GTPasen ist.

Dynamin enthält fünf unterschiedliche Domänen (Abbildung 1a): die N-terminale GTPase-Domäne (G-Domäne), das bundle signalling element (BSE), den Stalk, die Pleckstrin-Homologie-Domäne (PH-Domäne) und die C-terminale prolinreiche Domäne (PRD). Die G-Domäne ist über das BSE, ein Drei-Helix-Bündel, flexibel mit dem ebenfalls helikalen



Stalk verbunden. Die PH-Domäne bindet an Lipidmembranen, während die PRD Interaktionen mit Proteinwechselwirkungspartnern vermittelt, die eine SH3-Domäne enthalten.

Im Zytosol liegt Dynamin als Tetramer vor. Dynamin-Tetramere lagern sich bei Bedarf um den Hals eines Membranvesikels zu einem großen helikalen Komplex zusammen. Die G-Domänen aus Dynaminmolekülen in benachbarten Helixsprossen bilden dabei Dimere. Durch Hydrolyse von GTP zu GDP wird Energie erzeugt und die Konformation der G-Domänen so verändert, dass die Helixsprossen gegeneinander verschoben werden. Die dadurch verursachte Membrandeformation bewirkt letztlich die Abtrennung des Vesikels.

Wir konnten mit Hilfe von Röntgenstrukturanalyse die dreidimensionale Struktur des Dynamin-Tetramers aufklären und dadurch atomgenau beschreiben, wie die Grundbausteine der Dynamin-Helix im nukleotidfreien Zustand aussehen (Ref. 1). Durch Kombination der Strukturdaten mit den Ergebnissen aus Mutationsstudien, Analyse der Oligomerisierungsfähigkeit und Simulationsrechnungen konnten wir die molekularen Abläufe aufklären, die zur Bildung der Helix führen und beschreiben, wie dieser Prozess reguliert wird.

Das Dynamin-Tetramer (Abbildung 1a) besteht aus zwei gleichartigen Dimeren, die sich jeweils über hydrophobe Wechselwirkungen im sogenannten Interface-2 (Ref. 2, 3) bilden. Die Dimere lagern sich dann über Wechselwirkungen im sogenannten Interface-3 zum Tetramer zusammen. Wir konnten durch gerichtete Mutagenese von einzelnen Aminosäuren im Interface-3 die Tetramerisierung stören und damit die Funktion von Dynamin beeinträchtigen (Abbildung 1b-e).

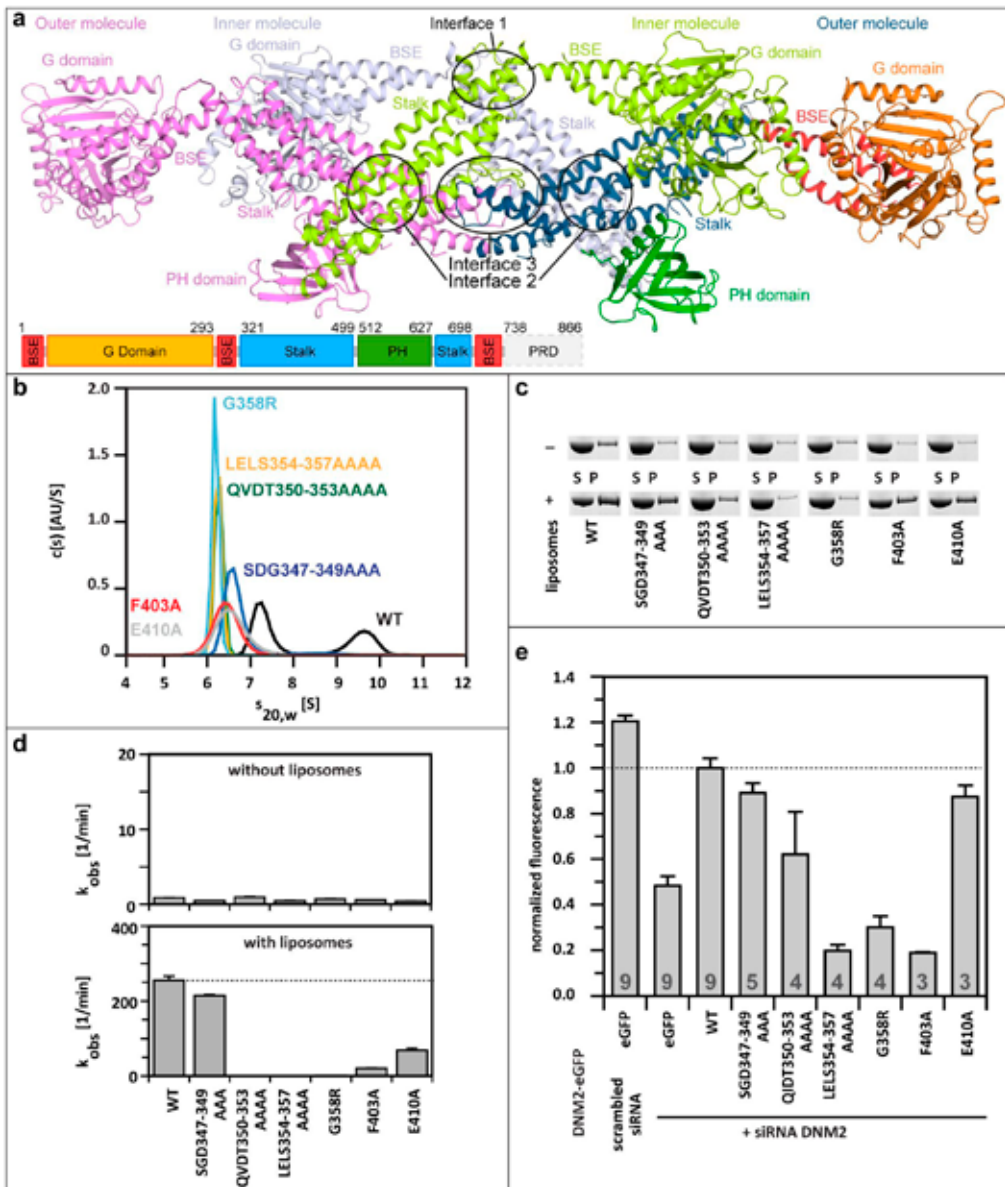
Weiter konnten wir zeigen, dass sich die Dynamin-Helix dadurch bildet, dass sich auch zwischen Tetrameren die im Interface-3 beobachteten Wechselwirkungen bilden. Setzt man Tetramere aneinander, indem man bei jeder der Molekülverbindungen die Geometrie des Interface-3 verwirklicht, ergibt sich eine rechtshändige Helix, deren Abmessungen erstaunlich gut übereinstimmen mit den Abmessungen einer über Elektronenmikroskopie beobachteten Dynamin-Helix (Ref. 1, 4) (Abbildung 2).

Voraussetzung für die Bildung des Oligomerisierungs-Interfaces ist, dass sich die PH-Domäne in eine andere Lage begibt. Die Wechselwirkungsflächen werden sonst durch die PH-Domänen blockiert. Diese zunächst aus dem Strukturmodell abgeleitete Vermutung konnten wir durch moleküldynamische Rechnungen sowie weitere biochemische Untersuchungen erhärten. Anhand dieser Befunde können wir nun die schädlichen Effekte erklären, die bestimmte Mutationen, die bei den erblichen Krankheiten Morbus Charcot-Marie-Tooth (CMT) und zentronukleare Myopathie (CNM) in Dynamin 2 auftreten können, auf die Funktion des Proteins haben.

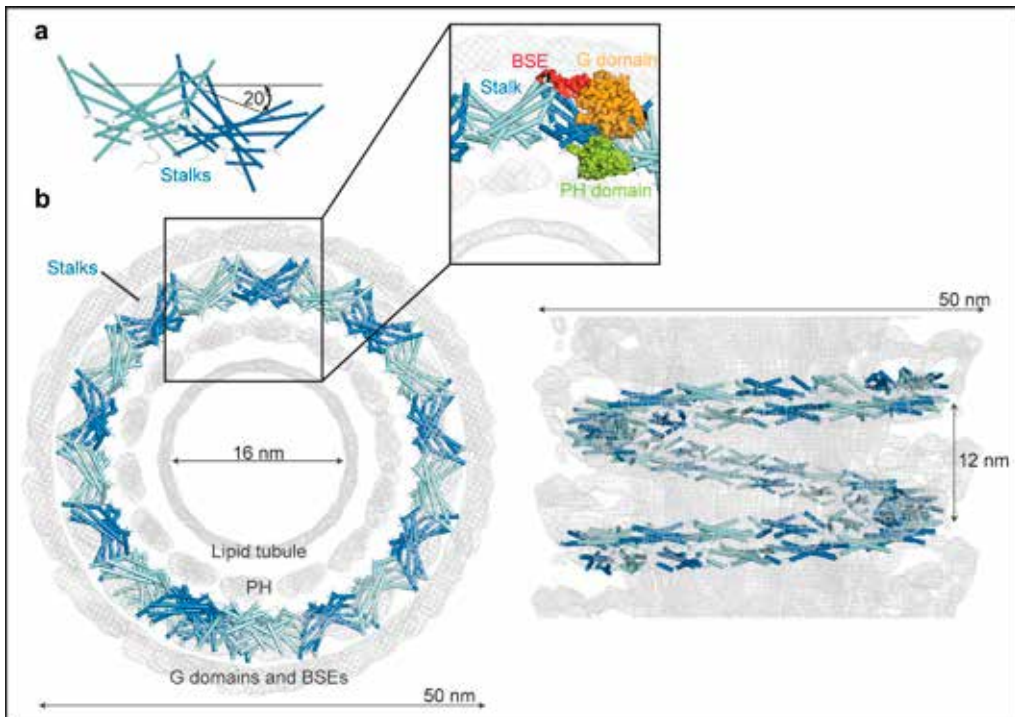
### Referenzen:

- (1) Reubold TF, Faelber K, Plattner N, Posor Y, Ketel K, Curth U, Schlegel J, Anand R, Manstein DJ, Noe F, Haucke V, Daumke O, and Eschenburg S (2015) Crystal structure of the dynamin tetramer. *Nature* 525, 404-408.
- (2) Faelber K, Posor Y, Gao S, Held M, Roske Y, Schulze D, Haucke V, Noe F, and Daumke O (2011) Crystal structure of nucleotide-free dynamin. *Nature* 477, 556-560.
- (3) Ford MG, Jenni S, and Nunnari J (2011) The crystal structure of dynamin. *Nature* 477, 561-566.
- (4) Chen YJ, Zhang P, Egelman EH, and Hinshaw JE (2004) The stalk region of dynamin drives the constriction of dynamin tubes. *Nat Struct Mol Biol* 11, 574-575.

■ Projektleitung: Eschenburg, Susanne (Dr.); Kooperationspartner: Reubold, Thomas (Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH, Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH, Daumke, Oliver (Prof. Dr.), Max-Delbrück-Zentrum Berlin, Haucke, Volker (Prof. Dr.), Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie Berlin, Noé, Frank (Prof. Dr.), Freie Universität Berlin, Curth, Ute (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG



**Abb. 1:** Struktur des Dynamin-Tetramers. Jedes Dynamin-Monomer ist individuell eingefärbt, im rechten Monomer sind die einzelnen Domänen farblich hervorgehoben; Farbgebung wie in der Domänenstruktur unten links. b-e Biochemische Charakterisierung verschiedener Dynamin-Mutanten mittels analytischer Ultrazentrifugation (b), Lipidbindungs-Assays (c), GTPase-Assays (d) sowie Transferrin-Aufnahme-Assays (e).



**Abb. 2:** Gekrümmte Form eines Dynamin-Tetramers. Nur die Stalk-Helices sind als Zylinder gezeigt, das erste Dimer in hellblau, das zweite Dimer in dunkelblau. b Anlagerung von Dynamin-Tetrameren unter Verwendung der Geometrie von Interface-3 ergibt eine rechtshändige Helix, die sich sehr gut in die Elektronendichtekarte einer Cryo-EM-Rekonstruktion der relaxierten Dynamin-Helix einpassen lässt. Um der Klarheit willen sind lediglich die Stalks dargestellt. In der Detaildarstellung sieht man, wie sich die G- und PH-Domänen aneinandergrenzender Moleküle einfügen lassen würden.

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### 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 f 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

### 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

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

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

### **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

### **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

### **Dissection of formin pathways coordinating polarity with cell migration downstream of Ras signalling**

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Höpfner, Karl-Peter, Prof. Dr. (Genzentrum/LMU München); Witte, Gregor, Dr. (Genzentrum/LMU München); Weber, Igor, Prof. Dr. (Abteilung Molekularbiologie, Ruder Boskovic Institut, Zagreb, Kroatien); Förderung: DFG

### **Relating specific biochemical activities of ADF/cofilin family members to their physiological functions**

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

### **Ena/VASP proteins in cell adhesion and motility**

■ Projektleitung: Faix, Jan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Stradal, Theresia, Prof. Dr. (Infektionsbiologie/ HZI Braunschweig); Rottner, Klemens, Prof. Dr. (Zoologische Institut /TU Braunschweig); Scita, Giorgio, Prof. Dr., (IFOM/ Universität Milan, Italien); Förderung: DFG

**Stress fibre contraction and microparticle shedding – the question is how?**

■ Projektleitung: Latham, Sharissa Louise (Dr.); Kooperationspartner: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.), Taft, Manuel (Dr.), Institute for Biophysical Chemistry, Zweigerdt, Robert Dr.); HTTG, MHH; Förderung: HILF

**Myosin 1-vermittelter Exozytose von Glucosetransporter-Speicher-Vesikeln**

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Buss, Folma (Dr.), Cambridge Institute for Medical Research, UK; Coluccio, Lynne M (Dr.), Boston Biomedical; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Eschenburg, Susanne, Dr.; Kooperationspartner: Carsten Lüder, Prof. Dr., Universität Göttingen; Christopher W. Akey, Prof. Dr., University of Boston, USA; Förderung: DFG

**Originalpublikationen**

Abbey M, Hakim C, Anand R, Lafera J, Schambach A, Kispert A, Taft MH, Kaever V, Kotlyarov A, Gaestel M, Menon MB. GTPase domain driven dimerization of SEPT7 is dispensable for the critical role of septins in fibroblast cytokinesis. *Sci Rep* 2016;6:20007

Anand R, Eschenburg S, Reubold TF. Crystal structure of the GTPase domain and the bundle signalling element of dynamin in the GDP state. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;469(1):76-80

Arndt T, Wedekind D, Jörns A, Tsiavaliaris G, Cuppen E, Hedrich HJ, Lenzen S. A novel Dock8 gene mutation confers diabetogenic susceptibility in the LEW.1AR1/Ztm-iddm rat, an animal model of human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015;58(12):2800-2809

Brinkmann K, Winterhoff M, Önel SF, Schultz J, Faix J, Bogdan S. WHAMY is a novel actin polymerase promoting myoblast fusion, macrophage cell motility and sensory organ development. *J Cell Sci* 2016;129(3):604-620

Führung JI, Cramer JT, Schneider J, Baruch P, Gerardy-Schahn R, Fedorov R. A quaternary mechanism enables the complex biological functions of octameric human UDP-glucose pyrophosphorylase, a key enzyme in cell metabolism. *Sci Rep* 2015;5:9618

Graumann K, Schaumburg F, Reubold TF, Hippe D, Eschenburg S, Lüder CGK. *Toxoplasma gondii* inhibits cytochrome c-induced caspase activation in its host cell by interference with holo-apoptosome assembly. *Microbial cell* 2015;2(5):150-162

Latham SL, Tiberti N, Gokoolparsadh N, Holdaway K, Olivier Couraud P, Grau GE, Combes V. Immuno-analysis of microparticles: probing at the limits of detection. *Sci Rep* 2015;5:16314

Lee C, Wigren E, Trcek J, Peters V, Kim J, Hasni MS, Nimtz M, Lindqvist Y, Park C, Curth U, Lunsdorf H, Romling U. A novel protein quality control mechanism contributes to heat shock resistance of worldwide-distributed *Pseudomonas aeruginosa* clone C strains. *Environ Microbiol* 2015;17(11):4511-4526

Lohöfener J, Steinke N, Kay-Fedorov P, Baruch P, Nikulin A, Tishchenko S, Manstein DJ, Fedorov R. The Activation Mechanism of 2'-5'-Oligoadenylate Synthetase Gives New Insights Into OAS/cGAS Triggers of Innate Immunity. *Structure* 2015;23(5):851-862

Platonova E, Winterflood CM, Junemann A, Albrecht D, Faix J, Ewers H. Single-molecule microscopy of molecules tagged with GFP or RFP derivatives in mammalian cells using nanobody binders. *Methods* 2015;88:89-97

Ramalingam N, Franke C, Jaschinski E, Winterhoff M, Lu Y, Brühmann S, Junemann A, Meier H, Noegel AA, Weber I, Zhao H, Merkel R, Schleicher M, Faix J. A resilient formin-derived cortical actin meshwork in the rear drives actomyosin-based motility in 2D confinement. *Nat Commun* 2015;6:8496

Reubold TF, Faelber K, Plattner N, Posor Y, Ketel K, Curth U, Schlegel J, Anand R, Manstein DJ, Noe F, Haucke V, Daumke O, Eschenburg S. Crystal structure of the dynamin tetramer. *Nature* 2015;525(7569):404-408

Swaminathan K, Stumpf M, Müller R, Horn AC, Schmidbauer J, Eichinger L, Müller-Taubenberger A, Faix J, Noegel AA. Coronin7 regulates WASP and SCAR through CRIB mediated interaction with Rac proteins. *Sci Rep* 2015;5:14437

Tsiavaliaris G, Itef F, Hedfalk K, Al-Samir S, Meier W, Gros G, Endeward V. Low CO<sub>2</sub> permeability of cholesterol-containing liposomes detected by stopped-flow fluorescence spectroscopy. *FASEB J* 2015;29(5):1780-1793

Zhao H, Ghirlando R, Alfonso C, Arisaka F, Attali I, Bain DL, Bakhtina MM, Becker DF, Bedwell GJ, Bekdemir A, Besong TM, Birck C, Brautigam CA, Brennerman W, Byron O, Bzowska A, Chaires JB, Chaton CT, Colfen H, Connaghan KD, Crowley KA, Curth U, Daviter T, Dean WL, Diez AI, Ebel C, Eckert DM, Eisele LE, Eisenstein E, England P, Escalante C, Fagan JA, Fairman R, Finn RM, Fischle W, de la Torre JG, Gor J, Gustafsson H, Hall D, Harding SE, Cifre JG, Herr AB, Howell EE, Isaac RS, Jao SC, Jose D, Kim SJ, Kokona B, Kornblatt JA, Kosek D, Krayukhina E, Krzizike D, Kuszniir EA, Kwon H, Larson A, Laue TM, Le Roy A, Leech AP, Lilie H, Luger K, Luque-Ortega JR, Ma J, May CA, Maynard EL, Modrak-Wojcik A, Mok YF, Mucke N, Nagel-Steger L, Narlikar GJ, Noda M, Nourse A, Obsil T, Park CK, Park JK, Pawelek PD, Perdue EE, Perkins SJ, Perugini MA, Peterson CL, Peverelli MG, Piszczek G, Prag G, Prevelige PE, Raynal BD, Rezabkova L, Richter K, Ringel AE, Rosenberg R, Rowe AJ, Rufer AC, Scott DJ, Seravalli JG, Solovyova

AS, Song R, Staunton D, Stoddard C, Stott K, Strauss HM, Streicher WW, Sumida JP, Swygert SG, Szczepanowski RH, Tessmer I, Toth RT 4th, Tripathy A, Uchiyama S, Uebel SF, Unzai S, Gruber AV, von Hippel PH, Wandrey C, Wang SH, Weitzel SE, Wielgus-Kutrowska B, Wolberger C, Wolff M, Wright E, Wu YS, Wubben JM, Schuck P. A multilaboratory comparison of calibration accuracy and the performance of external references in analytical ultracentrifugation. *PLoS One* 2015;10(5):e0126420

### Übersichtsarbeiten

Mansson A, Rassier D, Tsiavaliaris G. Poorly understood aspects of striated muscle contraction. *Biomed Res Int* 2015;2015:245154

Winterhoff M, Faix J. Actin-filament disassembly: it takes two to shrink them fast. *Curr Biol* 2015;25(11):R450

### Abstracts

2015 wurden 30 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Anand, Roopsee (PhD M.Sc.): Biomedical Sciences Characterization of dynamins in complex with small molecule effectors and protein interaction partners.

Hundt, Nikolas (Dr. rer. nat.): Isoform-specific actomyosin interactions in non-muscle cells.

Lohöfener, Jan (Dr. rer. nat. M.Sc. Biochemistry): Structure-function relationships in innate immunity nucleic acid sensing by 2-5-oligoadenylate synthetase 1.

Pathan-Chhatbar, Salma (PhD Biochemistry M.Sc.): Biochemistry-Isoform-dependent interactions in non-muscle actin-tropomyosin-myosin complexes.

Rajendraprasad, Girish: (PhD Biochemistry M.Sc.): Biomedical Genetics Targeting mechanisms and regulation of myosin-1 functions at the membrane-cytoskeleton interface.

## Forschungseinrichtung Strukturanalyse

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

■ **Ansprechpartner:** Dr. Roman Fedorov

Tel.: 0511/532-3702 • E-Mail: Manstein.Dietmar@MH-Hannover.de • [www.mh-hannover.de/structureanalysis.html](http://www.mh-hannover.de/structureanalysis.html)

Tel: 0511/532-3705 • E-Mail: Fedorov.Roman@MH-Hannover.de

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

## Forschungsprofil

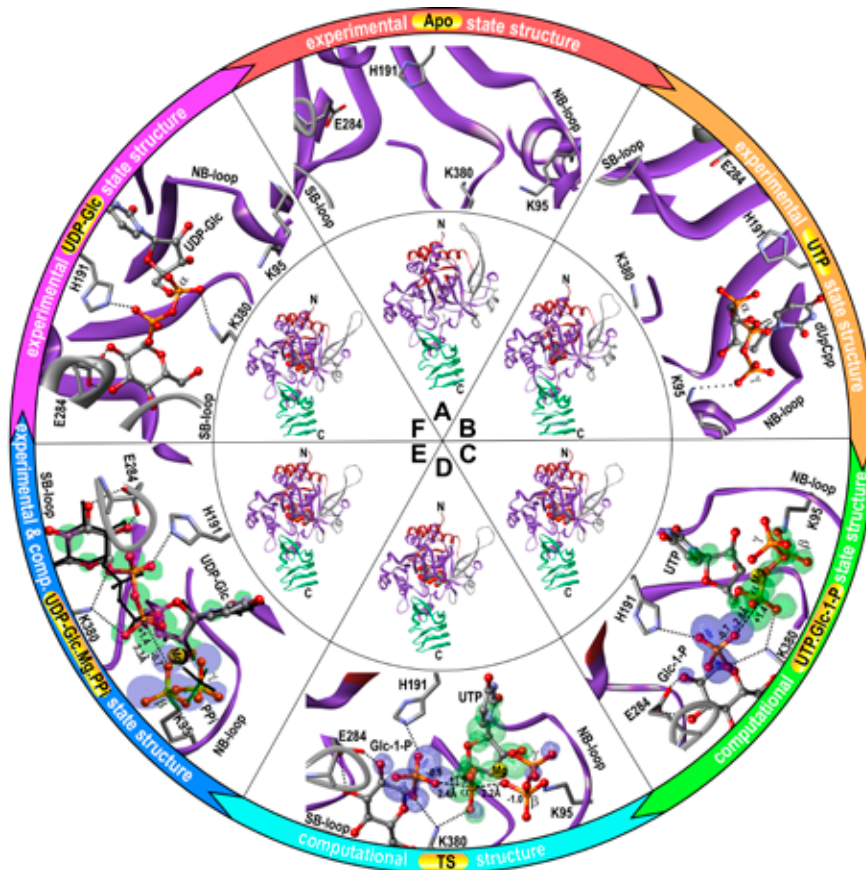
Die Arbeiten der Forschungseinrichtung für Strukturanalyse zielen auf ein besseres Verständnis der dynamischen Wechselwirkung von Proteinen und ihren Liganden. Da die Geschwindigkeit der Sequenzierung ganzer Genome die Möglichkeiten der Sequenzierungszentren bei weitem übertrifft die Sequenz zu annotieren und die Funktion der Genprodukte zu beschreiben, besteht im „postgenomischen Zeitalter“ ein großer Bedarf nach schnellen und effizienten Methoden, die es erlauben sowohl die Struktur wie auch die Funktion neuer Genprodukte experimentell zu bestimmen. Weitere Herausforderungen bei der Bestimmung der Funktion einzelner Genprodukte ergeben sich aus der Tatsache, dass posttranslationale Modifikationen und die Wechselwirkung mit anderen Proteinen, Stoffwechselprodukten und Naturstoffen, die Bestandteile unserer täglichen Nahrung sind, die Funktion vieler Genprodukte in erheblichem Umfang beeinflussen. Deshalb müssen neue Wege gefunden werden, die neben gentechnischen Verfahren zur gezielten Ausschaltung von Genen, Aufschluss über die Funktion von Genprodukten und die Bedeutung von Wechselwirkungen zwischen Proteinen geben können. In diesem Zusammenhang spielt die Wirkstoffforschung in Kombination mit strukturbioologischen Ansätzen und molekularen Simulationsmethoden eine wichtige Rolle. Strukturbioologische Versuchsreihen mit einer Vielzahl von Verbindungen stellen einen wichtigen Teil eines jeden Wirkstoffforschungsprogramms dar. Der zusätzliche Einsatz molekularer Simulationsmethoden kann die Suche nach neuen Wirkstoffen und die gezielte Verbesserung bekannter Leitstrukturen erleichtern und beschleunigen. Die methodische Schwerpunkte der Forschungseinrichtung bilden, neben der Röntgenkristallstrukturanalyse, Verfahren zur schnellen zeitaufgelösten CD-, UV/VIS- und Fluoreszenz Spektroskopie, die dynamische Differenz-Kalorimetrie (DSC), die optisch erzeugte Thermophorese (Microscale Thermophoresis), die isotherme Titrationskalorimetrie (ITC), Einzelmolekülmikroskopie, hydrodynamische Methoden wie die analytische Ultrazentrifugation mit Absorptions- und Fluoreszenzdetektion und Methoden zur Computermodellierung von Proteindynamik und Enzym-Liganden Wechselwirkungen. In der Lehre sind die wissenschaftlichen Mitarbeiter der Forschungseinrichtung an den Studiengängen Biologie, Biomedizin, Biochemie und an der Ausbildung von Doktoranden im Rahmen der HBRS School of Excellence beteiligt.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

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

UDP-Zucker Pyrophosphorylasen spielen eine zentrale Rolle in der zellulären Kohlenhydratbiosynthese. Als metabolische Schalter unterliegen sie einer umfangreichen Regulierung. Die Aufklärung der katalytischen und regulatorischen Mechanismen dieser Enzyme ist für das grundlegende Verständnis der zellulären Kohlenhydratbiosynthese und ebenso für die Entwicklung von Strategien zur gezielten Blockade dieser Enzyme essentiell. UDP-Zucker Pyrophosphorylasen

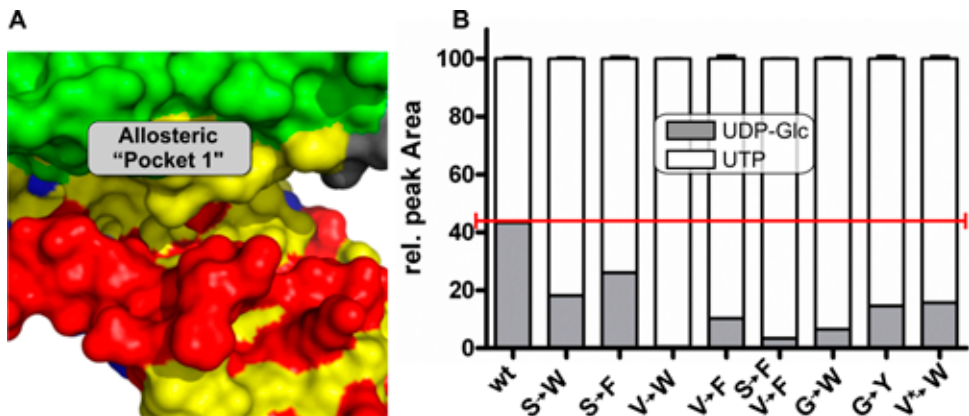
sind aufgrund ihrer zentralen Position in der Kohlenhydratbiosynthese und Spezies-spezifische Unterschiede auch attraktive Ziele für die Entwicklung neuer Medikamente in eukaryotischen Parasiten. Dieses Projekt verfolgt das Ziel die allosterischen Mechanismen zu beschreiben, welche die UDP-Zucker Pyrophosphorylasen in der Familie der Trypanosomatida regulieren (Abbildung 1).



**Abb. 1:** Vollständiger enzymatischer Zyklus der *Leishmania major* UGP (Führung et al., ACS Cat. 2013). Im inneren Kreis: Übersicht der LmUGP Strukturen entlang des Reaktionspfades. Im äußeren Kreis: Zoom auf Aktives Zentrum. Segmente C, D und E zeigen zusätzlich HOMO (blau) und LUMO (grün) Molekülorbitale.

Erhaltende Informationen bilden die Basis für die Identifikation spezifischer Inhibition [Abbildung 2]. Methodisch sollen strukturelle Informationen verschiedener kinetischer Stadien der Enzyme, mit kinetischen und hydrodynamischen Daten kombiniert werden. Basierend auf diesen Informationen werden spezifische Mutationen eingeführt und auf strukturelle und kinetische Konsequenzen analysiert. Das Arbeitsprogramm basiert auf vorläufigen Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe auf diesem Gebiet, die seine Durchführbarkeit und die Effizienz der gewählten experimentellen Ansätze zeigen.





**Abb. 2:** Durch mechanistische Analyse rational identifizierte allosterische Inhibitorbindungsstelle. (Cramer et al., Manuskript in Vorbereitung). (A) "Pocket 1" Moleküloberflächendarstellung. (B) Änderung der enzymatischen Aktivität nach Mutation in "Pocket 1".

**Originalpublikation:**

Führung, JI, Cramer JT, Schneider J, Baruch P, Gerardy-Schahn R and Fedorov R. A Quaternary Mechanism Enables the Complex Biological Functions of Octameric Human UDP-glucose Pyrophosphorylase, a Key Enzyme in Cell Metabolism. (2015) *Sci. Rep.* 5:9618; DOI:10.1038/srep09618.

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

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

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

**Weitere Forschungsprojekte** (mit Stichtag 01.12.2015)

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

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

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

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

**Structural Charaterization of UDP-glucose and UDP-sugar pyrophosphorylasen**

■ 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

### **Time-resolved characterization of Dye-decolorizing Peroxidases**

■ Projektleitung: Manstein, Dietmar J. (Prof. Dr.) und Chizhov, Igor (Dr.); Kooperationspartner: Meents, Alke (Dr.), DESY, Hamburg; Förderung: Land Niedersachsen

### **Originalpublikationen**

#### **Abstracts**

2015 wurden 26 Abstracts publiziert.

## Institut für Klinische Biochemie

- **Direktor: Prof. Dr. Sigurd Lenzen** (bis 30.09.2015)
- **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Anne Jörns** (ab 01.10.2015)

Tel.: 0511/532-6526 • E-Mail: [clinbiochemistry@mh-hannover.de](mailto:clinbiochemistry@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.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Die Bedeutung von Wasserstoffperoxid im endoplasmatischen Retikulum von insulinsezernierenden Zellen für die oxidative Proteinfaltung und den ER-Stress**

Sekretorisch hoch aktive Zellen wie die insulinsezernierenden Betazellen des Pankreas sind auf ein ausgeprägtes endoplasmatisches Retikulum (ER) als Syntheseort für die zu sezernierenden Proteine angewiesen. Die Ausbildung der drei Disulfidbrücken im Insulinmolekül im ER-Lumen stellt aufgrund der Menge des zu bildenden Insulins eine der wichtigsten posttranslationalen Modifikationen der Betazelle dar. Dabei werden bei der Oxidation von Cysteingruppen zu Disulfidbrücken durch die ER-ständigen Oxidoreduktasen selbst unter physiologischen Bedingungen enorme Mengen an luminalem Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) gebildet. Da aber die Betazellen eine sehr geringe Expression von  $H_2O_2$ -inaktivierenden Enzymen aufweisen, könnte der luminaler  $H_2O_2$  Anstieg zur Auslösung von ER-Stress und damit zur Zellschädigung führen. Andererseits wird postuliert, dass  $H_2O_2$  im ER-Lumen für eine effektive Proteinfaltung benötigt wird oder diese amplifizieren kann. Zur Überprüfung dieser beiden konträren Hypothesen wurde durch Mutation eines N-Glykosylierungsmotivs innerhalb des Katalaseenzym eine luminal-aktive Katalasevariante erzeugt, die eine effektive Inaktivierung des  $H_2O_2$  im ER ermöglicht, ohne in dem Faltungsvorgang involviert zu sein. Die hohe  $H_2O_2$  Inaktivierungskapazität der ER-Katalase überexprimierenden Zellen konnte in Inkubationsexperimenten mit  $H_2O_2$  bestätigt werden. Die Behandlung mit betazelltoxischen Zytokinen zeigte keinen Einfluss der luminalen  $H_2O_2$  Inaktivierung durch die ER-Katalase auf die Zellvitalität und die Initiierung der ER-Stressantwort. Somit kann eine Beteiligung von im ER akkumuliertem  $H_2O_2$  in der zytokinvermittelten Betazellzerstörung ausgeschlossen werden. Weitere Untersuchungen zeigten eine unveränderte glucoseinduzierte Insulinsekretion, wobei allerdings ein um ca. 30% erniedrigter Insulingehalt in den ER-Katalase exprimierenden Zellen ermittelt wurde. Diese Ergebnisse deuten auf eine wichtige Rolle von

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> für die endoplasmatische Faltung und Prozessierung von (Pro-)Insulin hin. Die Bedeutung der luminalen H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Generierung für die (Pro-)Insulinprozessierung durch ER-lokalisierte Oxidoreduktasen soll in weiteren Experimenten detailliert aufgeschlüsselt werden.

■ Projektleitung: Lortz, Stephan (Dr.); Mehmeti, Ilir (Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes-Gesellschaft

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Physiologische Charakterisierung der neuen humanen Beta-Zelllinie, EndoC-βH1**

■ Projektleitung: Gurgul-Convey, Ewa (PD Dr.); Hahn, Claudine; Tyka, Karolina; Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: EU (IMIDIA)

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

■ Projektleitung: Naujok, Ortwin (PD Dr.); Diekmann, Ulf (Dr.); Davenport, Claudia; Jörns, Anne (Prof. Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Diabetes-Gesellschaft

### **Erfolgreiche Kombinationstherapien mit einem T-Zell-Antikörper in Kombination mit Zytokin-Antikörpern zur Remission des Typ 1 Diabetes in der LEW.1AR1-iddm Ratte, einem Tiermodell des Typ 1 Diabetes mellitus**

■ Projektleitung: Jörns, Anne (Prof. Dr.); Arndt, Tanja (Dr.); Taivankhuu, Terbish (Dr.); Lenzen, Sigurd (Prof. Dr.); Förderung: EU (NAIMIT)

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

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

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

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

### **Identifikation der Dock 8 Mutation als die für die Manifestation des insulinpflichtigen Diabetes und der T-Zellvariabilität verantwortliche Mutation in der LEW.1AR1-iddm Ratte, einem Tiermodell des Typ 1 Diabetes mellitus**

■ 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: EU (NAIMIT)

### **Regulation des Pubertätsbeginns durch übergeschaltete Kontrollmechanismen und Umweltfaktoren**

■ Projektleitung: Heger, Sabine (PD Dr.); Möller, Hanna; Pfeifer, Manuel; Ernst Johanna (struc. med); Förderung: DFG

**Originalpublikationen**

Arndt T, Wedekind D, Jörns A, Tsiavalariis G, Cuppen E, Hedrich HJ, Lenzen S. A novel Dock8 gene mutation confers diabetogenic susceptibility in the LEW.1AR1/Ztm-iddm rat, an animal model of human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015;58(12):2800-2809

Diekmann U, Naujok O. Generation and Purification of Definitive Endoderm Cells Generated from Pluripotent Stem Cells. *Methods Mol Biol* 2016;1341:157-172

Gehrmann W, Würdemann W, Plötz T, Jörns A, Lenzen S, Elsner M. Antagonism Between Saturated and Unsaturated Fatty Acids in ROS Mediated Lipotoxicity in Rat Insulin-Producing Cells. *Cell Physiol Biochem* 2015;36(3):852-865

Gurgul-Convey E, Kaminski MT, Lenzen S. Physiological characterization of the human EndoC-betaH1 beta-cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;464(1):13-19

Gurgul-Convey E, Lenzen S. Is nitric oxide really the primary mediator of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes? *J Biol Chem* 2015;290(16):10570

Jörns A, Ertekin UG, Arndt T, Terbish T, Wedekind D, Lenzen S. TNF-alpha Antibody Therapy in Combination With the T-Cell-Specific Antibody Anti-TCR Reverses the Diabetic Metabolic State in the LEW.1AR1-iddm Rat. *Diabetes* 2015;64(8):2880-2891

Klemann C, Schröder A, Dreier A, Möhn N, Dippel S, Winterberg T, Wilde A, Yu Y, Thorenz A, Gueler F, Jorns A, Tolosa E, Leonhardt J, Haas JD, Prinz I, Vieten G, Petersen C, Kuebler JF. Interleukin 17, Produced by gammadelta T Cells, Contributes to Hepatic Inflammation in a Mouse Model of Biliary Atresia and Is Increased in Livers of Patients. *Gastroenterology* 2016;150(1):229-241.e5

Konno T, Pinho Melo E, Lopes C, Mehmeti I, Lenzen S, Ron D, Avezov E. ERO1-independent production of H2O2 within the endoplasmic reticulum fuels Prdx4-mediated oxidative protein folding. *J Cell Biol* 2015;211(2):253-259

Lortz S, Lenzen S, Mehmeti I. Impact of scavenging hydrogen peroxide in the endoplasmic reticulum for beta cell function. *J Mol Endocrinol* 2015;55(1):21-29

Naujok O, Diekmann U, Elsner M. Gene Transfer into Pluripotent Stem Cells via Lentiviral Transduction. *Methods Mol Biol* 2016;1341:67-85

**Übersichtsarbeiten**

Lenzen S, Jörns A. Blick in die Forschung: Realistische Perspektive auf Heilung. *Dtsch Arztebl* 2015;111(112):24-25

**Abstracts**

2015 wurden 14 Abstracts publiziert.

**Bachelor**

Budde, Insa (B.Sc.): Einfluss von BMP- und Wnt-Inhibitoren sowie Retinsäure auf die Vorderdarmentwicklung von aufgereinigtem definitiven Endoderm.

Schön, Kathleen (B.Sc.): Charakterisierung endodermaler Subpopulationen generiert aus humanen embryonalen Stammzellen.

**Wissenschaftspreise**

Möller, H.: Presidential Poster Award, European Society for Paediatric Endocrinology.

Möller, H.: Nachwuchspreis STEPS, Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie.

Naujok, O.: Ernst-Friedrich-Pfeiffer-Preis 2015, Deutsche Diabetes-Gesellschaft.

**Auszeichnungen**

Lortz, S.: Allgemeine Projektförderung 2015, Deutsche Diabetes-Gesellschaft.

Mehmeti, I.: „Hochschulinterne Leistungsförderung“ HiLF.

## Institut für Physiologische Chemie

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

Tel.: 0511/532-2825 • 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, Septine, RNA-Bindeproteine

### 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) und die Analyse der Funktion der GTP-bindenden Septinproteine ergänzt. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov, Prof. Holtmann und PD 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. Juniorgruppen von Dr. Tiedje und Dr. Menon untersuchen darüber hinaus die regulierte Funktion von RNA-bindenden Proteinen und die Kontrolle der Cytokinese durch Septine. In der Gruppe von PD Dr. Scheibe steht die Rolle von Proteinkinasen, lncRNAs, nukleären Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren bei der Muskeldifferenzierung und der Muskelplastizität im Mittelpunkt des Interesses. Die Arbeiten in den Gruppen von Dr. Niedenthal und Dr. Windheim konzentrieren sich auf die Bedeutung von Proteinkonjugationsprozessen wie SUMOylierung und Ubiquitinierung für die Signaltransduktion im Wechselspiel mit Proteinphosphorylierung, lncRNAs und weiteren kovalenten Modifikationen. Arbeiten zum Zusammenhang zwischen dem Signaling von Rezeptortyrosinkinasen und der Prozessierung und dem selektiven Kernexport von mRNA erfolgen in der Gastgruppe von Prof. Tamura-Niemann. Die Forschungsarbeiten des Instituts werden abgerundet durch die Arbeiten der Gruppe Dr. Binz, welche die signalmodulierende Wirkung bakterieller Neurotoxine untersucht.

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

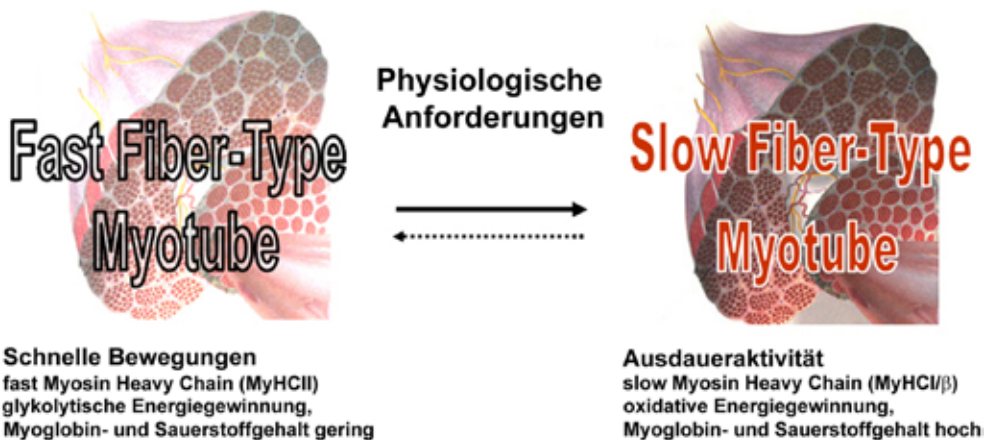
Alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts sind an der Lehre in den Studiengängen Human- und Zahnmedizin bzw. Master und Bachelor Biochemie beteiligt, einige darüber hinaus an der Lehre in den Studiengängen Biologie, Chemie und Biomedizin und innerhalb der HBRS School of Excellence.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Untersuchungen zum Calcineurin/NFAT- und p38 MAPK/MK2/3-Signalweg bei der Fasertyp-spezifischen Genregulation und deren physiologische Funktion im Skelettmuskel**

Eines der herausragenden Kennzeichen des Skelettmuskels ist seine sogenannte Plastizität. Je nach physiologischen

Erfordernissen können sich die Eigenschaften der Muskelfasern ändern. Neben diesen physiologischen Änderungen des Fasertyps durch Muskelaktivität erfolgen Fasertypumwandlungen unter anderem auch bei bettlägerigkeits- oder trägheitsbedingter („Couch-Potato“) Inaktivität, beim altersbedingten Muskelabbau und bei bestimmten Muskelkrankheiten wie der Duchenne-Muskeldystrophie. Die zwei Grundtypen, schnelle und langsame Fasern (Abbildung 1), unterscheiden sich in ihren kontraktilen Proteinen, Enzymen des Energiestoffwechsels sowie Proteinen der  $\text{Ca}^{2+}$ -Sequestrierung und damit im intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Gehalt. Schnelle bzw. langsame Isoformen der schweren Ketten des Motorproteins Myosin (MyHC, myosin heavy chain), die sich in ihrer ATPase-Aktivität unterscheiden, sind die Hauptparameter für die Kennzeichnung des Skelettmuskelfasertyps. Durch verschiedene Stimuli kann nun eine sogenannte fast-to-slow (oder Weiß-Rot) bzw. umgekehrt eine slow-to-fast (Rot-Weiß) Fasertypumwandlung induziert werden. Auslösende Umstände sind zum Beispiel die unterschiedlich starke Belastung (Dauerbelastung bzw. starke, kurzzeitige Belastung) eines Muskels, oder experimentell die Elektrostimulation mit Reizmustern für schnelle und langsame Muskelfasern.

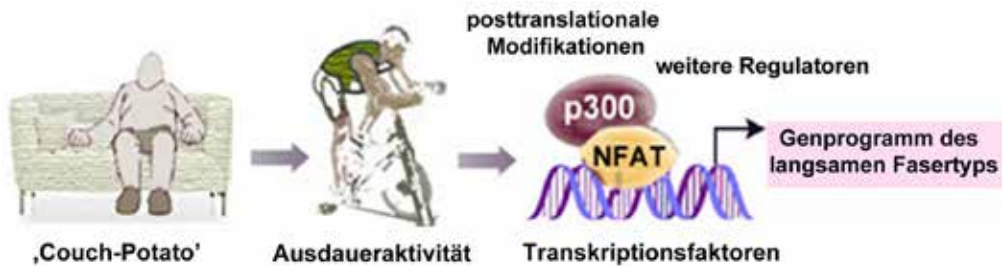


**Abb. 1:** Charakterisierung der Eigenschaften schneller und langsamer Fasertypen des Skelettmuskels. Der unterschiedliche Myoglobingehalt liegt den Bezeichnungen "weiß" bzw. "rot" der schnellen bzw. langsamen Fasertypen zugrunde.

Die mit der Fasertypumwandlung einhergehenden Veränderungen von Signaltransduktionswegen und der Genexpression sind bisher nur teilweise identifiziert worden. Ein wichtiges primäres Signal ist der

Anstieg der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration und die  $\text{Ca}^{2+}$ -/Calmodulin-abhängige Proteinphosphatase Calcineurin. Calcineurin dephosphoryliert eine Familie von Transkriptionsfaktoren, die NFAT (nuclear factor of activated T-cells)-Isoformen. Diese befinden sich in phosphorylierter, d.h. in inaktiver Form im Cytoplasma. Dephosphoryliertes NFAT transloziert in den Zellkern, wo es dann Zielgene aktiviert. Verschiedene Kinasen können NFAT phosphorylieren bzw. rephosphorylieren und damit die intrazelluläre Lokalisation verändern, die somit von der Bilanz der Wirkung von Phosphatase und Kinasen abhängt. Der Calcineurin/NFATc1-Signalweg erwies sich als notwendig für die Hochregulation der Genexpression der langsamen MyHCII/β-Isoform während einer durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionophor bzw. Elektrostimulation induzierten fast-to-slow Transformation (1). Promoteranalysen von MyHCII/β haben gezeigt, dass die Bindung von NFATc1 und Rekrutierung des Koaktivators p300, einer Histon-Acetyltransferase, für die  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionophor-induzierte Hochregulation des Gens entscheidend ist (2).

Weitere Analysen der Signaltransduktionswege sind für ein grundlegendes Verständnis der Fasertyp-spezifischen Genregulation erforderlich. Dabei sollen auch mögliche Cross-talks von Signalwegen unter besonderer Berücksichtigung der Interaktion von Transkriptionsfaktoren mit transkriptionellen Kofaktoren (Koaktivatoren und -repressoren) sowie deren mögliche posttranslationelle Modifizierung, z. B. SUMOylierung, und Acetylierungen untersucht werden (Abbildung 2).

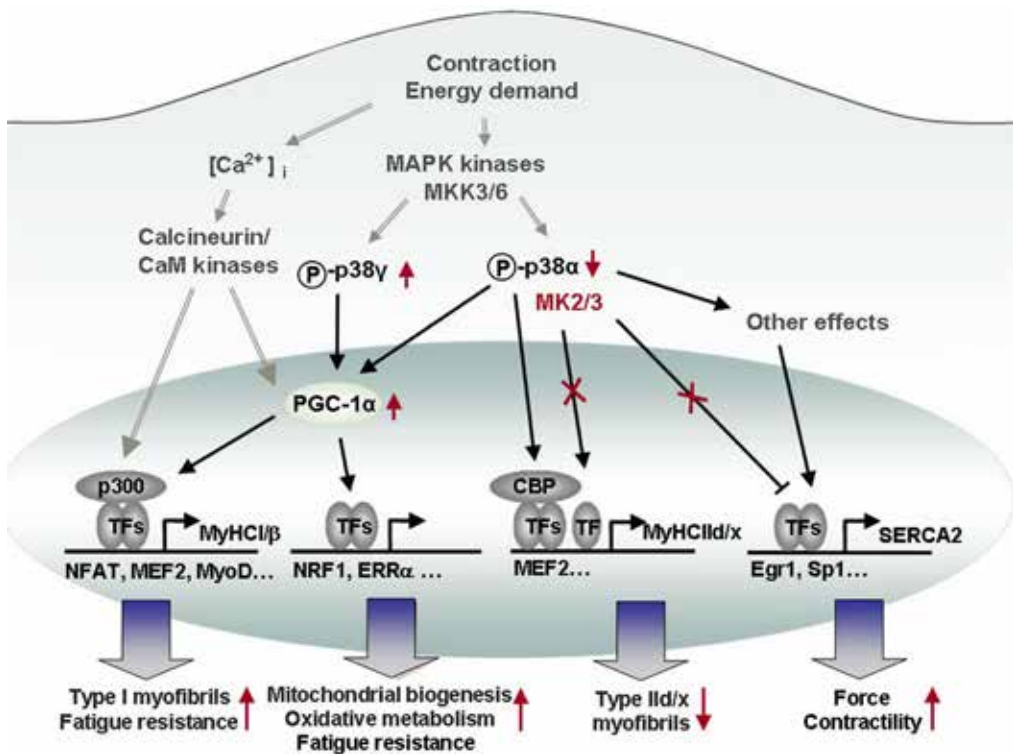


**Abb. 2:** Sportstudie: Runter von der Couch - 10-Wochen-Ausdauertraining mit Leistungsdiagnostik. Für Untersuchungen von Signalwegen und Proteinmodifikationen bei der fast-to-slow Fasertypumwandlung dient unter anderem eine laufende humane Studie in Kooperation mit dem Institut für Sportmedizin (modif. nach (3)).

Ein weiterer Signalweg, der im Skelettmuskel eine wichtige Rolle spielt, führt über die Aktivierung der p38 mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK). Die Familie der MAPK ist an der Regulation zahlreicher zellulärer Funktionen wie Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Tumorgenese beteiligt. Innerhalb der MAPK-Familie erfolgt die Aktivierung der p38  $\alpha$ - und  $\beta$ -Isoformen sowohl stress-induziert, z.B. durch UV-Strahlung, Hitzeschock, osmotischen Schock oder Anisomycin-Behandlung, als auch über Zytokine, LPS, TNF  $\alpha$ , Wachstums- und trophische Faktoren. Dieser sogenannte klassische, stressinduzierte Weg der p38 MAPK-Aktivierung ist transient. Ein "alternativer" und davon unabhängiger Weg der p38 MAPK-Aktivierung wird durch das Anschalten des Differenzierungsprozesses von Skelettmuskelzellen ausgelöst. Bei dieser Art der p38 MAPK-Aktivierung steigt die Kinaseaktivität mit Beginn der Myogenese an und beeinflusst selbst die Differenzierung der Zellen. Die Stimulierung der p38 MAPK ist dauerhaft und deshalb auch in differenzierten Skelettmuskelzellen vorhanden. Im adulten Skelettmuskel sind vom p38 MAPK-Signalweg bisher Beteiligungen an adaptiven Prozessen im Rahmen von Training bekannt. Ebenfalls spielen die p38 MAPK und die downstream liegenden MAPK-aktivierten Proteinkinasen 2 und 3 (MK2/3) bei stärkeren Muskelbewegungen eine Rolle, bei denen Radikalbildung in den Zellen stattfindet. Da jedoch in Skelettmuskelzellen durch den "alternativen" Weg auch im ausdifferenzierten Muskel erhöhte p38 MAPK-Aktivität erhalten bleibt, sind Untersuchungen über eine stressunabhängige Funktion des p38 MAPK-Signalweges interessant. Die p38 MAPK Aktivität ist außerdem in schnellen Muskelfasern höher als in langsamen Fasern. Ein genauer molekularer Wirkungsmechanismus der p38 MAPK-induzierten und stressunabhängigen Genregulation des schnellen MyHCIIId/x Gens im adulten Muskel, bei dem die Rekrutierung des Koaktivators CBP (CREB-binding protein) an einen MEF2C/D (myocyte enhancer factor-2)-Bindungsstellenkomplex eine wichtige Rolle spielt, wurde kürzlich näher dargestellt (4) (Abbildung 3). Ebenfalls ist, aufgrund der erhöhten p38 MAPK-Aktivität im ausdifferenzierten Muskel, auch eine stressunabhängige Funktion der downstream-Kinase MK2/3 denkbar. Damit stellt sich die Frage nach weiteren möglichen Fasertyp-spezifischen Unterschieden bei der stress-unabhängigen Funktion des p38 MAPK/MK2/3-Signalweges.

Weitere Untersuchung zum Wirkungsmechanismen von MAP Kinase-Signaltransduktionswegen beinhalten Untersuchungen mittels des Doppelknockout (DKO)-Mausmodells im Skelett- und Herzmuskel. Im langsamen Soleusmuskel von MK2/3-DKO-Mäusen wurde eine vermehrte Expression des langsam-oxidativen Genprogramms auf der Ebene des kontraktilen Apparates (MyHCs), der Regulatoren und Enzyme des Energiestoffwechsels (PGC-1  $\alpha$ ) und  $\text{Ca}^{2+}$ -regulierender Proteine/ $\text{Ca}^{2+}$ -Pumpe (SERCA2a) gefunden (Abbildung 3).





**Abb. 3:** MAPKAP Kinasen 2/3-vermittelte Änderung der Genexpression und der Fasertypzusammensetzung. Schematische Darstellung der zusammengefassten Ergebnisse (5).

Durch Promoterreporterassays und EMSAs konnte gezeigt werden, dass MK2 die Promotoren des MyHCIIId/x- (spezifisch für den schnellen Fasertyp) und des SERCA2a- (spezifisch für den langsamen Fasertyp) Gens reguliert. Die erhöhte SERCA2a-Expression kann zusammen mit einer unveränderten Expression SERCA2a-regulierender Proteine eine gefundene schnellere Relaxation und die erhöhte Kontraktilität in MK2/3-DKO-Kardiomyozyten sowie eine erhöhte Kraft im MK2/3-DKO-Soleus erklären. Diese Ergebnisse belegen eine wichtige Rolle von MK2/3, insbesondere bei der Regulation der intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Konzentration und werden weiter charakterisiert. Somit könnte die Beeinflussung des p38 MAPK-MK2/3-Signalweges durchaus eine therapeutische Option bei Krankheiten sein, welche mit einer veränderten Funktion von SERCA2a und/oder Fasertypänderungen einhergehen.

**Literatur**

1. Kubis H-P, Scheibe RJ, Meissner JD, Hornung G, Gros G. Fast-to-slow transformation and nuclear import/export kinetics of the transcription factor NFATc1 during electrostimulation of rabbit muscle cells in culture. *Journal of Physiology* 2002; 541.3: 835-847.
2. Meissner JD, Chang KC, Umeda PK, Kubis H-P, Nebreda AR, Gros G., Scheibe RJ. The p38  $\alpha/\beta$  mitogen-activated Protein Kinases mediate recruitment of CREB-binding Protein to preserve fast myosin heavy chain IId/x gene activity in myotubes. *Journal of Biological Chemistry* 2007; 282.10: 7265-7275.
3. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1  $\alpha$  in inflammation and chronic disease. *Review. Nature* 2008; 24, 454(7203):463-9.
4. Meissner JD, Freund R, Krone D, Umeda PK, Chang KC, Gros G, Scheibe RJ. Extracellular signal-regulated kinase 1/2-mediated phos-

phorylation of p300 enhances myosin heavy chain  $I/\beta$  gene expression via acetylation of nuclear factor of activated T cells c1. *Nucleic Acids Research* 2011; 39(14):5907-25.

5. Scharf M, Neef S, Freund F, Geers-Knörr C, Franz-Wachtel M, Brandis A, Krone D, Schneider H, Groos S, Menon MB, Chang KC, Kraft T, Meissner JD, Boheler KR, Maier LS, Gaestel M, Scheibe RJ. MAPKAPK2/3 regulate SERCA2a expression and fiber type composition to modulate skeletal muscle and cardiomyocyte function. *Molecular and Cellular Biology* 2013; 33(13):2586-602.

■ Projektleitung: Scheibe, Reanate (PD Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. 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; Maier, Lars (Prof. Dr.); Neef, Stefan (Dr.), Kardiologie und Pneumologie/Herzzentrum Georg-August-Universität Göttingen; Boheler, Kenneth, R. (Prof. Dr.), NIH, NIA; Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.), Core Unit Transcriptomics/MHH; USA; Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Charakterisierung und Modifikation der Substratspezifität clostridieller Neurotoxine**

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Eichner, Timo (Dr.), Brandeis University, Waltham, Massachusetts, USA; Förderung: DFG

### **Charakterisierung und Modifikation der Substratspezifität clostridieller Neurotoxine**

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Eichner, Timo (Dr.), Brandeis University, Waltham, Massachusetts, USA; Förderung: Ipsen Innovation S.A.S.

### **Translokationsmechanismus der L-Kette clostridieller Neurotoxine**

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Montecucco, Cesare (Prof. Dr.), University of Padua, Italy

### **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.)

### **Analysis of posttranscriptional control of cytokine-driven Inflammation by the RNA-binding protein tristetraprolin (TTP) using the novel transcriptome-wide Analysis iCLIP**

■ Projektleitung: Tiedje, Christopher (Dr.); Förderung: Tumorstiftung der MHH

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

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

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

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Kotlyarov, Alexey (Dr.), Physiologische Chemie/MHH; Pich, Andreas (Prof. Dr.), Core Unit Massenspektrometrie/MHH; Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung Transcriptomics

**Untersuchungen der Genregulatorfamilie NFATc und ihrer posttranslationalen Modifikationen bei der fast-to-slow Fasertyptransformation des Skelettmuskels sowie ‚Exercise‘-abhängige Analysen**

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (PD Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. 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; Maier, Lars (Prof. Dr.); Neef, Stefan (Dr.), Kardiologie und Pneumologie/Herzzentrum Georg-August-Universität Göttingen; Boheler, Kenneth, R. (Prof. Dr.), NIH, NIA, Pich, Andreas (Prof. Dr.), Core Unit Massenspektrometrie/MHH; Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.), Core Unit Transcriptomics/MHH; USA; Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Eigendorf, Julian, Sportmedizin/MHH; Jordan, Jens (Prof. Dr.), Engeli, Stefan (Prof. Dr.), Klinische Pharmakologie/MHH; Thum, Thomas (Prof. Dr.), Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation IFB-Tx/MHH; Melk, Anette, (Prof. Dr.), Hömme, Meike (D.), Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen/MHH; Förderung: DFG

**Identifizierung neuer Substrate der MAPK-aktivierten Proteinkinasen 2 und 3 (MK2/3) im Skelettmuskel und Herz und deren physiologische Funktion in doppel-knockout-Mäusen**

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (PD Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Kotlyarov, Alexey (Dr.), Menon, Manoj (Dr.); Physiologische Chemie/MHH; Heineke Jörg (Prof. Dr.), Kardiologie/Angiologie, MHH

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

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

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

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

**Charakterisierung des potenziellen Tumorsuppressors THOC7, eines Mitglieds des mRNA-Exportkomplexes**

■ Projektleitung: Tran, Doan Duy Hai (Dr.); Förderung: Hochschulinterne Forschungsförderung (HiLF)

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

■ Projektleitung: Windheim, Mark (Dr.)

**Originalpublikationen**

Abbey M, Hakim C, Anand R, Lafera J, Schambach A, Kispert A, Taft MH, Kaever V, Kotlyarov A, Gaestel M, Menon MB. GTPase domain driven dimerization of SEPT7 is dispensable for the critical role of septins in fibroblast cytokinesis. *Sci Rep* 2016;6:20007

Azamia Tehran D, Zanetti G, Leka O, Lista F, Fillo S, Binz T, Shone CC, Rossetto O, Montecucco C, Paradisi C, Mattarei A, Pirazzini M. A Novel Inhibitor Prevents the Peripheral Neuroparalysis of Botulinum Neurotoxins. *Sci Rep* 2015;5:DOI: 10.1038/srep17513

Boucas J, Fritz C, Schmitt A, Riabinska A, Thelen L, Peifer M, Leeser U, Nuernberg P, Altmueller J, Gaestel M, Dieterich C, Reinhardt HC. Label-Free Protein-RNA Interactome Analysis Identifies Khsrp Signaling Downstream of the p38/Mk2 Kinase Complex as a Critical Modulator of Cell Cycle Progression. *PLoS One* 2015;10(5):e0125745

D'Agostino VG, Lal P, Mantelli B, Tiedje C, Zucal C, Thongon N, Gaestel M, Latorre E, Marinelli L, Seneci P, Amadio M, Provenzani A. Dihydratanthone-I interferes with the RNA-binding activity of

HuR affecting its post-transcriptional function. *Sci Rep* 2015;5:16478

Dahlmann F, Biedenkopf N, Babler A, Jahn-Dechent W, Karsten CB, Gnirss K, Schneider H, Wrensch F, O'Callaghan CA, Bertram S, Herrler G, Becker S, Pöhlmann S, Hofmann-Winkler H. Analysis of Ebola Virus Entry Into Macrophages. *J Infect Dis* 2015;212(Suppl 2):S247-57

Ehltng C, Trilling M, Tiedje C, Le-Trilling VT, Albrecht U, Kluge S, Zimmermann A, Graf D, Gaestel M, Hengel H, Häussinger D, Bode JG. MAPKAP kinase 2 regulates IL-10 expression and prevents formation of intrahepatic myeloid cell aggregates during cytomegalovirus infections. *J Hepatol* 2016;64(2):380-389

Herbert BA, Valerio MS, Gaestel M, Kirkwood KL. Sexual Dimorphism in MAPK-Activated Protein Kinase-2 (MK2) Regulation of RANKL-Induced Osteoclastogenesis in Osteoclast Progenitor Subpopulations. *PLoS One* 2015;10(5):e0125387

- Jurida L, Soelch J, Bartkuhn M, Handschick K, Müller H, Newel D, Weber A, Dittrich-Breiholz O, Schneider H, Bhujju S, Saul VV, Schmitz ML, Kracht M. The Activation of IL-1-Induced Enhancers Depends on TAK1 Kinase Activity and NF-kappaB p65. *Cell Rep* 2015;DOI: 10.1016/j.celrep.2015.01.001
- Kaufmann J, Martinka P, Moede O, Sendeski M, Steege A, Fahling M, Hultstrom M, Gaestel M, Moraes-Silva IC, Nikitina T, Liu ZZ, Zavaritskaya O, Patzak A. Norepinephrine enhances angiotensin II responses via p38 MAPK activation after hypoxia/re-oxygenation in renal interlobar arteries. *Acta Physiol (Oxf)* 2015;213(4):920-932
- Klionsky DJ, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy* 2016;12(1):1-222
- Kubis HP, Scheibe RJ, Decker B, Hufendiek K, Hanke N, Gros G, Meissner JD. Primary skeletal muscle cells cultured on gelatin bead microcarriers develop structural and biochemical features characteristic of adult skeletal muscle. *Cell Biol Int* 2015;DOI: 10.1002/cbin.10565
- Limboung A, von Felden J, Jagavelu K, Krishnasamy K, Napp LC, Kapopara PR, Gaestel M, Schieffer B, Bauersachs J, Limboung FP, Bavendiek U. MAP-Kinase Activated Protein Kinase 2 Links Endothelial Activation and Monocyte/macrophage Recruitment in Arteriogenesis. *PLoS One* 2015;10(10):e0138542
- Lodka D, Pahuja A, Geers-Knörr C, Scheibe R, Nowak M, Hamati J, Köhncke C, Purfürst B, Kanashova T, Schmidt S, Glass DJ, Morano I, Heuser A, Kraft T, Bassel-Duby R, Olson EN, Dittmar G, Sommer T, Fielitz J. Muscle RING-finger 2 and 3 maintain striated-muscle structure and function. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2015;DOI: 10.1002/jcsm.12057
- Menon MB, Dhamija S, Kotlyarov A, Gaestel M. The problem of pyridinyl imidazole class inhibitors of MAPK14/p38 $\alpha$  and MAPK11/p38 $\beta$  in autophagy research. *Autophagy* 2015;11(8):1425-1427
- Menon MB, Gaestel M. Sep(t)arate or not - how some cells take septin-independent routes through cytokinesis. *J Cell Sci* 2015;128(10):1877-1886
- Mommert S, Dittrich-Breiholz O, Stark H, Gutzmer R, Werfel T. The histamine H4 receptor regulates chemokine production in human natural killer cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166(3):225-230
- Nerlich A, Ruangiattikul N, Laarmann K, Janze N, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Goethe R. C/EBP $\beta$  is a transcriptional key regulator of IL-36 $\alpha$  in murine macrophages. *Biochim Biophys Acta* 2015;1849(8):966-978
- Nguyen Ho-Bouloires TH, Claperon A, Mergery M, Wendum D, Desbois-Mouthon C, Tahraoui S, Fartoux L, Chetouh H, Merabtene F, Scatton O, Gaestel M, Praz F, Housset C, Fouassier L. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 mediates resistance to hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human hepatobiliary cancer cells. *Free Radic Biol Med* 2015;89:34-46
- Ozcan L, Xu X, Deng SX, Ghorpade DS, Thomas T, Cremers S, Hubbard B, Serrano-Wu MH, Gaestel M, Landry DW, Tabas I. Treatment of Obese Insulin-Resistant Mice With an Allosteric MAPKAPK2/3 Inhibitor Lowers Blood Glucose and Improves Insulin Sensitivity. *Diabetes* 2015;64(10):3396-3405
- Pirazzini M, Tehran DA, Zanetti G, Lista F, Binz T, Shone CC, Rossetto O, Montecucco C. The thioredoxin reductase - Thioredoxin redox system cleaves the interchain disulphide bond of botulinum neurotoxins on the cytosolic surface of synaptic vesicles. *Toxicol* 2015;107(Pt A):32-36
- Ray AL, Castillo EF, Morris KT, Nofchissey RA, Weston LL, Samedì VG, Hanson JA, Gaestel M, Pinchuk IV, Beswick EJ. Blockade of MK2 is protective in inflammation-associated colorectal cancer development. *Int J Cancer* 2016;138(3):770-775
- Ronkina N, Johansen C, Bohlmann L, Lafera J, Menon MB, Tiedje C, Laass K, Turk BE, Iversen L, Kotlyarov A, Gaestel M. Comparative Analysis of Two Gene-Targeting Approaches Challenges the Tumor-Suppressive Role of the Protein Kinase MK5/PRAK. *PLoS One* 2015;10(8):e0136138
- Ruiz M, Coderre L, Lachance D, Houde V, Martel C, Legault JT, Gillis MA, Bouchard B, Daneault C, Carpentier AC, Gaestel M, Allen BG, Rosiers CD. Mk2 Deletion In Mice Prevents Diabetes-Induced Perturbations In Lipid Metabolism And Cardiac Dysfunction. *Diabetes* 2016;65(2):381-392
- Rust A, Hassan HH, Sedelnikova S, Niranjana D, Hautbergue G, Abbas SA, Partridge L, Rice D, Binz T, Davletov B. Two complementary approaches for intracellular delivery of exogenous enzymes. *Sci Rep* 2015;5:12444
- Saran S, Tran DD, Ewald F, Koch A, Hoffmann A, Koch M, Nashed B, Tamura T. Depletion of three combined THOC5 mRNA export protein target genes synergistically induces human hepatocellular carcinoma cell death. *Oncogene* 2015;DOI: 10.1038/onc.2015.433
- Sikorra S, Litschko C, Müller C, Thiel N, Galli T, Eichner T, Binz T. Identification and Characterization of Botulinum Neurotoxin A Substrate Binding Pockets and Their Re-Engineering for Human SNAP-23. *J Mol Biol* 2016;428(2 Pt. A):372-384
- Soukup K, Halfmann A, Le Bras M, Sahin E, Vittori S, Poyer F, Schuh C, Luger R, Niederreiter B, Haider T, Stoiber D, Blüml S, Schabbauer G, Kotlyarov A, Gaestel M, Felzmann T, Dohnal AM. The MAPK-Activated Kinase MK2 Attenuates Dendritic Cell-Mediated Th1 Differentiation and Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol* 2015;195(2):541-552
- Torow N, Dittrich-Breiholz O, Hornef MW. Transcriptional profiling of intestinal CD4(+) T cells in the neonatal and adult mice. *Genom Data* 2015;5:371-374
- Vinter H, Kragballe K, Steiniche T, Gaestel M, Iversen L, Johansen C. TNF $\alpha$  plays a significant role in the Aldara-induced skin inflammation in mice. *Br J Dermatol* 2015;DOI: 10.1111/bjd.14320
- Wei Y, An Z, Zou Z, Sumpter R, Su M, Zang X, Sinha S, Gaestel M, Levine B. The stress-responsive kinases MAPKAPK2/MAPKAPK3 activate starvation-induced autophagy through Beclin 1 phosphorylation. *Elife* 2015;4:
- Zanetti G, Azarnia Tehran D, Pirazzini M, Binz T, Shone CC, Fillo S, Lista F, Rossetto O, Montecucco C. Inhibition of botulinum neurotoxins interchain disulfide bond reduction prevents the peripheral

neuroparalysis of botulism. *Biochem Pharmacol* 2015;98(3):522-530

### Abstracts

2015 wurden 14 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Abbey, Megha (PhD): Biochemical and functional characterization of SEPT7.

### Stipendien

Abbey, Megha: Biochemical and functional characterization of the Septin7 interactome.

Erlangga, Zulrahman (MD): THOC5, a member of mRNA export complex: Tool for identified multiple fine tuners that are potential target molecules for cancer therapy.

Menon, Manoj (Dr.): Boehringer-Ingelheim-Fond / Deciphering the cellular functions of the atypical MAP kinase ERK3 by Isolation of constitutive active variants and identification of novel substrates.

### Wissenschaftspreise

Saran, Shashank (Dr.) / Koch, Alexandra (Dr.): GBM (Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e.V.) Innovation-Award for Young Scientists.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.): Gutachter für Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie (IBISA), die österreichische Forschungsförderungsgesellschaft mbH (FFG), die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik (Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin).

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; *Oncogene*, *Oncotarget*; *J Cellular and Molecular Medicine*.

## 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, Enzymmechanismen; 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

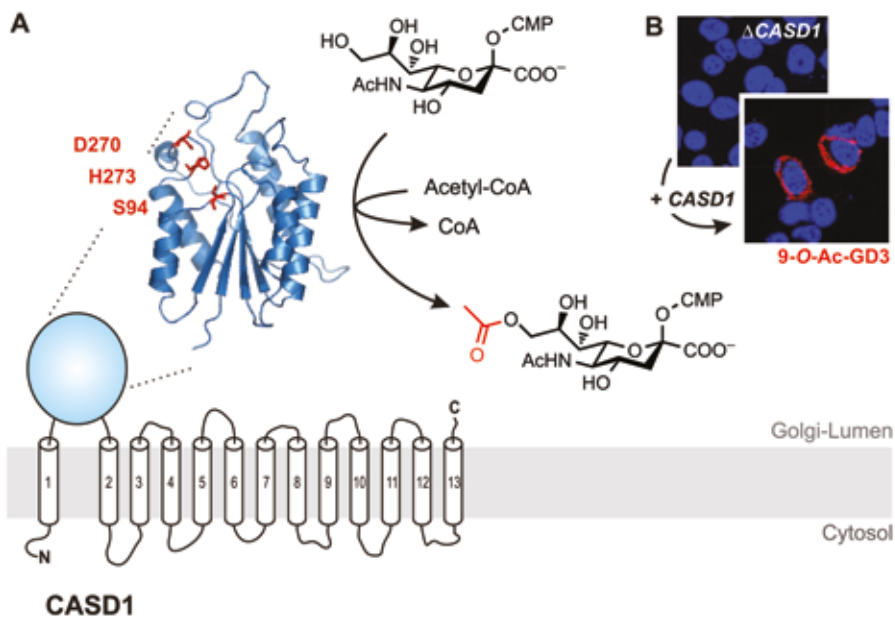
### Forschungsprofil

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.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Sialinsäure - ein Zuckermolekül mit vielen Facetten

Die mannigfaltigen Zuckerstrukturen (Glykane) der Glykoproteine und -lipide der Zelloberfläche bilden eine äußere Kommunikationsplattform, die für Aufbau und Erhalt komplexer multizellulärer Organismen essentiell ist. Der „Zucker-Code“ speichert wichtige biochemische Information, die über Glykan-bindende Proteine erkannt und ausgelesen wird. Eine prominente Rolle spielt hierbei die Sialinsäure, ein Zuckermolekül, das in der Regel die äußeren Enden der Glykanketten besetzt und damit besonders exponiert ist. Anders als andere Glykanbausteine zeichnet sich die Sialinsäure durch eine hohe strukturelle Diversität aus, da ihr Grundgerüst an unterschiedlichen Positionen enzymatisch modifiziert werden kann (z.B. durch Hydroxylierung, Acetylierung, Phosphorylierung oder Sulfatierung). Die häufigste Sialinsäure-Modifikation beim Menschen ist die 9-O-Acetylierung, die insbesondere für Sialinsäure-bindende Proteine des Immunsystems wie ein molekularer Schalter wirkt. Eines dieser Proteine ist CD22, ein negativer Regulator des B-Zell-Rezeptors, dessen Bindung an sialylierte Glykane durch 9-O-Acetylierung vollständig blockiert wird. Unkontrollierte 9-O-Acetylierung führt im Mausmodell zu gestörter B-Zellentwicklung und Autoimmunität und wurde beim Menschen mit dem Auftreten von Autoimmunerkrankungen assoziiert. 9-O-Acetylierung blockiert zudem die Zelltod fördernde Wirkung des zweifach sialylierten Gangliosids GD3, dessen 9-O-acetylierte Form bei verschiedenen neuroektodermalen Tumoren und beim Übergang embryonaler Stammzellen in neuronale Stammzellen auftritt. Bei akuter lymphoblastischer Leukämie vom prä-B Typ (prä-B ALL) sind 9-O-acetylierte Sialinsäuren essentiell für das Überleben und die Zytostatika-Resistenz der Leukämiezellen. Spezifisches Entfernen der 9-O-Acetylgruppen induziert hier im Zellkulturmodell den Zelltod der Lymphoblasten, wodurch sich neue therapeutische Wege eröffnen.



**Abb. 1:** (A) 9-O-Acetylierung von Sialinsäure durch CASD1. (B) Rekonstituierung der Biosynthese von 9-O-acetyliertem GD3 durch Expression von CASD1 in humanen CASD1 knock-out Zellen.

Während die Biosynthese des Grundgerüsts der Sialinsäure seit langem aufgeklärt ist, ist die Natur der Sialinsäure-modifizierenden Enzyme in den meisten Fällen unbekannt. Forscherinnen und Forschern des Instituts für Zelluläre Chemie ist es nun gelungen, mit der Identifizierung des Schlüsselenzyms der Sialinsäure 9-O-Acetylierung eine wichtige

Lücke zu schließen. Bei dem als CASD1 bezeichneten Enzym handelt es sich um ein im Golgi-Apparat lokalisiertes Membranprotein, dessen hoher Anteil an Transmembrandomänen eine deutliche Hürde für die Aufreinigung des Proteins darstellt. Mittels Strukturvorhersagen konnte das Forscherteam eine ins Golgi-Lumen orientierte Domäne mit katalytischer Triade identifizieren, die für weitere biochemische Analysen isoliert exprimiert und gereinigt wurde. In vitro Enzymtests, gekoppelt mit massenspektrometrischer Analytik, erlaubten schließlich nicht nur den direkten Nachweis, dass CASD1 eine Sialinsäure-spezifische 9-O-Acetyltransferase ist, sondern lieferten über die Identifizierung eines Acetyl-Enzym-Intermediates auch Einblicke in den katalytischen Mechanismus. Die Analyse der Substratspezifität zeigt, dass CASD1 nicht die fertigen Sialoglykane modifiziert sondern CMP-aktivierte Sialinsäure, das Substrat aller Sialyltransferasen. Somit wäre eine einzige 9-O-Acetyltransferase ausreichend, um im Wechselspiel mit verschiedenen Sialyltransferasen ganz unterschiedliche 9-O-acetylierte Sialoglykane zu generieren. Die Etablierung humaner Zellen, in denen das CASD1 Gens mit Hilfe CRISPR/Cas-basierter Genom-Editierung gezielt ausgeschaltet wurde, zeigte schließlich in Übereinstimmung mit den in vitro Befunden, dass CASD1 sowohl für die Biosynthese 9-O-acetylierter Ganglioside wie GD3 als auch für die 9-O-Acetylierung von Sialoglykoproteinen essentiell ist. Die Ergebnisse wurden im Juli 2015 im renommierten Fachjournal „Nature Communications“ veröffentlicht (Baumann et al., Nat. Commun. 2015, 6:7673). Die Identifizierung von CASD1 als zentrales Enzym der Sialinsäure 9-O-Acetylierung eröffnet nun neue Therapieoptionen für die Behandlung der prä-B ALL und anderer Erkrankungen mit fehlregulierter Sialinsäure 9-O-Acetylierung.

■ Projektleitung: Mühlenhoff, Martina (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Büttner, Falk (Prof. Dr.), Research Group „Stem Cell Glycomics and Proteomics“, Zelluläre Chemie, MHH; de Groot, Raoul J. (Prof. Dr.), Virology Division, Department of Infectious Diseases and Immunology, Utrecht University, Niederlande; Förderung: DFG, MHH, HBRS

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **GlycoPar - Parasite glycobioogy 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

### **REBIRTH 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

### **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

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

■ Projektleitung: Münster-Kühnel, Anja (Dr.); Kooperationspartner: 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

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

■ Projektleitung: 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

**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

**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

**Role of polysialic acid for cortical interneuron migration and dissection of defective brain development in polysialic acid-deficient mice by conditional knock-out of St8sia2**

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Klinik für Neurochirurgie, MHH; 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

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

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

**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: MHH (HiLF)

**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

**Originalpublikationen**

Baumann AM, Bakkens MJ, Buettner FF, Hartmann M, Grove M, Langereis MA, de Groot RJ, Mühlenhoff M. 9-O-Acetylation of sialic acids is catalysed by CASD1 via a covalent acetyl-enzyme intermediate. *Nat Commun* 2015;6:7673

Belaz S, Rattier T, Lafite P, Moreau P, Routier FH, Robert-Gangneux F, Gangneux JP, Daniellou R. Identification, biochemical characterization, and in-vivo expression of the intracellular invertase BfrA from the pathogenic parasite *Leishmania major*. *Carbohydr Res* 2015;415:31-38

Damerow S, Hoppe C, Bandini G, Zarnovican P, Buettner FF, Ferguson MA, Routier FH. Leishmania major UDP-sugar pyrophosphorylase salvages galactose for glycoconjugate biosynthesis. *Int J Parasitol* 2015;45(12):783-790

Damerow S, Hoppe C, Bandini G, Zarnovican P, Buettner FR, Lüder CG, Ferguson MA, Routier FH. Depletion of UDP-Glucose and UDP-Galactose Using a Degron System Leads to Growth Cessation of Leishmania major. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9(11):e0004205

Engel J, Schmalhorst PS, Krüger AT, Müller CT, Buettner FF, Routier FH. Characterization of an N-acetylglucosaminyltransferase involved in Aspergillus fumigatus zwitterionic glycoinositolphosphoceramide biosynthesis. *Glycobiology* 2015;25(12):1423-1430

Führung JI, Cramer JT, Schneider J, Baruch P, Gerardy-Schahn R, Fedorov R. A quaternary mechanism enables the complex biological functions of octameric human UDP-glucose pyrophosphorylase, a key enzyme in cell metabolism. *Sci Rep* 2015;5:9618

Karsten CB, Buettner FF, Cajic S, Nehlmeier I, Neumann B, Klippert A, Saueremann U, Reichl U, Gerardy-Schahn R, Rapp E, Stahl-Hennig C, Pöhlmann S. Exclusive Decoration of Simian Immunodeficiency Virus Env with High-Mannose Type N-Glycans Is Not Compatible with Mucosal Transmission in Rhesus Macaques. *J Virol* 2015;89(22):11727-11733

Kiermaier E, Moussion C, Veldkamp CT, Gerardy-Schahn R, de Vries I, Williams LG, Chaffee GR, Phillips AJ, Freiburger F, Imre R, Taleski D, Payne RJ, Braun A, Förster R, Mechtler K, Mühlhoff M, Volkman BF, Sixt M. Polysialylation controls dendritic cell trafficking by regulating chemokine recognition. *Science* 2016;351(6269):186-190

Kloos A, Woller N, Gürlevik E, Ureche CI, Niemann J, Armbricht N, Martin NT, Geffers R, Manns MP, Gerardy-Schahn R, Kühnel F. PolySia-Specific Retargeting of Oncolytic Viruses Triggers Tumor-Specific Immune Responses and Facilitates Therapy of Disseminated Lung Cancer. *Cancer Immunol Res* 2015;3(7):751-763

Koulaxouzidis G, Reutter W, Hildebrandt H, Stark GB, Witzel C. In vivo stimulation of early peripheral axon regeneration by N-propionylmannosamine in the presence of polysialyltransferase ST8SIA2. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122(9):1211-1219

Krüger AT, Engel J, Buettner FF, Routier FH. Aspergillus fumigatus Cap59-like protein A is involved in alpha1,3-mannosylation of GPI-anchors. *Glycobiology* 2016;26(1):30-38

Litschko C, Romano MR, Pinto V, Claus H, Vogel U, Berti F, Gerardy-Schahn R, Fiebig T. The Capsule Polymerase CslB of Neisseria meningitidis Serogroup L Catalyzes the Synthesis of a Complex Trimeric Repeating Unit Comprising Glycosidic and Phosphodiester Linkages. *J Biol Chem* 2015;290(40):24355-24366

Piras F, Schiff M, Chiapponi C, Bossu P, Muhlenhoff M, Caltagirone C, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H, Spalletta G. Brain structure, cognition and negative symptoms in schizophrenia are associated with serum levels of polysialic acid-modified NCAM. *Transl Psychiatry* 2015;5:e658

Röckle I, Hildebrandt H. Deficits of olfactory interneurons in polysialyltransferase- and NCAM-deficient mice. *Dev Neurobiol* 2016;76(4):421-433

Rodrigues JA, Acosta-Serrano A, Aebi M, Ferguson MA, Routier FH, Schiller I, Soares S, Spencer D, Titz A, Wilson IB, Izquierdo L. Parasite Glycobiology: A Bittersweet Symphony. *PLoS Pathog* 2015;11(11):e1005169

Werneburg S, Buettner FF, Mühlhoff M, Hildebrandt H. Polysialic acid modification of the synaptic cell adhesion molecule SynCAM 1 in human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte precursor cells. *Stem Cell Res* 2015;14(3):339-346

Werneburg S, Mühlhoff M, Stangel M, Hildebrandt H. Polysialic acid on SynCAM 1 in NG2 cells and on neuropilin-2 in microglia is confined to intracellular pools that are rapidly depleted upon stimulation. *Glia* 2015;63(7):1240-1255

Yu H, Takeuchi M, LeBarron J, Kantharia J, London E, Bakker H, Haltiwanger RS, Li H, Takeuchi H. Notch-modifying xylosyltransferase structures support an SNI-like retaining mechanism. *Nat Chem Biol* 2015;11(11):847-854

Zerwas M, Trouche S, Richetin K, Escude T, Halley H, Gerardy-Schahn R, Verret L, Rampon C. Environmental enrichment rescues memory in mice deficient for the polysialyltransferase ST8SialV. *Brain Struct Funct* 2015;DOI: 10.1007/s00429-015-0991-1

## Übersichtsarbeiten

Martin NT, Martin MU. Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin. *Nat Immunol* 2016;17(2):122-131

## Abstracts

2015 wurden 26 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Baumann, Anna-Maria (Dr. rer. nat. Dipl. Biochem.): Functional and biochemical characterization of enzymes involved in the transfer and modification of sialic acids.

Karsten, Christina Beatrice (Dr. rer. nat. M.Sc. Biologie): Impact of host cell-specific glycosylation differences on SIV infectivity and mucosal transmission.

Müller, Christina Theda (Dr. rer. nat. Dipl. Biochem.): Development of a human iPSC model for PMM2-CDG and its glycomic characterization.

## Stipendien

Baumann, Anna-Maria (Dr.): Travel Grant der GlaxoSmithKline Stiftung zur Teilnahme am 26th Joint Glycobiology Meeting 2015, Lille, Frankreich.

Konze, Sarah (Dr.): Travel Award, Annual Meeting of the German Stem Cell Network, 9.-11. September 2015, Frankfurt a.M., Deutschland.

Werneburg, Sebastian (Dr.): DAAD Travel Grant, 45th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (SfN); Neuroscience Meeting,

17.-21.Oktober 2015 in Chicago, Illinois, USA.

Blume, Linda: Promotionsabschlussförderung der Leibniz Universität Hannover für Doktorandinnen und Doktoranden mit familiären Aufgaben.

### **Wissenschaftspreise**

Kabuss, Roland (Dr.): Lehrpreis der Studierendenschaft im Studiengang Zahnmedizin.

Baumann, Anna-Maria (Dr.): Poster-Preis, 26th Joint Glycobiology Meeting, Lille, Frankreich.

### **Auszeichnungen**

Baumann, Anna-Maria (Dr.): PhD Award, Hannover Biomedical Research School (HBRS).

### **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) und diverse Journale.

Routier, Françoise (Prof. Dr.): Gutachtertätigkeit für die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und diverse Journale.

Mühlenhoff, Martina (PD Dr.): Editorial Board Mitglied von Glycoconjugate Journal und Ad-hoc-Gutachter für diverse Journale.

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

## Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Michael P. Manns

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

■ Keywords: Hepatologie, Gastroenterologie, Endokrinologie, Infektiologie, Gentherapie, Stammzellbiologie

### Forschungsprofil

Das Forschungsspektrum der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie reicht von der Durchführung klinischer Studien über klinisch-translatorische Forschungsprojekte bis hin zur molekularen Grundlagenforschung. Die Schwerpunkte der klinischen Studien liegen im Bereich der Infektiologie, hier vornehmlich der Virushepatitiden und der gastrointestinalen Infektionen, sowie im Bereich der Onkologie, hier vornehmlich im Bereich der Leberzell- und Gallenwegstumore. Außerdem werden klinische Studien für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sowie für endokrinologisch-diabetologische Projekte durchgeführt. Die translationalen Forschungsaktivitäten der Klinik sind sehr vielfältig und sind in den wesentlichen Forschungsverbänden der MHH prominent vertreten. Dazu gehören neben dem Exzellenzcluster REBIRTH, dem Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx) und dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung insbesondere auch die Sonderforschungsbereiche SFB738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ und SFB900 „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle“ sowie die Klinische Forschungsgruppe 250 „Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen“. Die gesamte Forschungsaktivität der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie lässt sich im Rahmen dieses Forschungsberichts nur exemplarisch skizzieren, wofür das Projekt „Translationale Hepatologie und Stammzellbiologie“ von Prof. Tobias Cantz aus dem Exzellenzcluster REBIRTH herausgegriffen wird. Nicht minder spannend sind die weiteren Projekte, die nur in tabellarischer Weise aufgeführt werden können und über die auf den Web-Seiten der Klinik vertiefende Informationen zu finden sind.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

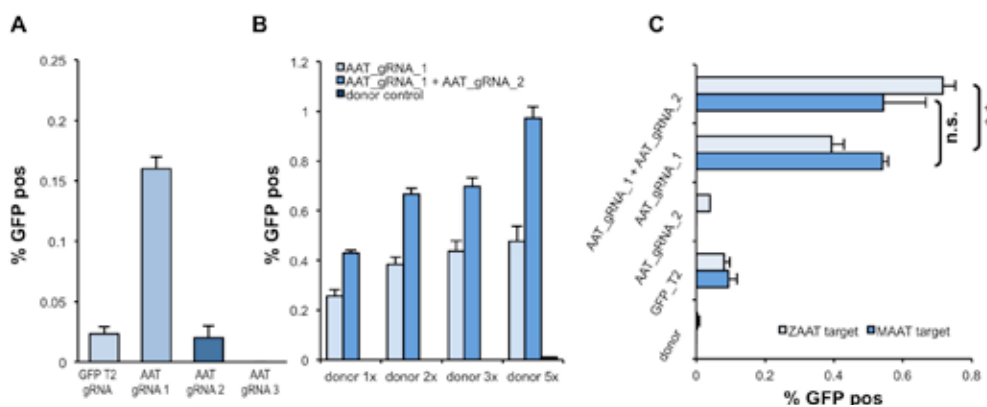
#### Translationale Hepatologie und Stammzellbiologie

Innovative Transplantationsstrategien möchten patienteneigene Transplantate generieren, die eine funktionelle Korrektur der zugrundeliegenden Erkrankungen ermöglichen und die ohne Immunabwehr vom Körper angenommen werden können. Diesem Ziel wollen wir mit zwei Schlüsseltechnologien näher kommen, nämlich der Reprogrammierung von patienteneigenen Körperzellen in induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) und der genetischen Korrektur von Stoffwechseldefekten mit innovativen Gentherapie-Strategien beispielsweise mit Hilfe des CRISPR/Cas9-Systems [1]. Die translationale Forschung dazu findet in enger Zusammenarbeit mit Partnergruppen aus dem Exzellenzcluster REBIRTH und dem Sonderforschungsbereich 738 statt und hat in tierexperimentellen Studien bereits die konzeptionelle Machbarkeit belegt.

Basierend auf unseren Forschungsarbeiten konnten wir zeigen, dass eine direkte „Re-programmierung“ von somatischen Körperzellen in pluripotente Stammzellen (iPS) durch eine gezielte Modulation der dabei verwendeten vier Transkriptionsfaktoren (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) deutlich verbessert werden kann. Zum einen ist ein ausgewogenes stöchiometrisches Verhältnis der vier Faktoren beziehungsweise ein relatives Übergewicht von Oct4 sehr hilfreich [2] zum anderen können bestimmte MikroRNAs die Generierung von iPS-Zellen deutlich verbessern [3]. Mit iPS-Zellen von Mäusen, die an einem letalen Leber-Stoffwechseldefekt leiden, konnten wir zeigen, dass solchermaßen generierten Zellen mittels einer lentiviralen Gentherapie korrigiert werden können und unter Zuhilfenahme der tetraploiden Em-

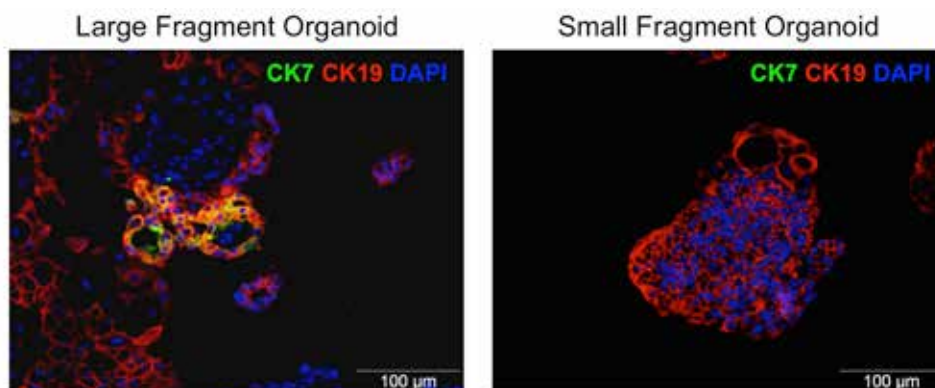
byoaggregation nicht nur zu voll funktionsfähigen Leberzellen ausreifen, sondern auch zur Bildung einer vollständig gesunden Maus führen können [4]. In Bezug auf humane iPS-Zellen konnten wir zeigen, dass diese in vitro effizient zu Leberzell-ähnlichen Derivaten differenziert werden können [5] und damit als authentisches Zellkulturmodell für bestimmte Lebererkrankungen dienen können [6].

Solche iPS-basierten Zellkulturmodelle für genetisch bedingt Erkrankungen sind deshalb von hoher Relevanz für die Erforschung der molekularen Krankheitsmechanismen und neuer Therapiestrategien, weil die zu untersuchenden Zellen direkt von betroffenen Patienten abstammen und somit auch eine Grundlage für Untersuchungen zu divergierende Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bieten. Am Beispiel der alpha1-Antitrypsin-Defizienz lässt sich aufzeigen, dass eine identische Mutation im SERPINA1-Gen (E342K) bei individuellen Patienten zu unterschiedlich stark bzw. schwach ausgeprägter Leberbeteiligung führen kann. Deshalb wollen wir untersuchen, ob iPS-abgeleitete hepatische Zellen die Schwere des Leberschadens der jeweils betroffenen Patienten abbilden können und ob die Schwere des Leberschadens neben der diagnostizierten Mutation im kodierenden Genabschnitt noch durch bisher unbekannte genetische Varianten moduliert wird. Für diese Arbeiten ist neben der iPS-Technologie noch die CRISPR/Cas9-Technologie zur präzisen Genommodifikation von essenzieller Bedeutung, weil damit syngene Kontrollzelllinien generiert werden können, die entweder die bekannte Mutation nicht mehr tragen, oder in denen vermutete genetische Varianten wie beispielsweise Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) gezielt eingebracht oder ausgeschaltet wurden. Für unsere Arbeiten haben wir eine Strategie gewählt in der wir die Cas9-Nickase nutzen, welche lediglich einen DNA-Einzelstrangbruch induziert. Kombiniert man allerdings zwei guide RNAs mit der Cas9-Nickase können sehr effizient DNA-Doppelstrangbrüche an der gewünschten Lokalisation im Genom generiert werden, wobei die Frequenz unerwünschter, off-target DNA-Brüche deutlich reduziert werden kann. Zwischenzeitlich konnten wir ein Set von sehr gut geeigneten guideRNAs identifizieren, die eine effiziente bi-allelische Reparatur der E342K-Mutation ermöglichen. Unsere aktuellen Arbeiten zielen nun darauf ab, die Genotyp-Korrektur auch phänotypisch in aus den Patienten-iPS abgeleiteten hepatischen Zellen zu demonstrieren.



**Abb. 1:** Effizienz der SERPINA1-spezifischen guideRNAs. A) Die Effizienz von drei verschiedenen SERPINA1-spezifische gRNAs und einer Referenz-gRNA (GFP-T2) wurde in HEK-293T-Reporterzellen getestet, die nach erfolgreichem Homology Driven Repair (HDR) grün fluoreszieren. B) Die gegensätzliche DNA-Stränge-bindenden gRNAs #1 und #2 wurden gemeinsam transfiziert (Doppel-Knick) und mit alleiniger Transfektion der gRNA #1 verglichen. Der Doppel-Knick führte zu einer deutlich gesteigerten HDR, wobei ein 5-facher Überschuss des Donoer-Plasmids eine HDR-Frequenz von ca. 1% ergeben hat. C) Die Allel-spezifische Bindung der gRNAs wurde in Reporterzellen getestet, die entweder das gesunde M-A1AT-Allel oder das betroffene Z-A1AT-Allel oder beide Allele exprimieren. Die gRNA #2 konnte nur das Z-A1AT-Allel beeinflussen und blieb auch in Kombination mit gRNA #1 ohne Einfluss auf das m-A1AT-Allel (\*\*,  $p < 0,01$ ).

Die derzeitigen Protokolle zur hepatischen Differenzierung humaner pluripotenter Stammzellen, also von embryonalen Stammzellen (ES-Zellen) oder induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) führen nur zu unreifen, Hepatozyten-ähnlichen Zellen, die sich sowohl auf molekularer Ebene sowie in funktionalen Belangen deutlich von primären Hepatozyten unterscheiden. Dieser unreife Phänotyp beeinträchtigt die Verwendung solcher Zellen als Transplantat für die Behandlung von Lebererkrankungen [7]. Unsere aktuellen Arbeiten haben den klaren Hinweis ergeben, dass eine Inhibierung der MikroRNA (miR)-199a-5p eine verbesserte hepatische Differenzierung humaner ES-Zellen bewirkt, die nicht nur in der Leber immundefizienter Fah<sup>-/-</sup>-Mäuse besser anwachsen, sondern die Lebern auch besser repopulieren. Allerdings muss eine funktionelle Langzeit-Repopulation nach der Zelltransplantation noch erreicht werden [8]. Unsere weiteren Vorarbeiten schlagen neben der miR-199a-5p Inhibierung noch eine hepatogene Wirkung der miR-204-5p, miR-192-5p, miR-128-3p und miR-153-5p vor. Deswegen untersuchen wir gegenwärtig, in wie weit die Modulation dieser MikroRNAs während der Differenzierung pluripotenter Stammzellen zu noch effizienter transplantierbaren Hepatocyten führen kann. Eine weitere Strategie zur verbesserten Leberzell-Differenzierung von humanen pluripotenten Stammzellen liegt darin, die Zellen in dreidimensionalen Aggregaten als sogenannte Organoide zu kultivieren. Hierfür konnten wir Bedingungen etablieren, welche eine Generierung relativ homogener Leberzell-Organoide in einem Suspensions-Zellkultursystem erlaubt, das ein Hochskalieren vom proof-of-concept Maßstab auf große Volumina von bis zu 300ml erlaubt.



**Abb. 2:** Nachdem humane pluripotente Stammzellen in Leberzell-ähnliche Derivate differenziert wurden, wurde der adhären wachsende Zellrasen in größere und kleinere Fragmente dissoziiert, die in Suspensionskultur dreidimensionale Aggregate formieren. Eine Immunfluoreszenz-Untersuchung dieser Aggregate für die Hepatoblasten-Marker CK7 (grün) und CK19 (rot), zeigt, dass die von größeren Fragmenten abstammenden Organoide Areale aufweisen, die noch doppelpositive Hepatoblasten und lediglich CK19-positive reiferen hepatische Zellen aufweisen. Allerdings gibt es auch große Areale mit einer aberranten Differenzierung ohne jegliche CK7- oder CK19-Fluoreszenz. Im Gegensatz dazu führt die Inokulation kleinerer Fragmente zu wesentlich homogeneren Organoiden, die gleichmäßig CK19-positiv und CK7-negativ sind.

Dass die bahnbrechenden Arbeiten von Shinya Yamanaka aus den Jahren 2006 und 2007 zur Generierung von induzierten pluripotenten Stammzellen bereits wenige Jahre später, nämlich schon im Jahr 2012, mit dem Medizin-Nobelpreis ausgezeichnet wurden, lässt sich wahrscheinlich auch damit begründen, dass das Paradigma der Reprogrammierung somatischer Zellen durch (transiente) Überexpression bestimmter Transkriptionsfaktoren, die das genregulatorische Netzwerk eines neuen Zelltyps etablieren können, nicht nur auf die Generierung von iPS, sondern auch auf die direkte Re-Programmierung bzw. Trans-Programmierung anderer Zelltypen anwendbar ist. Entsprechend wurden in den vergangenen Jahren einige Arbeiten zur direkten Transprogrammierung von Fibroblasten in verschiedene neurale Zellen, in Herzmuskelzellen oder in Leberzellen publiziert. Eigene Arbeiten zur in vitro-Transprogrammierung muriner

Fibroblasten in Leberzellen zeigten allerdings, dass die solchermaßen generierten induzierten hepatischen Zellen (iHep) nur bedingt als funktionales Zelltransplantat einsetzbar sind und eine metabolisch relevante hepatische Spezifizierung nur schwach ausgeprägt zu beobachten ist [9]. Die Kombination der Expertise der Arbeitsgruppen von Tobias Cantz, Amar Deep Sharma und Michael Ott konnte diesbezüglich ein sehr innovatives experimentelles System etablieren, in dem eine direkte Transprogrammierung von Bindegewebszellen (Myofibroblasten) in einer fibrotischen Mausleber zu funktionellen, stoffwechselintakten Hepatozyten *in vivo*, also im lebendigen Organismus möglich ist. Die solchermaßen generierten *in vivo* iHep zeigten einen wesentlich reiferen hepatischen Phänotyp als die *in vitro* generierten iHep und waren funktionell normalen primären Maushepatozyten ebenbürtig [10]. Somit konnte gezeigt werden, dass die eingesetzten Reprogrammierungsfaktoren in einem optimalen System in der Lage sind, eine Transprogrammierung zu funktionalen Hepatozyten zu erwirken, dass aber die etablierten *in vitro* Zellkulturbedingungen im Gegensatz zur *in vivo*-Situation nicht permissiv für diese Transprogrammierung sind. Ziel weiterführender Arbeiten wird deshalb unter anderem sein, geeignete Kultursysteme zu entwickeln, die eine effizientere Generierung von *in vitro*-iHep ermöglichen.

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Sharma, Amar Deep (PhD); Förderung: Exzellenzcluster REBIRTH (EXC62/2) und SFB738

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Microbiota-based biomarkers and interventions against GI infections

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

### 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

### Ein präklinisches Schweinemodell zur Charakterisierung und Modulation der Immunantwort nach Leberzelltransplantation

■ Projektleitung: Bock, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Vondran, Florian (Dr.), Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), SFB 738, Teilprojekt C11

### PHH Core Facility

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

### Translationale Hepatologie und Stammzellbiologie

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schöler, Hans (Prof. Dr. rer. nat.), Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster; Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Sharma, Amar (PhD), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Vogel, Arndt (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Schambach (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Experimentelle Hämatologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Exzellenzcluster REBIRTH, Förderkennzeichen EXC 62/2

### **MicroRNAs in der Leberregeneration**

■ Projektleitung: Sharma, Amar (PhD); Kooperationspartner: Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Thum, Thomas (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Molekulare und Translationale Therapie-Strategien, Medizinische Hochschule Hannover; Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Molekularbiologie, Medizinische Hochschule Hannover; Krueger, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Exzellenzcluster REBIRTH, Förderkennzeichen EXC 62/2 sowie Sachbeihilfe SH 604/1 und SH 640/1-2

### **Hepatobiliäre Regeneration**

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.), Vogel, Arndt (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sharma, Amar (PhD), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Exzellenzcluster REBIRTH, Förderkennzeichen EXC 62/2

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

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations-, und Gefäßchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Schambach (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Experimentelle Hämatologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Förderkennzeichen 01GM1110A

### **Teilprojekt C12: Aufklärung unterstützender MikroRNAs während der hepatischen Spezifizierung reprogrammierter Zellen für die Leberzelltherapie**

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.), Sharma, Amar (PhD); Kooperationspartner: Schambach (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Experimentelle Hämatologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen SFB 738/3-C12

### **Untersuchungen der microRNA-302-Familie während der Generierung von induzierten pluripotenten Stammzellen**

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.); Förderung: Max-Planck-Gesellschaft (Kooperationsprojekt mit MPI Münster)

### **MikroRNA Funktion in der Leberfibrose**

■ Projektleitung: Sharma, Amar (PhD); Kooperationspartner: Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Ott, Michael (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Gilead Science Inc.

### **ELSA: Induzierte Totipotenz**

■ Projektleitung: Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heinemann, Thomas (Prof. Dr. med., Dr. phil.), Philosophisch-Theologische Hochschule Vallendar; Dederer, Hans-Georg (Prof. Dr. jur), Universität Passau; Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung, Förderkennzeichen 01GP1110A

### **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)

**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

**Die Rolle der Hepatitis E Virus (HEV)- Infektion für die Entstehung einer Autoimmunhepatitis (AIH)**

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen SU 888/1-1

**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

**ENTWICKLUNG DES HBSAG-VERLAUFS**

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: ROCHE PHARMA AG

**CORNBERG, EUDRACT-NR.: 2011-00**

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: JOHANN GUTENBERG-UNIVERSITÄT M

**ESOTERIC AND SPECIALTY LAB SER**

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: ROCHE PRODUCTS LIM.

**HBEG POSITIVE, CHRONIC HEPATIT**

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: GILEAD SCIENCE, INC.

**DACLATASVIR**

■ Projektleitung: Cornberg, Markus (PD Dr.); Förderung: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

**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: SFB 738; Förderung: DFG, SFB 738, Z1

**Protocol biopsy program after kidney, liver and lung transplantation fort he CRC738**

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Haller, Hermann (Prof. Dr.); Klempnauer, 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

**Animal model of autoimmune hepatitis**

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Hardtke-Wolenski, Matthias (Dr.); Förderung: DFG, HA 6880/1-1

**Immunmonitoring der pädiatrischen Autoimmunhepatitis**

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Taubert, Richard (Dr.); Baumann, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: KlinStrucMed, Else-Kröner Fresenius Stiftung

**Long-term follow-up of graft specific T cell repertoires after liver transplantation**

■ Projektleitung: Jäckel, Elmar (Dr.); Lee, Young-Seon Elisabeth (Dr.); Förderung: Junge Akademie der MHH

**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

**Molecular retargeting of virotherapy-induced antibodies for induction of antibody-dependent tumor cytotoxicity**

■ Projektleitung: Kühnel, Florian (PD Dr.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

**Targeting the mutanome of HCC by oncolytic viral inflammation and immune checkpoint blockade**

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

**Etablierung eines Testsystems zur Entwicklung bispezifischer Kopplungsproteine zur Bindung anti-viraler 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: 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: Gürlevik, Engin (Dr.); Förderung: Nachwuchsförderprogramm der Jungen Akademie der MHH

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

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

**Untersuchung der molekularen Ursachen der Dysregulation der intestinalen Salzresorption bei mukosaler Entzündung und Wirkung von antinflammatorischen Substanzen während einer chemisch induzierten Entzündung in Mäusen**

■ Projektleitung: Lenzen, Henrike (Dr.); Kooperationspartner: Jörns, Anne (Prof.), Klinische Biochemie; Förderung: Ellen-Schmidt-Habilitationsförderung, HiLF

**Does the degree of liver fibrosis influence the seeding and growth of liver metastasis?**

■ Projektleitung: Mederacke, Ingmar (Dr. med.); Förderung: Gesellschaft der Freunde der MHH

**Analyse von microRNAs als therapeutische Zielstrukturen beim hepatozellulärem Karzinom Evolution des Hepatitis C Virus (HCV)-spezifischen T-Zellrezeptor-Repertoires im Kontext heterologer Immunität: Bedeutung für den Verlauf der akuten HCV-Infektion und für die HCV-Impfstoffentwicklung**

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr.); Balakrishnan, Asha (Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, Bearbeitungs-Nr. 111147

**Gentherapie angeborener metabolischer Lebererkrankungen durch gezielte Genmodifikation**

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr. Dr.) (Institut für Experimentelle Hämatologie), Charpentier, Emanuelle (Prof. Dr.), Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Förderkennzeichen OT 131/6-1

**REBIRTH-2 RG, Unit 3.5: “Hepatic cell transplantation and genetic modification”**

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Multiple Kooperationen, REBIRTH-Verbund; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft über Exzellenz Cluster „REBIRTH“

**REBIRTH-2 RG, Unit 9.1: “Large Animal Models”**

■ Projektleitung: Ott, Michael (Prof. Dr.) für Teilprojekt; Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr.), FLI Mariensee; Cantz, Tobias (Prof. Dr.), Gastroenterologie, MHH, Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Leibniz Laboratorium, MHH

**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

**Histogrammbasierte statistische Bildanalyse (ASQ) zur Diagnose von Lebererkrankungen**

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

**Evaluation von Qualitätskriterien der Acoustic Radiation Force Impulse Elastographie.**

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

**Quantitative Analyse der Echokonstrastsonographie - „Proof of Principle“: Bolus oder Perfusor-Prinzip**

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

**Evaluation und Entwicklung alternativer Verfahren zur quantitativen eindimensionalen dynamischen transienten Elastographie**

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

**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, Niederlande

**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, Merdizinische Hochschule Hannover

**Untersuchung der klinischen Charakteristika von Patienten mit Leberzirrhose und sonographisch nachgewiesenen portosystemischen Shunts.**

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

**Untersuchung der Leberfestigkeit mittels pSWE zur Vorhersagbarkeit der Leberfibrose bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen**

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

**Funktionelle Analyse der molekularen Grundlagen der Entstehung und Erhaltung von Pankreasneoplasien mittels GEMM-ES-Zell Technologie.**

■ Projektleitung: Saborowski, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Kessel, M. (Prof. Dr.); Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen.; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Aktenzeichen: SA 2862/1-1 AOBJ: 619310

**RNAinterferenz-Screen zur Identifikation neuer Tumorsuppressorgene und ihre funktionelle Charakterisierung bezüglich Metastasierung und postoperativer Rezidivierung.**

■ Projektleitung: Saborowski, Michael (Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, Bearbeitungsnummer: 111757

**Beobachtungsstudie zur Insulintherapie unter parenteraler Ernährung**

■ Projektleitung: Schneider, Andrea (Dr.); Lenzen, Henrike (Dr.); Kooperationspartner: Klinik für Unfallchirurgie, Wilhelmi Michaela (Dr.); 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

### **Physiologische Funktion und pathophysiologische Relevanz des Anionentransportproteins Slc26a9 im Bronchialepithel und im Darm**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Kennzeichen SE460/19-1

### **HEMMWIRKUNG EINER MOVETIS SUBS**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: MOVETIS N.V

### **PREVENT**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL INTERN.

### **GSK:CCX11415**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: GLAXO-SMITH-KLINE

### **201989\_CENTOCORPROGRAMM**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL INTERNATIONAL GMBH

### **201990\_CENTOCORPROGRAMM**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL INTERNATIONAL GMBH

### **RHUMAB BETA7**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: PPD GERMANY GMBH & CO.KG

### **KAPPAPROCT CSUS-01/10**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: COVANCE INC.

### **OCTAVE 1**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: ICON CLINICAL RESEARCH LTD

### **OCTAVE 2**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: ICON CLINICAL RESEARCH

### **OCTAVE 3**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: ICON CLINICAL RESEARCH

### **MULTISTEM (PF05285401)**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: PFIZER PHARMA GMBH

### **ANDANTE**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: ICON CLINICAL RES. LTD.

### **ANDANTE II**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: ICON CLINICAL RES. LTD.

### **JNJ-54781532**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: JANSSEN-CILAG GMBH

### **SIMPONI**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: QUINTILES GMBH /JANSSEN BIOLOG

**TXC-CD-002-2011**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: TXCELL

**GALAPAGOS**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: PSI CRO DEUTSCHLAND

**NHE 3 UND PHOSPHATTRANSPORT**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: ASTRA ZENEKA AB

**SALIX RECD3125**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: SALIX PHARMACEUTICALS, INC.

**BOEHRINGER BI 1311.6**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA

**WORKPACKAGE 2**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: ASTRA ZENECA AG

**ETROLIZUMAB**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: QUINTILES GMBH

**RECEPTOS RPC01-3101**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: QUINTILES GMBH

**ETROLIZUMAB GA29102**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: QUINTILES GMBH

**ETROLIZUMAB GA28951**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: QUINTILES GMBH

**BOEHRING BL 1311.20**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: BOEHRING INGELHEIM PHARMA GMBH

**GILEAD GS-US-326-1100**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: ICON CLINICAL RESEARCH LIMITED

**GILEAD GS-US-395-1663**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: ICON CLINICAL RESEARCH LIMITED

**ETROLIZUMAB GA29144**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: QUINTILES / HOFFMANN-LA ROCHE

**ETROLIZUMAB GA29145**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: QUINTILES GMBH / HOFFMANN LARO

**UNIFI**

- Projektleitung: Seidler, Ursula (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL INTERNATIONAL GMBH

**ECM Komponenten als Regulatoren der pH-abhängigen Invasion von Melanomzellen**

- Projektleitung: Seidler, Daniela Gabriele (Prof. Dr.), Stock, Christian (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, Kennzeichen 111262

**Optimierung der Diagnostik und Therapie der Autoimmunhepatitis**

- Projektleitung: Taubert, Richard (Dr.), Jäckel, Elmar (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG),

Förderkennzeichen TA 1010/1-2 (KFO250 TP7)

**Klinische Charakterisierung, Immunphänotypisierung und die "molekulare Mikroskopie" der späten subklinischen Abstoßung nach Lebertransplantation beim Menschen**

■ Projektleitung: Taubert, Richard (Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), IFB-Tx II  
Projektnummer ISI-5 Förderkennzeichen 01EO1302 and 01EO0802

**Molekulare Mikroskopie von humanen Lebertransplantaten**

■ Projektleitung: Taubert, Richard (Dr.), Frank Lehner (PD Dr.); Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), IFB-Tx II  
Projektnummer ISI-6 Förderkennzeichen 01EO1302 and 01EO0802

**Identifizierung von prädiktiven Faktoren für eine gegen PI3K-gerichtete Therapie des hepatozellulären Karzinoms**

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

**Untersuchung zu der Bedeutung von Atg7 für die Leberschädigung und -regeneration**

■ Projektleitung: Buitrago Molina, Laura Elisa (Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

**Rolle von Stat3 in myeloiden Zellen**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof Dr.); Förderung: Thyssenkrupp AG

**Mechanism of biliary and hepatocellular regeneration**

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

**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.

**Therapie von orthotopen Cholangiozellulären Karzinomen mit Hilfe von costimulation-assistierten CD8 T-Zell Vakzinen**

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (PD Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe, Projekt 111150

**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

**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 P. (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 P. (Prof. Dr.); Förderung: Roche Pharmaceuticals

**Studie zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Enzygnost Anti-HCV 4.0**

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

**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

**Ring Study (HBV) (HCV) - Early performance evaluation cobas**

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

**Evaluation des Hepatitis D-Virus**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)/ Helmholtz International Research School for Infection Biology (HIRSIB)

**PBMC Network**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Platine Pharma Services



**Wissenschaftliche Evaluation der cobas omni utility channel CE-IVD**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: Roche Diagnostics International AG

**Mikrosphären-basierte, Glypican-3 spezifische Immuntherapie des Hepatozellulären Karzinoms**

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (PD Dr.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, WI 3308/3-1

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

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

**Untersuchung von rekombinanten replikationsdefizienten LCMV Vektoren in der Tumortherapie**

■ Projektleitung: Wirth, Thomas (PD Dr.); Förderung: Hookipa Biotech, Wien

**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.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, und Zell- und Gentherapie, TWINCORE, Hannover, Deutschland; Zender, Lars (Prof. Dr.), 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; Gereke, Marcus (Dr. rer. nat.), AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; 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; Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.), TWINCORE, Hannover; Longerich, Thomas (Prof. Dr.), Allgemeine Pathologie, Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Heidelberg; Ott, Michael (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, und Zell- und Gentherapie, TWINCORE, Hannover; Balakrishnan, Asha (Dr. rer. nat.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, und Zell- und Gentherapie, TWINCORE, Hannover; Gürlevik, Engin (Dr. rer. nat.) Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Nachwuchsprogramm: Junge Akademie MHH

**In vivo RNAi-Screening zur Identifizierung neuer inhibitorischer Faktoren bei Tumor-spezifischen T-Lymphozyten während Leberkrebsentwicklung**

■ Projektleitung: Yevsa, Tetyana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Ott, Michael (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie,

Hepatology, Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, und Zell- und Gentherapie, TWINCORE, Hannover; 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; Gereke, Marcus (Dr. rer. nat.), AG „Immunregulation“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Dauch, Daniel (Dr. rer. nat.), Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen; Zender, Lars (Prof. Dr.), Leiter der Sektion für Translationale Gastrointestinale Onkologie, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Tübingen; Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), Leiter der AG „Genomanalytik“, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Förderung: DFG, Eigene Stelle, YE 151/2-1

#### **VALIDATION OF FTD HEPATITIS E**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: FAST TRACK DIAGNOSTICS

#### **STUDIE E5501 A Phase 2, Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Study, with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of E5501 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Related Thrombocytopenia who are Potential Candidates for Antiviral Treatment. Eisai E5501-203**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: PPD GERMANY GMBH & CO KG

#### **Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) Monotherapy in Interferon-Naive Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection who are HBeAg-positive LEBRE STUDY**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: BRISTOL-MYERS-SQUIBB INTERN.

#### **Telaprevir basierte Behandlung der chronischer Hepatitis C GT 1 in Deutschland - eine prospektive, multizentrische, Nicht Interventionelle Studie. VX-950Hep4002 TELEPREVIR BASIERTE BEH.**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: JANSSEN-CILAG GMBH

#### **A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLINDED/OPEN-LABEL, MULTICENTER, ACTIVE-CONTROLLED PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SUSTAINED VIROLOGICAL RESPONSE OF THE HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG RO5024048 IN COMBINATION WITH BOCEPREVIR AND COPEGUS® WITH OR WITHOUT PEGASYS® COMPARED TO BOCEPREVIR AND PEGASYS®/COPEGUS® IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C GENOTYPE 1 VIRUS INFECTION WHO WERE PRIOR NULL RESPONDERS TO TREATMENT WITH PEGYLATED INTERFERON/RIBAVIRIN RO5024048**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: ROCHE PHARMA AG

#### **A Phase 3b Study of 2 Treatment Durations of Telaprevir, Peg-IFN (Pegasys®), and Ribavirin (Copegus®) in Treatment-Naive and Prior Relapser Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C and IL28B CC Genotype WEDEMEYER,VX11-950-114**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL INTERNATIONAL GMBH

#### **EVALUATION OF LOW HCV**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: ABBOTT MOLECULAR INC.

#### **HCV Protease-Inhibitor Resistenz Analyse zur Erfassung von viralen Resistenzen bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1 Infektion vor einer Triple-Therapie**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: UK GOETHE FRANKFURT A. MAIN

**A phase with asunaprevir and daclatasavir (dual) for null or partial responders of peginterferon alfa and ribavirin (p/r), intolerant or ineligible to p/r subjects and treatment naïve subjects with chronic hepatitis c genotype 1b infection (BMS)**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERN.

**Therapiebeurteilung aus Patientensicht von HCV Patienten / HCV-PROOV-STUDIE**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: ABBOTTGMBH&CO. KG

**Eine Retrospektive Nicht-Interventionelle Eingebettete Fall-Kontroll-Beobachtungsstudie zur Evaluierung des Risikos Thromboembolischer Ereignisse in Verbindung mit Eltrombopag-Einnahme in den ENABLE-Studien (ENABLE CC) RETROSPEKTIVE, NICHT INTERVENT**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: OUTCOME SCIENCE INC.

**HE-REGISTER**

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

**RING STUDY HBV**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: ROCHE MOLECULAR SYSTEMS INC.

**Pharmakoepidemiologische Studie zu akuten Lebererkrankungen und Medikamentenbelastung unter normalen Lebensbedingungen ALI**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: LA-SER EUROPE LTD

**An open label re-treatment study with peg interferon alfa 2a, ribavirin and BMS790052 with or without BMS65032 for subjects with chronic hepatitis c. (AI444-026) BMS-790052**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERN.

**HCV AG TESTING**

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

**A multi centre 3 year follow up study to assess durability of sustained virologic response in Alisporivirtreated chronic hepatitis C patients**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: NOVARTIS PHARMA GMBH

**Open-Label, Phase 3b Study To Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1 Infected, Stable Liver Transplant Subjects VX-950HPC3006**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: JANSSEN-CILAG GMBH

**M13-102 A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH&CO.KG

**SETROBUVIR, MERICITABINE DANOP**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: ROCHE PHARMA AG

**CEB025A2313-AMULTI-CENTRE A multicentre 3 yaer follow up study to assess the viral activity in patients who failed to achieve sustained virologic response in Novartis sponsored Alisporivirstudies for chronic hepatitis c patients (CDEB024A2313)**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: NOVARTIS PHARMA GMBH

**GS-7977 RIBAVIRIN An Open-Label Study of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic HCV Infection who Participated in Prior Studies Evaluating GS-7977 (GS-US-334-0109)**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD SCIENS

**GS-7977 RIBAVIRIN A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection (GS-US-334-0133)**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD SCIENCE, INC

**TURQUOISE II A randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of ABT-450/Ritonavir/ ABT-267 and ABT-333 coadminstrated with Ribavirin in adults with genotype 1 chronic hepatitis c virus infection and cirrhosis / M13-099**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: ABBVIE GMBH & CO KG

**SAPPHIRE- I A randomized, double blind, placebo controlled to evaluate the safety and efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 coadminstrated with Ribavirin in treatment naïve adults with genotype 1 chronic hepatitis c virus infection / M11-646**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: ABBVIE GMBH & CO KG

**SAPPHIRE- II A randomized, double blind, placebo controlled to evaluate the safety and efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 coadminstrated with Ribavirin in treatment experienced adults with genotype 1 chronic hepatitis c virus infection**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: ABBVIE GMBH & CO KG

**Double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-center trial to determine the safety and antiviral effect of single doses of EDP239 in hepatitis C virus (HCV) infected subjects**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: NOVARTIS PHARMA AG

**A Phase 4, blood sample collection study for exploratory evaluation of the association of single nucleotide polymorphism with treatment responses from subjects with HBe-Antigene positive or negative chronic hepatitis B, who received therapy for hepatitis B with PegInterferon alfa 2a 40KD (PegIfn) +/- Nucleos(t)die analogue**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: ROCHE PHARMA AG

**"A multicenter, open label, randomized, 3-arm, phase II profiling trial of pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of DEB 25 / Alisporivir in combination with ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 2 and 3 treatment naïve patients**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: NOVARTIS HARMA GMBH

**A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure**

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

**SOFOSBUVIR A phase 3, multicenter, randomized, open label study to investigate the efficacy and safety of Sofosbuvir /GS5885 fixed dose combination +- Ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment naïve subjects with chronic genotype 1 HCV**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD SCIENCES, INC.

**SIMEPREVIR + DACLATASVIR A phase 2, open-label study to investigate the efficacy and safety of the combination of Simeprevir and Daclatasvir in chronic Hepatitis C Genotype 1b-infected subjects with advanced liver disease**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: JANSSEN-CILAG GMBH

**NICHT INTERVENTIONELLE STUDIE Nicht interventionelle Studie zur Beurteilung der Adenovirus-Serotyp 5 (Ad5)-neutralisierenden Antikörper (nAb) bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Monoinfektion**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: TRANSGENE S. A.

**SICHERHEIT+ERSTBEURTEILUNG D. Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Dosisfindungsstudie der Phase I/IB zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Einzel- (SD) und Mehrfach- (MD)-Dosen eines Adenovirus Serotyp 5 (Ad5)-Vektor-basierten immuntherapeutischen Präparats, TG1050, und eine Erstbeurteilung der immunologischen und antiviralen Aktivität von TG1050 bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B-Infektion**

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

**TOPAZ-I An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Long-Term Outcomes With ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 With or Without Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (TOPAZ-I)**

■ Projektleitung: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Förderung: ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO.

**Untersuchung des Langzeitverlaufs von Patienten mit einer niedrig replikativen chronischen Hepatitis B Infektion, die keine antivirale Therapie erhalten (HBsAg Träger Langzeitbeobachtung)**

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

**TMC435**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: JOHNSON & JOHNSON

**BI201335**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GM

**TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARAT**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD SCIENCES, INC.

**DECLATASVIR BMS-790052**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: BRISTOL MYER SQUIBB INTERN.

**FOLLOW-UP REGISTRY STUDY**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GILEAS SCIENCES, INC

**FOLLOW-UP REGISTRY STUDY**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GILEAS SCIENCES, INC

**NON -INTERVENTIONAL STUDY/ BMS**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERN.

**OBETICHOLIC ACID**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: INTERCEPT PHARMACEUTICALS INC.

### **DURFÜHRUNG DER KLIN. PRÜFUNG Z**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: AIO-STUDIE-GGMBH

### **MANNs, ROCHE PHARMA AG: ML2572**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: MANNs, ROCHE PHARMA AG

### **INVHOSPA\_D 1202515**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: DR. FALK PHARMA GMBH

### **MK-5172**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: MSD SHARP & DOHME GMBH

### **CMPASS**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: PHARMANET GMBH

### **MK-5172**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: MSD SHARP & DOHME GMBH

### **HCV-TARGET**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: UNIVERSITY OF FLORIDA

### **PRÜFSUBSTANZEN MK-5172 MK-8742**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: MSD SHARP & DOHME GMBH

### **HEP-NET ACUTE HCV IV**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD SCIENCES INC.

### **SOFOSBUVIR /GS-5816**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD SCIENCES INC.

### **SAMATASVIR +IDX21437**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: QUINTILES GMBH

### **HEPATITIS C REGISTER**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: LEBERSTIFTUNGS-GMBH

### **SOFOSBUVIR /GS5816 FIXED-DOSE**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD SCIENCES INC.

### **KLINISCHE PRÜFUNG MIT PRÜFSUBS**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: MSD SHARP & DOHME GMBH

### **NAFLD-STUDIE**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: DR. FALK PHARMA GMBH

### **NASH -CENICRIVIROC**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: MEDPACE INC.

### **HEPARC-2002**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: ICON CLINICAL RESEARCH LIMITED

### **HEPARC-2003**

- Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: ICON CLINICAL RESEARCH LIMITED

**STUDIE OBETICHOIC ACID (OAC)**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC

**POLARIS 1**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD SCIENCE INC.

**ARAMCHOL**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GALMED RESEARCH AND DEVELOPME

**POLARIS 4**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD SCIENCE INC.

**ABT-450/ABT-267, ABT-333**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: ABB VIE DEUTSCHLAND GMBH

**LDV / SOF**

■ Projektleitung: Manns, Michael (Prof. Dr.); Förderung: GILEAD SCIENCES INC.

**DAPAGLIFLOZIN + SAXAGLIPTIN**

■ Projektleitung: Terkamp, Christoph (Dr.); Förderung: ASTRA ZENECA GMBH

**PICCA**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: AMGEN GMBH

**XELRI + BEVACIZUMAB ML22011 2009-013099-38**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: KLINIKUM UNI MÜNCHEN

**AIO 0209-FOLFOX**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: MARTIN-LUTHER-UNI HALLE

**PAFLO-STUDIE**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: CHARITE -UNIVERSITÄTSMEDIZIN

**HERFLOT STUDIE AIO-STO-0310 2011-001507-13**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: AIO-STUDIEN-GGMBH

**PARLIM**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: UNIKLINIK MÜNCHEN

**VACCINIA GM-CSF7TK DEAKTIV. VI**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: JENNEREX INC.

**POWER AIO-STO-0309**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: AIO-STUDIEN GGMBH

**VOGEL, AIO-STO-110**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: AIO-STUDIE-GGMBH

**VOGEL, BAY -73-4506**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: BAYER PHARMA AG

**VOGEL,CTKI258A2124**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: NOVARTIS PHARMA GMBH

**VOGEL,RAD001 /AIO-STO-0111**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: KRANKENHAUS NORDWEST GMBH

**VOGEL, ROCHE PHARMA AG**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: ROCHE PHARMA AG

**RADIANT-4**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: NOVARTIS PHARMA GMBH

**MET-DIAGNOSTICS-HIGH**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: DAIICHI SYNKYO DEVELOPMENT LTD

**BAY 73-4506**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: BAYER PHARMA AG

**VERTRÄGLICHKEIT VON INC280**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: NOVARTIG PHARMA HMBH

**GDC-0068**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: PPD GERMANY GMBH & CO KG

**RAS-MUTIERTES LEBERZELLKARZINO**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: BAYER VITAL AG

**LENVATINIB**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: QUINTILES GMBH / EISAI

**ACTICCA-1 TRIAL**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: UK HAMBURG EPPENDORF

**TUMORMARKER AFP-L13% U. DCL**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: WAKO CHEMICALS GMBH

**CAP7.1**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: CELLACT PHARMA GMBH

**EVALUATION OF AN IMMUNOMODULAT**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: MOLOGEN AG

**EVALUATION OF SORAFENIB**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: UK MAGDEBURG AÖR

**PRÜFUNG QOLIXANE + NABPACLITA**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: KRANKENHAUS NORDWEST GMBH

**MO29112**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: ROCHE PHARMA AG

**FACTORS FOR A PI1K7M TOR-TARGE**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: NOVARTIS PHARMA GMBH

**ZIELGERICHTETE THERAPIE MIT TR**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: UNIVERSITÄT LEIPZIG



### MEPHALAN/HDS TREATMENT IN PAT

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: DELCATH SYSTEMS IN.

### THERASPHERE

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: THEOREM CLINICAL RESEARCH GMBH

### REFAMETINIB

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: BAYER PHARMA AG

### BMS-936558

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: BRISTO-MYERS SQUIBB

### MTA

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: ALMAC DIAGNOSTICS LIMITED

### PREDICT

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: PAREXEL INTERN. LTD.

### Pfizer Study

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: INVENTIV HEALTH CLINICAL

### RAMUCIRUMAB

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: ELI LILLY COMPANY LIMITED

### PIVKA & AFP-L3

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr.); Förderung: ROCHE DIAGNOSTICS GMBH

### Originalpublikationen

Anggakusuma, Frentzen A, Gürlevik E, Yuan Q, Steinmann E, Ott M, Staeheli P, Schmid-Burgk J, Schmidt T, Hornung V, Kuehnel F, Pietschmann T. Control of hepatitis C virus replication in mouse liver-derived cells by MAVS-dependent production of type I and type III interferons. *J Virol* 2015;89(7):3833-3845

Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Dereglulation of RB1 expression by loss of imprinting in human hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 2014;233(4):392-401

Attia D, Meyer-Heithuis C, Jaeckel E, Klempnauer J, Manns M, Gebel M, Potthoff A. P0049: Evaluation of acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) elastography for non-invasive liver fibrosis assessment in patients after liver transplantation. *J Hepatol*;62:S310

Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, Negm AA, Lenzen H, Lankisch TO, Manns M, Gebel M, Potthoff A. Evaluation der Leber- und Milzfestigkeit mittels Acoustic Radiation Force Impulse Imaging für die Diagnose einer klinisch-signifikanten portalen Hypertension <br/>. *Ultraschall Med* 2015;36(6):603-610

Becker PP, Rau M, Schmitt J, Malsch C, Hammer C, Bantel H, Müllhaupt B, Geier A. Performance of Serum microRNAs -122, -192 and -21 as Biomarkers in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis. *PLoS One* 2015;10(11):e0142661

Bernhardt M, Pflugrad H, Goldbecker A, Barg-Hock H, Knitsch W, Klempnauer J, Strassburg CP, Hecker H, Weissenborn K, Trypt AB. Central nervous system complications after liver transplantation: common but mostly transient phenomena. *Liver Transpl* 2015;21(2):224-232

De Ponti A, Wiechert L, Schneller D, Pusterla T, Longrich T, Hogg N, Vogel A, Schirmacher P, Hess J, Angel P. A pro-tumorigenic function of S100A8/A9 in carcinogen-induced hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2015;369(2):396-404

Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Galle PR, Spengler U, Hinrichsen H, Berg T, Potthoff A, Grohennig A, Koch A, Diepolder H, Lüth S, Feyerabend S, Jung MC, Rogalska-Taranta M, Schlapphoff V, Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H, Wiegand J, Hep-Net Acute HCV-III Study Group. Symptoms of anxiety and depression are frequent in patients with acute hepatitis C and are not associated with disease severity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(2):187-192

Deterding K, Höner Zu Siederdisen C, Port K, Solbach P, Sollik L, Kirschner J, Mix C, Cornberg J, Worzala D, Mix H, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(7):889-901

Doyle JS, Deterding K, Grebely J, Wedemeyer H, Sacks-Davis R, Spelman T, Matthews G, Rice TM, Morris MD, McGovern BH, Kim

- AY, Bruneau J, Lloyd AR, Page K, Manns MP, Hellard ME, Dore GJ, InC3 Study Group. Response to treatment following recently acquired hepatitis C virus infection in a multicentre collaborative cohort. *J Viral Hepat* 2015;22(12):1020-1032
- Erichsen TJ, Vonberg RP, Lenzen H, Negm AA, Helfritz FA, Emmanouilidis N, Manns MP, Wedemeyer J, Suerbaum S, Lankisch TO. Microbiological Analysis of Fluids in Postsurgical Gastroesophageal Intrathoracic Leaks Obtained by Endoscopy: A New Way to Optimize Antibiotic Therapy. *Digestion* 2015;91(3):202-207
- Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Lee SD, Allez M, Fedorak RN, Seidler U, Vermeire S, Lawrance IC, Maroney AC, Jurgensen CH, Heath A, Chang DJ. Randomised clinical trial: vericorn, an oral CCR9 antagonist, vs. placebo as induction therapy in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(10):1170-1181
- Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, Abergel A, Mangia A, Lai CL, Chan HL, Mazzotta F, Moreno C, Yoshida E, Shafan SD, Towner WJ, Tran TT, McNally J, Osinusi A, Svarovskaia E, Zhu Y, Brainard DM, McHutchison JG, Agarwal K, Zeuzem S, ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *N Engl J Med* 2015;373(27):2599-2607
- Feng T, Dzieran J, Gu X, Marhenke S, Vogel A, Machida K, Weiss TS, Rümmele P, Kollmar O, Hoffmann P, Graesser F, Allgayer H, Fabian J, Weng HL, Teufel A, Maass T, Meyer C, Lehmann U, Zhu C, Mertens PR, Gao CF, Dooley S, Meindl-Beinker NM. Smad7 regulates compensatory hepatocyte proliferation in damaged mouse liver and positively relates to better clinical outcome in human hepatocellular carcinoma. *Clin Sci (Lond)* 2015;128(11):761-774
- Ferlitsch A, Puspok A, Bota S, Wewalka F, Schoefl R, Brownstone E, Madl C, Lenzen H, Lankisch TO, Dolak W, Trauner MH, Ferlitsch M. Efficacy and safety of bovine activated factors IIa/VIIa/IXa/Xa in patients with active gastrointestinal bleeding: a proof of concept study. *Endoscopy* 2015;DOI: 10.1055/s-0034-1393312
- Forns X, Poordaf F, Pedrosa M, Berenguer M, Wedemeyer H, Ferenci P, Shiffman ML, Fried MW, Lovell S, Trinh R, Lopez-Talavera JC, Everson G. Ombitasvir/paritaprevir/r, dasabuvir and ribavirin for cirrhotic HCV patients with thrombocytopenia and hypoalbuminaemia. *Liver Int* 2015;35(11):2358-2362
- Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Bräu N, Gane EJ, Pianko S, Lawitz E, Thompson A, Shiffman ML, Cooper C, Towner WJ, Conway B, Ruane P, Bourlière M, Asselah T, Berg T, Zeuzem S, Rosenberg W, Agarwal K, Stedman CA, Mo H, Dvory-Sobol H, Han L, Wang J, McNally J, Osinusi A, Brainard DM, McHutchison JG, Mazzotta F, Tran TT, Gordon SC, Patel K, Reau N, Mangia A, Sulkowski M, ASTRAL-2 Investigators, ASTRAL-3 Investigators. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *N Engl J Med* 2015;373(27):2608-2617
- Friedrich-Rust M, Lupsor M, de Knecht R, Dries V, Buggisch P, Gebel M, Maier B, Herrmann E, Sagir A, Zachoval R, Shi Y, Schneider MD, Badea R, Rifai K, Poynard T, Zeuzem S, Sarrazin C. Point Shear Wave Elastography by Acoustic Radiation Force Impulse Quantification in Comparison to Transient Elastography for the Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C: A Prospective International Multicenter Study. *Ultraschall Med* 2015;36(3):239-247
- Fülöp B, Biermer M, Cornberg M, Wedemeyer H, Port K, Heyne R, Zeuzem S, Peiffer KH, Welzel T, Herber A, Buggisch P, Moser C, Stoll S, Alshuth U, Berg T. Improved pharmacodynamics and pharmacokinetics after i.v. application of peginterferon alfa-2a in hepatitis C null responders. *Liver Int* 2015;35(10):2275-2284
- Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Büning C, Howaldt S, Stallmach A, AEGIS Study Group. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(3):579-588
- Heidrich B, Cordes HJ, Klinker H, Möller B, Naumann U, Rossle M, Kraus MR, Böker KH, Roggel C, Schuchmann M, Stoehr A, Trein A, Hardtke S, Gonnermann A, Koch A, Wedemeyer H, Manns MP, Cornberg M. Treatment Extension of Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin Does Not Improve SVR in Patients with Genotypes 2/3 without Rapid Virological Response (OPTEx Trial): A Prospective, Randomized, Two-Arm, Multicentre Phase IV Clinical Trial. *PLoS One* 2015;10(6):e0128069
- Hengst J, Theorell J, Deterding K, Potthoff A, Dettmer A, Ljunggren HG, Wedemeyer H, Björkström NK. High-resolution determination of human immune cell signatures from fine-needle liver aspirates. *Eur J Immunol* 2015;45(7):2154-2157
- Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A, Gotthardt DN, Kirchner G, Reiter FP, Sterneck M, Herzer K, Lenzen H, Rupp C, Barg-Hock H, de Leuw P, Teufel A, Zimmer V, Lammert F, Sarrazin C, Spengler U, Rust C, Manns MP, Strassburg CP, Schramm C, Weismüller TJ, German PSC Study Group. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis - a retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl* 2016;22(1):42-52
- Hofmann WP, Mauss S, Lutz T, Schober A, Böker K, Moog G, Baumgarten A, Pfeiffer-Vornkahl H, Alshuth U, Hüppe D, Wedemeyer H, Manns MP, Schott E. Benefit of Treatment Individualization in Patients with Chronic Hepatitis C Receiving Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in a Large Noninterventional Cohort Study. *PLoS One* 2015;10(7):e0134839
- Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, Cornberg M, Back D, Wedemeyer H. Drug-Drug Interactions With Novel All Oral Interferon-Free Antiviral Agents in a Large Real-World Cohort. *Clin Infect Dis* 2016;62(5):561-567
- Jalali R, Zandieh-Doulabi B, DenBesten PK, Seidler U, Riederer B, Wedenoja S, Micha D, Bronckers AL. Slc26a3/Dra and Slc26a6 in Murine Ameloblasts. *J Dent Res* 2015;94(12):1732-1739
- Ji J, Eggert T, Budhu A, Forgues M, Takai A, Dang H, Ye Q, Lee JS, Kim JH, Greten TF, Wang XW. Hepatic stellate cell and monocyte interaction contributes to poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;62(2):481-495

- John K, Rösner I, Keilholz U, Gauler T, Bantel H, Grünwald V. Baseline caspase activity predicts progression free survival of temsirolimus-treated head neck cancer patients. *Eur J Cancer* 2015;51(12):1596-1602
- Kao JH, Jensen DM, Manns MP, Jacobson I, Kumada H, Toyota J, Heo J, Yoffe B, Sievert W, Bessone F, Peng CY, Roberts SK, Lee YJ, Bhore R, Mendez P, Hughes E, Noviello S. Daclatasvir Plus Asunaprevir for HCV Genotype 1b Infection in Patients With or Without Compensated Cirrhosis: A Pooled Analysis. *Liver Int* 2015;DOI: 10.1111/liv.13049
- Kapanadze T, Medina-Echeverz J, Gamrekelashvili J, Weiss JM, Wiltrout RH, Kapoor V, Hawk N, Terabe M, Berzofsky JA, Manns MP, Wang E, Marincola FM, Korangy F, Greten TF. Tumor-induced CD11b(+) Gr-1(+) myeloid-derived suppressor cells exacerbate immune-mediated hepatitis in mice in a CD40-dependent manner. *Eur J Immunol* 2015;45(4):1148-1158
- Kenney LL, Cornberg M, Chen AT, Emonet S, de la Torre JC, Selin LK. Increased Immune Response Variability during Simultaneous Viral Coinfection Leads to Unpredictability in CD8 T Cell Immunity and Pathogenesis. *J Virol* 2015;89(21):10786-10801
- Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, Heidrich B, Pehlivan S, Zeuzem S, Yalcin K, Gürel S, Tabak F, Idilman R, Bozkaya H, Manns M, Yurdaydin C. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(13):2342-2349.e2
- Kessler HH, Cobb BR, Wedemeyer H, Maasoumy B, Michel-Treil V, Ceccherini-Nelli L, Bremer B, Hübner M, Helander A, Khiri H, Heilek G, Simon CO, Luk K, Aslam S, Halfon P. Evaluation of the COBAS((R)) AmpliPrep/COBAS((R)) TaqMan((R)) HCV Test, v2.0 and comparison to assays used in routine clinical practice in an international multicenter clinical trial: The ExPECT study. *J Clin Virol* 2015;67:67-72
- Kim J, Kim KP, Lim KT, Lee SC, Yoon J, Song G, Hwang SI, Schöler HR, Cantz T, Han DW. Generation of integration-free induced hepatocyte-like cells from mouse fibroblasts. *Sci Rep* 2015;5:15706
- Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, Vogel A. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2015;62(5):1524-1535
- Kirstein MM, Vogel A. Aspirin und PIK3CA-Mutationen beim kolorektalen Karzinom. *Z Gastroenterol* 2014;52(3):306-307
- Kirstein MM, Vogel A. RAS-Analysen beim metastasierten kolorektalen Karzinom. *Z Gastroenterol* 2014;52(9):1095-1096
- Klintworth A, Nolden T, Westhaus S, Rohrmann K, David S, Manns MP, Finke S, Ciesek S, von Hahn T. Cationic amphiphilic drugs enhance entry of lentiviral particles pseudotyped with rabies virus glycoprotein into non-neuronal cells. *Antiviral Res* 2015;124:122-131
- Kloos A, Woller N, Gürlevik E, Ureche CI, Niemann J, Armbricht N, Martin NT, Geffers R, Manns MP, Gerardy-Schahn R, Kühnel F. PolySia-Specific Retargeting of Oncolytic Viruses Triggers Tumor-Specific Immune Responses and Facilitates Therapy of Disseminated Lung Cancer. *Cancer Immunol Res* 2015;3(7):751-763
- Lange A, Prenzler A, Bachmann O, Linder R, Neubauer S, Zeidler J, Manns MP, von der Schulenburg JM. Regional differences in health care of patients with inflammatory bowel disease in Germany. *Health Econ Rev* 2015;5(1):29
- Lenzen H, Cieplik N, Elkharsawi AR, Negm AA, Avsar M, Bara CL, Gottlieb J, Manns MP, Lankisch TO. Gastrointestinal Endoscopy Is Safe in Patients Before and After Lung or Heart Transplantation. *Transplantation* 2015;99(7):1529-1534
- Maan R, van der Meer AJ, Hansen BE, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Manns MP, Zeuzem S, Janssen HL, de Knecht RJ, Veldt BJ. Risk of infections during interferon-based treatment in patients with chronic hepatitis C virus infection and advanced hepatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(6):1057-1064
- Maan R, Zaim R, van der Meer A, Feld J, Wedemeyer H, Dufour J, Lammert F, Manns M, Zeuzem S, Hansen B, Janssen H, Veldt B, de Knecht R, Uyl-de Groot C. Real-World Medical Costs of Antiviral Therapy Among Patients With Chronic Hcv Infection and Advanced Hepatic Fibrosis. *Value Health* 2015;18(7):A624
- Maasoumy B, Wiegand SB, Jaroszewicz J, Bremer B, Lehmann P, Deterding K, Taranta A, Manns MP, Wedemeyer H, Glebe D, Cornberg M. Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) levels in the natural history of hepatitis B virus infection in a large European cohort predominantly infected with genotypes A and D. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(6):606.e1-606.e10
- Marquardt N, Beziat V, Nystrom S, Hengst J, Ivarsson MA, Käläläinen E, Johansson H, Mjösberg J, Westgren M, Lankisch TO, Wedemeyer H, Ellis EC, Ljunggren HG, Michaelsson J, Björkstam NK. Cutting edge: identification and characterization of human intrahepatic CD49a+ NK cells. *J Immunol* 2015;194(6):2467-2471
- Mederacke I, Dapito DH, Affò S, Uchinami H, Schwabe RF. High-yield and high-purity isolation of hepatic stellate cells from normal and fibrotic mouse livers. *Nat Protoc* 2015;10(2):305-315
- Medina-Echeverz J, Eggert T, Han M, Greten TF. Hepatic myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64(8):931-940
- Medina-Echeverz J, Ma C, Duffy AG, Eggert T, Hawk N, Kleiner DE, Korangy F, Greten TF. Systemic Agonistic Anti-CD40 Treatment of Tumor-Bearing Mice Modulates Hepatic Myeloid-Suppressive Cells and Causes Immune-Mediated Liver Damage. *Cancer Immunol Res* 2015;3(5):557-566
- Moslem M, Eberle I, Weber I, Henschler R, Cantz T. Mesenchymal Stem/Stromal Cells Derived from Induced Pluripotent Stem Cells Support CD34(pos) Hematopoietic Stem Cell Propagation and Suppress Inflammatory Reaction. *Stem Cells Int* 2015;2015:843058
- Mu X, Español-Suñer R, Mederacke I, Affò S, Manco R, Sempoux C, Lemaigre FP, Adili A, Yuan D, Weber A, Unger K, Heikenwälder M, Leclercq IA, Schwabe RF. Hepatocellular carcinoma originates

- from hepatocytes and not from the progenitor/biliary compartment. *J Clin Invest* 2015;125(10):3891-3903
- Negm AA, Petersen C, Schneider A. Rendezvous procedure at 6 weeks of age. *Gastrointest Endosc* 2016;83(3):670-672
- Orlik J, Schüngel S, Buitrago-Molina LE, Marhenke S, Geffers R, Endig J, Lobschat K, Rössler S, Goepfert B, Manns MP, Gross A, Vogel A. The BH3-only protein BID impairs the p38-mediated stress response and promotes hepatocarcinogenesis during chronic liver injury in mice. *Hepatology* 2015;62(3):816-828
- Owusu Sekyere S, Suneetha PV, Hardtke S, Falk CS, Hengst J, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, Schlauphoff V. Type I Interferon Elevates Co-Regulatory Receptor Expression on CMV- and EBV-Specific CD8 T Cells in Chronic Hepatitis C. *Front Immunol* 2015;6:270
- Pawlotsky JM, Flisiak R, Sarin SK, Rasenack J, Piratvisuth T, Chuang WL, Peng CY, Foster GR, Shah S, Wedemeyer H, Hezode C, Zhang W, Wong KA, Li B, Avila C, Naoumov NV, VITAL-1 study team. Alisporivir plus ribavirin, interferon free or in combination with pegylated interferon, for hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2015;62(4):1013-1023
- Pischke S, Schwarze-Zander C, Bremer B, Lehmann P, Wiegand SB, Gisa A, Behrendt P, Strassburg CP, Manns MP, Wedemeyer H, Rockstroh JK. Hepatitis E Virus Seroprevalence Rate in HIV-Infected Patients in Germany: A Comparison of Two Commercial Assays. *Intervirology* 2015;58(5):283-287
- Potthoff A, Attia D, Pischke S, Mederacke I, Beutel G, Rifai K, Deterding K, Heiringhoff K, Klempnauer J, Strassburg CP, Manns MP, Bahr MJ. Long-term outcome of liver transplant patients with Budd-Chiari syndrome secondary to myeloproliferative neoplasms. *Liver Int* 2015;35(8):2042-2049
- Potthoff A, Schettler A, Attia D, Schlue J, Schmitto JD, Fegbeutel C, Strüber M, Haverich A, Manns MP, Wedemeyer H, Gebel M, Schneider A. Liver stiffness measurements and short-term survival after left ventricular assist device implantation: A pilot study. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(12):1586-1594
- Rahman SH, Kuehle J, Reimann C, Mlambo T, Alzubi J, Maeder ML, Riedel H, Fisch P, Cantz T, Rudolph C, Mussolino C, Joung JK, Schambach A, Cathomen T. Rescue of DNA-PK Signaling and T-Cell Differentiation by Targeted Genome Editing in a prkdc Deficient iPSC Disease Model. *PLoS Genet* 2015;11(5):e1005239
- Rathmayer M, Scheffer H, Braun M, Heinlein W, Akoglu B, Brechmann T, Gölder SK, Lankisch T, Messmann H, Schneider A, Wagner M, Flessa S, Meier A, Lewerenz B, Gossner L, Faiss S, Toerner T, Werner T, Wilke MH, Lerch MM, Schepp W, DRG-Arbeitsgruppe und das Zeiterfassungsprojekt der DGVS (Autoren im Anhang). Verbesserung der Kostenkalkulation in der Gastroenterologie durch Einführung eines neuen Leistungskatalogs für alle endoskopischen Prozeduren. *Z Gastroenterol* 2015;53(3):183-198
- Rau M, Schilling AK, Meertens J, Hering I, Weiss J, Jurowich C, Kudlich T, Hermanns HM, Bantel H, Beyersdorf N, Geier A. Progression from Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis Is Marked by a Higher Frequency of Th17 Cells in the Liver and an Increased Th17/Resting Regulatory T Cell Ratio in Peripheral Blood and in the Liver. *J Immunol* 2016;196(1):97-105
- Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebber U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C, Pathil-Warth A, Schattenberg JM, Schramm C, Seitz HK, Stefan N, Tacke F, Tannapfel A, Lynen Jansen P, Bojunga J. S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2015;53(7):668-723
- Rogalska-Taranta M, Markova AA, Taranta A, Lunemann S, Schlauphoff V, Flisiak R, Manns MP, Cornberg M, Kraft AR, Wedemeyer H. Altered effector functions of NK cells in chronic hepatitis C are associated with IFNL3 polymorphism. *J Leukoc Biol* 2015;98(2):283-294
- Roulis M, Bongers G, Armaka M, Salviano T, He Z, Singh A, Seidler U, Becker C, Demengeot J, Furtado GC, Lira SA, Kollias G. Host and microbiota interactions are critical for development of murine Crohn's-like ileitis. *Mucosal Immunol* 2015;DOI: 10.1038/mi.2015.102
- Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, Hinrichsen H, Hofer H, Hüppe D, Manns MP, Mauss S, Petersen J, Simon KG, van Thiel I, Wedemeyer H, Zeuzem S. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2015;53(4):320-334
- Sarrazin C, Wedemeyer H, Cloherty G, Cohen DE, Chevaliez S, Herman C, Bernstein B, Pawlotsky JM. Importance of very early HCV RNA kinetics for prediction of treatment outcome of highly effective all oral direct acting antiviral combination therapy. *J Virol Methods* 2015;214:29-32
- Schulze K, Weismüller TJ, Bubenheim M, Huebener P, Zenouzi R, Lenzen H, Rupp C, Gotthardt D, de Leuw P, Teufel A, Zimmer V, Reiter FP, Rust C, Tharun L, Quaaas A, Weidemann SA, Lammert F, Sarrazin C, Manns MP, Lohse AW, Schramm C, German PSC Study Group. Criteria Used in Clinical Practice to Guide Immunosuppressive Treatment in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *PLoS One* 2015;10(10):e0140525
- Schweitzer N, Soudah B, Gebel M, Manns MP, Boozari B. Gray scale and contrast-enhanced ultrasound imaging of malignant liver tumors of vascular origin. *United European Gastroenterol J* 2015;3(1):63-71
- Schwickert A, Weghake E, Brüggemann K, Engbers A, Brinkmann BF, Kemper B, Seggewiss J, Stock C, Ebneth K, Kiesel L, Riethmüller C, Götte M. microRNA miR-142-3p Inhibits Breast Cancer Cell Invasiveness by Synchronous Targeting of WASL, Integrin Alpha V, and Additional Cytoskeletal Elements. *PLoS One* 2015;10(12):e0143993
- Solbach P, Westhaus S, Deest M, Herrmann E, Berg T, Manns MP, Ciesek S, Sarrazin C, von Hahn T. Oxidized Low-Density Lipoprotein Is a Novel Predictor of Interferon Responsiveness in Chronic Hepatitis C Infection. *CMGH* 2015;1(3):285-294.e1
- Stöhr S, Costa R, Sandmann L, Westhaus S, Pfaender S, Anggakusuma, Dazert E, Meuleman P, Vondran FW, Manns MP, Steinmann E, von Hahn T, Ciesek S. Host cell mTORC1 is required for HCV RNA replication. *Gut* 2015;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308971
- Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, Morelli G, Darling JM, Feld JJ, Brown RS, Frazier LM, Stewart

- TG, Fried MW, Nelson DR, Jacobson IM, HCV-TARGET Study Group. Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology* 2016;150(2):419-429
- Taubert R, Danger R, Londono MC, Christakoudi S, Martinez M, Rimola A, Manns MP, Sánchez-Fueyo A, Jaeckel E. Hepatic infiltrates in operational tolerant patients after liver transplantation show enrichment of regulatory T cells before proinflammatory genes are down-regulated. *Am J Transplant* 2015;DOI: 10.1111/ajt.13617
- Tomeczkowski J, Cornberg M. Hepatitis C in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(8):e67-73
- van der Meer AJ, Maan R, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, Duarte-Rojo A, Manns MP, Zeuzem S, Peter Hofmann W, de Knecht RJ, Hansen BE, Janssen HL. Improvement of platelets after SVR among patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;DOI: 10.1111/jgh.13252
- Van ND, Falk CS, Sandmann L, Vondran FW, Helfritz F, Wedemeyer H, Manns MP, Ciesek S, von Hahn T. Modulation of HCV reinfection after orthotopic liver transplantation by fibroblast growth factor-2 and other non-interferon mediators. *Gut* 2015;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308003
- Veloso Alves Pereira I, Buchmann B, Sandmann L, Sprinzl K, Schlaphoff V, Döhner K, Vondran F, Sarrazin C, Manns MP, Pinto Marques Souza de Oliveira C, Sodeik B, Ciesek S, von Hahn T. Primary biliary acids inhibit hepatitis D virus (HDV) entry into human hepatoma cells expressing the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). *PLoS One* 2015;10(2):e0117152
- Vogel A, Manns MP. Cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(2):219
- Voigtländer T, Gupta SK, Thum S, Fendrich J, Manns MP, Lankisch TO, Thum T. MicroRNAs in Serum and Bile of Patients with Primary Sclerosing Cholangitis and/or Cholangiocarcinoma. *PLoS One* 2015;10(10):e0139305
- Voigtländer T, Jaeckel E, Lehner F, Manns MP, Lankisch TO. Liver transplantation for critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis: Outcome and complications. *Liver Transpl* 2015;21(10):1295-1299
- Voigtlander T, Leuchs E, Vonberg RP, Solbach P, Manns MP, Suerbaum S, Lankisch TO. Microbiological analysis of bile and its impact in critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis. *J Infect* 2015;70(5):483-490
- Wandrer F, Falk CS, John K, Skawran B, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Interferon-Mediated Cytokine Induction Determines Sustained Virus Control in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Infect Dis* 2016;213(5):746-754
- Weismüller TJ, Lerch C, Evangelidou E, Strassburg CP, Lehner F, Schrem H, Klempnauer J, Manns MP, Haller H, Schiffer M. A pocket guide to identify patients at risk for chronic kidney disease after liver transplantation. *Transpl Int* 2015;28(5):519-528
- Weiss J, Rau M, Bantel H, Bock H, Demir M, Kluwe J, Krawczyk M, Pathil-Wartha A, Schattenberg JM, Tacke F, Roeb E, Geier A, Klinische Studiengruppe NAFLD (NAFLD CSG): Erste Daten zur Versorgungssituation von Patienten mit nicht alkoholischer Fettlebererkrankung (NAFLD) in Deutschland - Eine Umfrage an universitären hepatologischen Zentren. *Z Gastroenterol* 2015;53(6):562-567
- Wiegand SB, Heidrich B, Susser S, Rogalska-Taranta M, Petersen J, Böker KH, Grigorian N, Link R, Naumann U, John C, Lueth S, Malfertheiner P, Manns MP, Wedemeyer H, Sarrazin C, Cornberg M. Performance and Value of IFN-Lambda3 and IFN-Lambda4 Genotyping in Patients with Chronic Hepatitis C (CHC) Genotype 2/3 in a Real World Setting. *PLoS One* 2015;10(12):e0145622
- Wiegand SB, Jaroszewicz J, Potthoff A, Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Deterding K, Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Dominance of hepatitis C virus (HCV) is associated with lower quantitative hepatitis B surface antigen and higher serum interferon-gamma-induced protein 10 levels in HBV/HCV-coinfected patients. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(7):710.e1-710.e9
- Woller N, Gürlevik E, Fleischmann-Mundt B, Schumacher A, Knocke S, Kloos AM, Saborowski M, Geffers R, Manns MP, Wirth TC, Kubicka S, Kühnel F. Viral Infection of Tumors Overcomes Resistance to PD-1-immunotherapy by Broadening Neoantigenome-directed T-cell Responses. *Mol Ther* 2015;23(10):1630-1640
- Wright DH, Caro L, Cerra M, Panorchan P, Du L, Anderson M, Potthoff A, Nachbar RB, Wagner J, Manns MP, Talal AH. Liver-to-plasma vaniprevir (MK-7009) concentration ratios in HCV-infected patients. *Antivir Ther* 2015;20(8):843-848
- Zhang S, Bakshi RK, Suneetha PV, Fytily P, Antunes DA, Vieira GF, Jacobs R, Klade CS, Manns MP, Kraft AR, Wedemeyer H, Schlaphoff V, Cornberg M. Frequency, Private Specificity, and Cross-Reactivity of Preexisting Hepatitis C Virus (HCV)-Specific CD8+ T Cells in HCV-Seronegative Individuals: Implications for Vaccine Responses. *J Virol* 2015;89(16):8304-8317

### Übersichtsarbeiten

Cornberg M, Wiegand SB. Importance of IP-10 in hepatitis B. *Antivir Ther* 2015;DOI: 10.3851/IMP3014

Hofheinz RD, Arnold D, Kubicka S, Prasnikar N, Vogel A. Improving patient outcomes with regorafenib for metastatic colorectal cancer - patient selection, dosing, patient education, prophylaxis, and management of adverse events. *Oncol Res Treat* 2015;38(6):300-308

Junge N, Mingozzi F, Ott M, Baumann U. Adeno-associated Virus Vector Based Gene Therapy for Monogenetic Metabolic Diseases of the Liver. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(4):433-440

Manns MP, Lohse AW, Vergani D. Autoimmune hepatitis-Update 2015. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S100-11

Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2015;149(6):1345-1360

Solbach P, Wedemeyer H. The New Era of Interferon-Free Treatment of Chronic Hepatitis C. *Viszeralmedizin* 2015;31(4):290-296

Vogel A, Kullmann F, Kunzmann V, Al-Batran SE, Oettle H, Plentz R, Siveke J, Springfield C, Riess H. Patients with Advanced Pancreatic Cancer and Hyperbilirubinaemia: Review and German Expert Opinion on Treatment with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine. *Oncol Res Treat* 2015;38(11):596-603

von Hahn T, Ciesek S. Cyclophilin polymorphism and virus infection. *Curr Opin Virol* 2015;14:47-49

### Buchbeiträge, Monografien

Cornberg M, Hardtke S, Port K, Manns MP, Wedemeyer H. Standard therapy of hepatitis C virus infection. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H[Hrsg.]: *Hepatology: A clinical textbook*. 6. Ed. Düsseldorf: Flying Publ., 2015. S. 202-237

Dingemann J, Schneider A, Ure BM. Gastrointestinale und hepatobiliäre Fehlbildungen. In: Oldhafer M, Berliet HP[Hrsg.]: *Transitionsmedizin multiprofessionelle Begleitung junger Erwachsener mit chronischer Krankheit*; mit 16 Tabellen. Stuttgart: Schattauer, 2016. S. 158-168

Gonnermann A, Budde E, Fytli P. Wie finde ich den optimalen Cutpoint in SAS? In: Koch A, Minkenbergr R[Hrsg.]: *KSFE 2015: Proceedings der 19. Konferenz der SAS@-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE)*. 1. Aufl. Herzogenrath: Shaker, 2015. S. 51-62 (Berichte aus der Statistik)

Mauss S. HBV - Resistance and implications for therapeutic strategies. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H[Hrsg.]: *Hepatology: A clinical textbook*. 6. Ed. Düsseldorf: Flying Publ., 2015. S. 160-173

Pischke S, Wedemeyer H. Hepatitis A. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H[Hrsg.]: *Hepatology: A clinical textbook*. 6. Ed. Düsseldorf: Flying Publ., 2015. S. 27-31

Pischke S, Wedemeyer H. Hepatitis E: An underestimated problem? In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H[Hrsg.]: *Hepatology: A clinical textbook*. 6. Ed. Düsseldorf: Flying Publ., 2015. S. 55-64

Schneider A. Ernährung von Patienten mit Nieren- und Lebererkrankungen auf der Intensivstation. In: Kluge S, Markewitz A, Jorch G, Putensen C, Quintel M, Sybrecht GW[Hrsg.]: *DIVI Jahrbuch 2015/2016, Fortbildung und Wissenschaft in der interdisziplinären Intensivmedizin und Notfallmedizin, Schwerpunkt „Hygiene in der Intensivmedizin“*. Berlin: MVV, 2015. S. 319-324

Taubert R, Manns MP. Autoimmune Hepatitis. In: Podolsky DK, Camilleri M, Fitz JG, Kalloo AN, Shanahan F, Wang TC[Hrsg.]: *Yamada's Textbook of Gastroenterology*. 6. Aufl. London: Wiley-Blackwell, 2015. S. 1989-1999

Wedemeyer H. Hepatitis D - Diagnosis and Treatment. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H[Hrsg.]: *Hepatology: A clinical textbook*. 6. Ed. Düsseldorf: Flying Publ., 2015. S. 174-188

Wedemeyer H. Prophylaxis and vaccination of viral Hepatitis. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H[Hrsg.]:

*Hepatology: A clinical textbook*. 6. Ed. Düsseldorf: Flying Publ., 2015. S. 108-118

### Abstracts

2015 wurden 164 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Pischke, Sven (PD Dr. med.): Hepatitis E bei Immunsupprimierten in Deutschland.

Wirth, Thomas (PD Dr. med.): Untersuchungen zur Therapie von soliden Tumoren mit telomerase-spezifisch replizierenden Adenoviren.

### Promotionen

Alten, Tim Alexander (Dr. med.): Analyse perkutaner Leberbiopsien bei lebertransplantierten Patienten in Bezug auf Sicherheit und histologische Qualität.

Boukouris, Aristeidis (Dr. med.): Molecular mechanisms of PI3K-mTOR-targeted therapies in Hepatocellular Carcinoma.

Cieplik, Natascha Katharina (Dr. med.): Endoskopische Untersuchungen bei Patienten vor und nach Lungen- und Herztransplantation Besonderheiten und Komplikationen.

Hardtke-Wolenski, Matthias (PD Dr. rer. nat.): Untersuchung zur Immunregulation bei Autoimmunerkrankungen und in der Transplantation.

Jeffe, Kim Katharina (Dr. med.): Sind sich Jugendliche über die Gefahren einer Hepatitis B Virusinfektion und Präventionsmöglichkeiten bewusst? eine Studie mit 1262 Achtklässlern.

Klöpffer, Anja (Dr. med.): Role of sodiumhydrogen exchanger isoforms NHE1, NHE2, and NHE3 in gastrointestinal restitution.

Li, Taolang (Dr. med.): Role of carbonic anhydrase IX and anion transporter Slc26a9 in gastroduodenal defense.

Markova, Antoaneta Angelova (Dr. med.): PEG-IFN alpha but not ribavirin alters NK cell phenotype and function in patients with chronic hepatitis C.

Owusu Sekyere, Solomon (PhD M.Sc.): The role of co-regulatory receptors in the regulation of virus-specific CD8 T cells in patients with chronic hepatitis C.

Schirmer, Paul (Dr. med.): Generierung und Charakterisierung eines p53-abhängigen feed forward Mechanismus in onkolytischen Adenoviren.

Schumacher, Anja (Dr. rer. nat. M.Sc.): Biochemistry Investigations on therapy of solid tumors by viroimmunotherapy and immune checkpoint inhibition.

Taranta, Andrzej (PhD M.Sc. Biology): The role of intrahepatic hepadnaviral nucleic acids in Hepatitis B virus infection in humans.

Ureche, Cristina-Ileana (PhD M.Sc. Biological Chemistry): Redirecting oncolytic adenovirus-specific T cells by a tumor-specific T cell receptor for therapy of solid tumors.

Xia, Weiliang: Regulation and functional significance of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transporters of the Slc4 and Slc26 family in mucosal protection, mucus layer build-up and small intestinal fluid absorption in the murine intestine in vivo.

Zhang, Shihong (PhD): Immunology Hepatitis C virus specific CD8<sup>+</sup> T cells in seronegative individuals implications for vaccination outcome and immunodominance.

### Stipendien

Ureche, Cristina (MSc): Travel Award, EASL, Wien.

### Wissenschaftspreise

Bock, Michael (Dr.): Posterpreis ISVHLD, Berlin.

Ureche, Cristina (M.Sc.): Posterpreis, 2. iTOC Kongress, München.

### Auszeichnungen

Saborowski, Michael (Dr.): Aufnahme in das Programm Clinical Scientist der Jungen Akademie der Medizinischen Hochschule Hannover.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bachmann, Oliver (PD Dr. med.): Review für BMC Gastroenterology, International Journal of Medical Microbiology, Zeitschrift für Gastroenterologie.

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.

Bock, Michael (Dr.): Gutachter für: Biotechnology Reports, Cell and Tissue Research, Journal of Hepatology, Stem Cell Research, PLoS One.

Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied des Exzellenzclusters REBIRTH Area-Manager „Basic Sciences in Regeneration“ im Exzellenzcluster REBIRTH Leiter der Arbeitsgruppe „Outreach Activities“ im Deutschen Stammzellnetzwerk (GSCN) Koordinator des Internetportals www.zellux.net Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Cell, Cell Stem Cell, J Hepatology, Mol Ther, Stem Cells, u.a.

Cornberg, Markus (PD Dr.): Geschäftsführer des Kompetenznetz Hepatitis Medizinischer Geschäftsführer Deutsche Leberstiftung Programmkomitee 12. und 13. Hep-Net Symposium. Kongressteam 15. ISVHLD (Global Hepatitis Summit), Berlin 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.

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. Ad-Hoc Gutachter bei folgenden Zeitschriften: Nucleic Acids Research, GUT, Journal of Clinical Investigation, Journal of Hepatology, Human Gene Therapy, Molecular Cancer Therapeutics, Cancer Science, International Journal of Cancer, Journal of Gene Medicine, PlosOne, Microbial Biotechnology. Fachgutachter der DFG (Einzelanträge), der IRCSET, Wilhelm-Sander-Stiftung, Belg. Stichting tegen Kanker und der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (Promotionskollegien).

Lenzen, Henrike (Dr.): Mitglied der Leitliniengruppe AILE.

Mederacke, Ingmar (Dr. med.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: GUT, Journal of Hepatology.

Ott, Michael (Prof. Dr.): Mitglied des Scientific Advisory Board für UKRMP „Stem Cell Niche“, Edinburgh, Schottland Gutachter für folgende Fachzeitschriften: Hepatology, GUT, Journal of Hepatology, Nature Communication, Stem Cells u.a. Gutachter für National Science Foundation, Singapoure.

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, Address: 3-265 Melrose, Montreal, Quebec, Canada. Gutachter für: Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, Ultraschall in der Medizin, World Journal of Diabetes, Zeitschrift für Gastroenterologie, Scand J Gastroenterology Hepatology, Digestive Diseases and Science.

Seidler, Ursula (Prof. Dr.): 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.

Seidler, Daniela Gabriele (Prof. Dr.): Editorial Board Mitglied der Zeitschrift *Matrix Biology*, Gutachtertätigkeit für diverse Förderorganisationen und Fachzeitschriften.

Stock, Christian (Prof. Dr.): Gründungsmitglied und Schatzmeister der „International Society of Cancer Metabolism“ (ISCaM, vormals ISPDC), 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 zahlreiche Förderorganisationen und Fachzeitschriften.

Taubert, Richard (Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: *American Journal of Transplantation*, *Liver Transplantation*.

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: *Journal of Clinical Investigation*, *Hepatology*, *Gut*, *Journal of Hepatology*, *Digestion*, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *Liver Transplantation*, *Liver International*, *Cell Communication and Signalling*.

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*.

### Patente

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  
Patentanmelder: Jäckel, Elmar; Noyan, Fatih.

Anti-tumour medicament based on adenovirus (angemeldet), Patentanmelder: Gerardy-Schahn R, Kühnel F, Martin NT, Schwarzer D.



## 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](http://www.mh-hannover.de/250.html)

### Forschungsprofil

Schwerpunkte der translationalen und klinischen Forschung der Klinik liegen in den Bereichen der Hämatologie (hier insbesondere Leukämie- und Transplantationsforschung), Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation. Frau Prof.'in 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: Univ.-Prof.'in Scherr, Univ.-Prof. Eder). Zusammen mit der Arbeitsgruppe Prof.'in 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 (Univ.-Prof. Heuser, PD Dr. Thol, Dr. Wagner) sowie mit gestörten Signalwegen bei der malignen Entartung (Dr. rer. nat. Venturini, Prof. Li). Prof. 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 (Prof. Ganser, Prof. Heuser, PD Dr. Thol). In der Transplantationsforschung ergänzen sich präklinische Projekte zur GvHD und GvL (Prof.'in Mischak-Weissinger, PD Dr. Könecke, PD Dr. Hambach PhD) und klinische Studien zu neuen Konditionierungsverfahren bzw. Risikofaktoren der GvHD bzw. Spätfolgen der Transplantation (Prof.'in Mischak-Weissinger, Prof. Ganser, Dr. Stadler PhD, Prof. Eder, Dr. Beutel, Dr. Lück). Grundlagenorientierte Projekte zur Transplantationsforschung werden innerhalb des SFB 738 (PD Dr. Könecke, Prof. Eder) und des SFB 900 (PD Dr. Könecke, Prof. Prinz, Institut für Immunologie) gefördert. Die prädiktiven Proteomanalysen bei stammzelltransplantierten Patienten (Prof.'in Mischak-Weissinger) sind international wegweisend. Eine BMBF-geförderte große prospektive Phase III-Studie zur präemptiven GvHD-Therapie anhand des Proteommusters wird multizentrisch durchgeführt und von Frau Prof.'in Mischak-Weissinger geleitet. Ein weiteres Projekt beinhaltet die Impfung von allogenen transplantierten Leukämiepatienten mit Minor-Antigenen (PD Dr. Hambach). PD Dr. Könecke, der auch Arbeitsgruppenleiter im Institut für Immunologie der MHH (Leiter Prof. Förster) ist, und Dr. Schultze-Florey untersuchen Pathophysiologie und neue Therapieansätze in tierexperimentellen GvHD-Modellen. Im Rahmen der Exzellenzinitiative REBIRTH untersucht die Arbeitsgruppe von Frau Prof.'in Striepecke 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. Die zunehmende Bedeutung der intensivmedizinischen Behandlung von hämatologisch-onkologischen Patienten nimmt zu. In einem bundesweiten Netzwerk wird dieses Gebiet von Dr. Beutel maßgeblich bearbeitet. Schwerpunkte der hämostaseologischen Forschung sind innerhalb dieses größten Zentrums in Norddeutschland Untersuchungen zur Entstehung und Behandlung der Hemmkörperhämophilie (Univ.-Prof. Tiede, Dr. Werwitzke) und die klinische Versorgung von Patienten mit seltenen angeborenen und erworbenen Störungen der Blutgerinnung. Prof. Tiede leitet eine international beachtete multizentrische Studie zur Immuntherapie von Patienten mit Hemmkörperhämophilie. Die onkologische Forschung konzentriert sich auf klinische Phase I-III-Studien u. a. innerhalb

der EORTC (Prof. Reuter, Prof. Grünwald). Die Arbeitsgruppe von Frau Dr. Zeidler betreut innerhalb des MHH-Zentrums für seltene Erkrankungen Patienten mit chronischen Zytopenien im Kinder-, Jugend- und Erwachsenenalter.

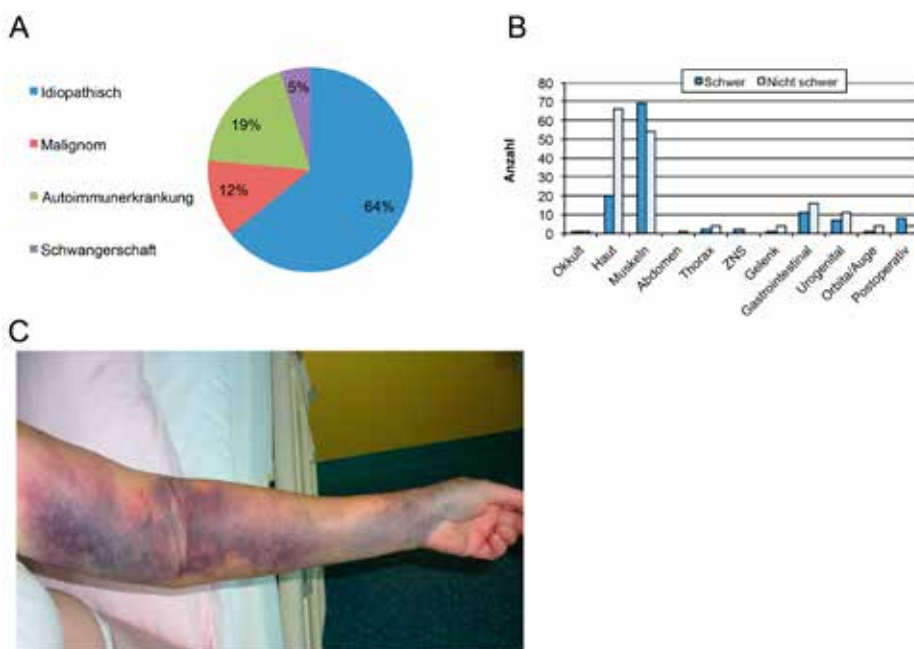
## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Erworbene Hämophilie durch Autoantikörper gegen Faktor VIII

Der Gerinnungsfaktor VIII spielt eine zentrale Rolle in der Blutstillung, wenngleich er erst relativ spät in das Geschehen eingreift. Bei einer Verletzung des Gefäßbettes wird zunächst Faktor VII aktiviert, durch diesen dann Faktor X, der wiederum Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin aktiviert. Diese Aktivierung der Gerinnung, die auch als exogener Weg oder als Initiation bezeichnet wird, erschöpft sich jedoch schnell und führt nur zur Bildung sehr geringer Mengen Thrombin.

Thrombin aktiviert aber auch in geringen Mengen Faktor VIII, der den von Faktor VIIa aktivierten Faktor IX sehr effektiv in der Aktivierung von großen Mengen Faktor X unterstützt und zu einer Explosion („Burst“) der Thrombin-Bildung führt. Man bezeichnet diese Phase als Amplifikation der Gerinnung. Fehlt Faktor VIII, ist die Thrombin-Bildung stark reduziert und es resultiert eine schwere Blutungsneigung.

Ursache einer erworbenen Hämophilie sind Autoantikörper gegen Faktor VIII. Sie treten vor allem in höherem Lebensalter auf, aber auch in Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen, malignen Tumoren und nach Schwangerschaften (Abb. 1).



**Abb. 1:** Typische klinische Charakteristika der erworbenen Hämophilie A mit Autoantikörpern gegen Faktor VIII. (A) Assoziierte Erkrankungen sowie (B) Blutungslokalisationen und Schweregrad der Blutungen bei 102 Patienten aus der GTH-AH 01/2010 Studie [1]. (C) Typischer klinischer Aspekt subkutaner Blutungen bei erworbener Hämophilie A.

Die ursächliche Behandlung von Autoantikörpern gegen Faktor VIII bei der erworbenen Hämophilie besteht in einer immunsuppressiven Therapie mit Steroiden, Cyclophosphamid und/oder Rituximab. Die mittlere Dauer bis zum Ansprechen beträgt 5 Wochen. Einige Patienten sprechen schon nach wenigen Tagen an, während andere Patienten viele Wochen benötigen, bis sie eine Remission erreichen. In dieser Zeit sind die Patienten einem hohen Risiko von Blutungen, aber auch Infekten und anderen Nebenwirkungen durch die Immunsuppression ausgesetzt.

Angesichts der großen Varianz im Ansprechen der immunsuppressiven Therapie kann es sinnvoll sein, prognostische Faktoren für die Zeit bis zum Ansprechen zu erforschen. Diese könnten in der Zukunft für die Steuerung der Therapie-Intensität eingesetzt werden. Patienten mit einer schlechten Prognose, d.h. einer vorhersagbar langen Dauer bis zum Ansprechen der Therapie, könnten von vornherein intensiver behandelt werden als Patienten mit einer guten Prognose.

Wir haben eine multizentrische Registerstudie [1] in 29 spezialisierten Behandlungseinrichtungen in Deutschland und Österreich durchgeführt, deren Ziel die Etablierung prognostischer Faktoren für Remission und Überleben der erworbenen Hämophilie war. Als potentiell prognostische Faktoren wurden untersucht:

- die Höhe des Anti-Faktor-VIII-Autoantikörpers, gemessen als sogenannter Inhibitor in einem funktionellen Bethesda-Test („Inhibitor“)
- die residuale Aktivität von Faktor VIII, die trotz Inhibitor noch im Patientenplasma gefunden wird („FVIII:C“)
- vorhandene Grunderkrankungen (Autoimmunerkrankung, Malignom, Schwangerschaft)
- demographische Faktoren (Alter, Geschlecht)
- klinischer Allgemeinzustand (Performance Status nach Definition der Weltgesundheitsorganisation, WHO-PS)

Wichtig in der Anlage der Studie war, dass vermutete prognostische Faktoren nicht die Therapie beeinflussen. So könnten Ärzte je nach individueller Einschätzung der Prognose die immunsuppressive Therapie möglicherweise mehr oder weniger intensiv gestalten. Eine Analyse zur Therapie in der klinischen Routine bestätigte diesen Eindruck [2]. Um einen solchen Confounder auszuschließen, wurde zunächst in den teilnehmenden Zentren ein gemeinsamer Konsens zur Durchführung der immunsuppressiven Therapie etabliert. Dieser Prozess resultierte in einem Stufenschema, das in Abb. 2 dargestellt ist. Patienten erhielten zunächst nur Kortikosteroide, gefolgt von Cyclophosphamid und Rituximab. Die Eskalation zur jeweils nächsten Stufe erfolgte nur, wenn noch keine Remission erreicht wurde. Für den Fall von Kontraindikationen gegen einzelne Medikamente wurden Ausnahmen von diesem Schema vordefiniert.

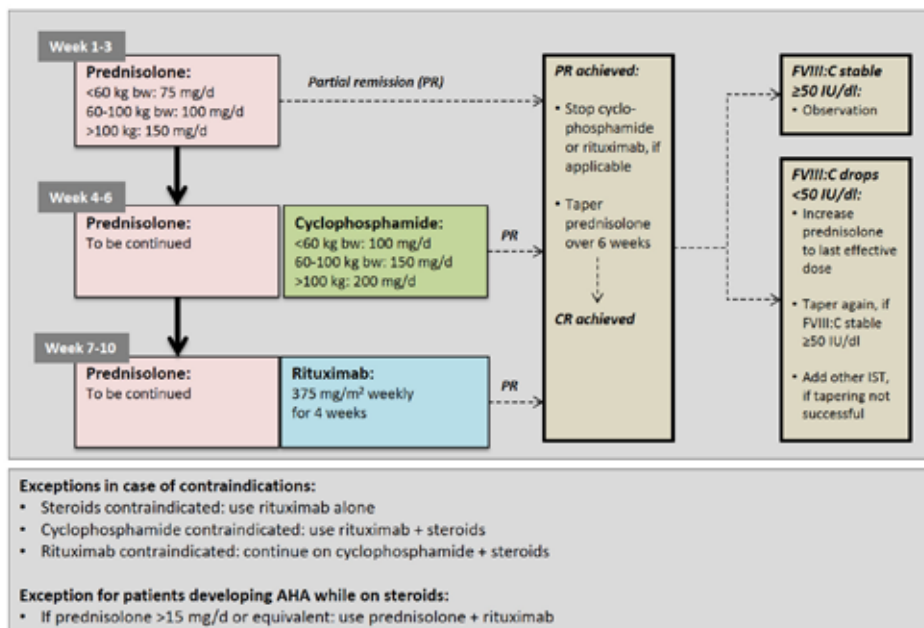


Abb. 2: Konsensprotokoll zur immunsuppressiven Therapie der erworbenen Hämophilie [3].

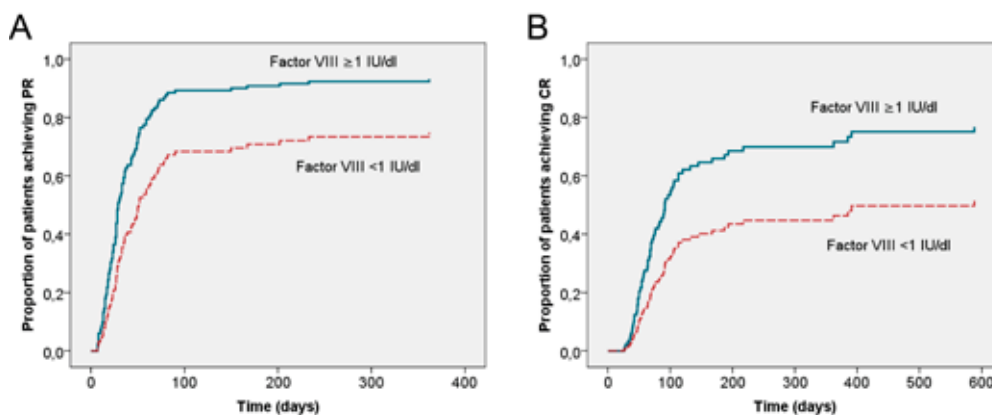
**Endpunkte der Studie waren:**

- partielle Remission (PR, definiert als FVIII:C angestiegen auf  $\geq 50\%$  der Norm, keine aktive Blutung mehr, kein Einsatz hämostatischer Medikamente in den letzten 24 h)
- komplette Remission (CR, definiert als PR sowie Inhibitor nicht mehr nachweisbar, Steroid ausgeschlichen auf  $< 15$  mg/d Prednisolon oder Äquivalent, andere Immunsuppressiva beendet)
- Rezidiv (definiert als erneuter Abfall von FVIII:C auf  $< 50\%$  der Norm)
- Gesamtüberleben

Der Einschluss in die Studie musste innerhalb von 7 Tagen nach Start jedweder Therapie erfolgen, um den prospektiven Charakter der Untersuchung nicht zu gefährden und eine Selektion hin zu Patienten mit besserer Prognose zu vermeiden.

Es wurden in 3 Jahren in den teilnehmenden Zentren 102 Patienten eingeschlossen, womit ca. 35 % der in Deutschland und Österreich zu erwartenden Patienten mit dieser Erkrankung im Studienzeitraum entspricht. Bei Diagnosestellung hatten die Patienten im Median einen Faktor-VIII-Inhibitor von 20 (Spannweite 1,1 bis 1449) Bethesda-Einheiten (BE) und eine residuale FVIII:C Aktivität von 1% ( $< 1\%$  bis 31%). Eine PR wurde von 83% der Patienten nach median 31 (7 bis 362) Tagen erreicht; eine CR wurde 61% der Patienten nach median 79 (26-856) Tagen erreicht. Die Mortalität betrug 33%.

Eine FVIII:C Aktivität von  $< 1\%$  bei Diagnosestellung erwies sich als signifikanter, unabhängiger Prädiktor der Zeit bis PR (Ereignisrate 0,52 [95% Konfidenzintervall 0,33-0,81],  $p < 0,01$ ) bzw. CR (Ereignisrate 0,49 [0,29-0,85],  $p < 0,05$ ). Ihr Einfluss ist in Abb. 3 grafisch dargestellt. Ein FVIII:C  $< 1\%$  bei Diagnosestellung war auch ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Versterben an der Erkrankung (Ereignisrate 2,40 [1,10-5,22],  $p < 0,05$ ). Prädiktoren einer erhöhten Mortalität waren ebenfalls das Vorliegen einer malignen Erkrankung (2,91 [1,12-7,52],  $p < 0,05$ ) und ein schlechter Allgemeinzustand (WHO-PS  $> 2$ , 3,38 [1,55-7,37],  $p < 0,01$ ). Diese Faktoren waren allerdings nicht mit dem Erreichen von PR und CR assoziiert. Alter und Grunderkrankung hatten keinen signifikanten Einfluss.

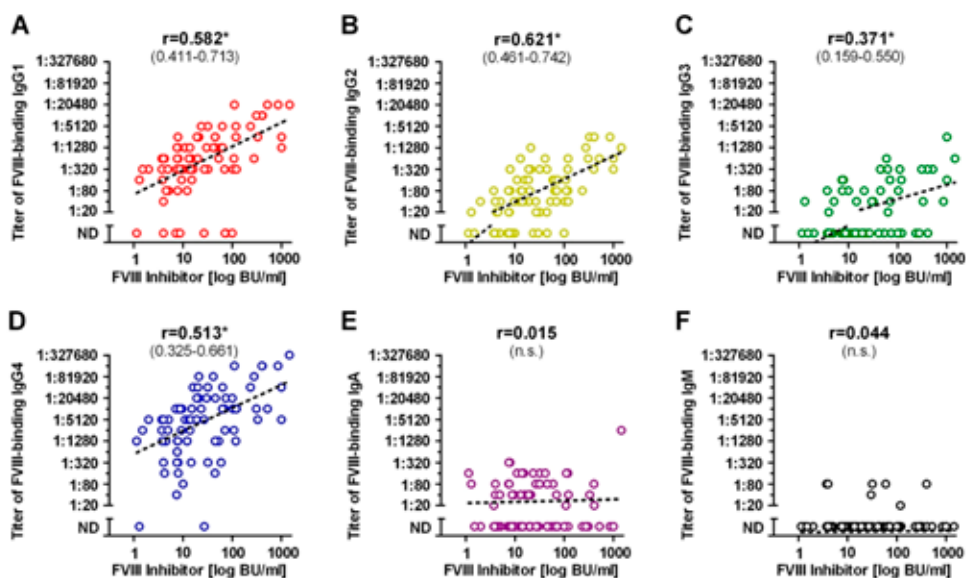


**Abb. 3:** Zeit bis zum Erreichen einer (A) partiellen Remission (PR) oder (B) kompletten Remission (CR) in Abhängigkeit von der residualen FVIII:C Aktivität bei Erstdiagnose der erworbenen Hämophilie [1].

Überraschend spielte die Höhe des Anti-FVIII-Autoantikörpers, gemessen als Inhibitor im funktionellen Bethesda-Test, keine entscheidende Rolle für das Erreichen der Remission oder das Überleben. Hintergrund ist wahrscheinlich die schlechte Standardisierung dieses komplexen Tests. In der primären Analyse wurden protokollgemäß die Daten aus den lokalen Laboratorien der Studienzentren verwendet. Wir haben die Messung im MHH-Labor wiederholt und fanden mit diesen Daten einen signifikanten Einfluss des Inhibitor-Titers auf das Erreichen der PR [4]. In diesem Satellitenprojekt

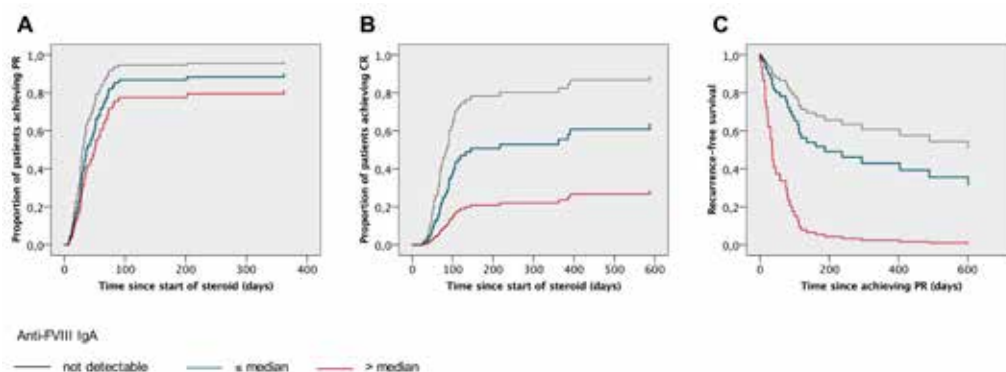
der Studie konnten wir auch etablieren, dass die Bestimmung der Anti-FVIII-Autoantikörper im immunologischen Test (ELISA) sehr präzise ist und besser mit der Prognose korreliert als der im Lokallabor gemessene Bethesda-Inhibortiter [4].

In einer weiteren Posthoc-Analyse haben wir die Autoantikörper gegen Faktor VIII genauer untersucht [5]. Es zeigt sich, dass diese - wie schon früher berichtet - häufig der Immunglobulin-Subklasse IgG4 angehören. Die Konzentration dieser Antikörper korreliert mit dem Bethesda-Inhibitor-Titer. Einige Patienten haben jedoch auch Anti-FVIII-Autoantikörper anderer Immunglobulin-Klassen. Anti-FVIII Autoantikörper der Klasse IgA korrelieren interessanterweise nicht mit dem Bethesda-Inhibitor (Abb. 4). Sie könnten deshalb zusätzlich zum Bethesda-Inhibitor prognostische Informationen liefern.



**Abb. 4:** Idiotypen und Subklassen von Anti-FVIII-Autoantikörpern bei erworbener Hämophilie. Alle Patienten sind für mindestens eine Klasse bzw. Subklasse positiv. Über den Grafiken ist der Korrelationskoeffizient r mit seinem 95% Konfidenzintervall angegeben [5].

Wir haben im Folgenden untersucht, ob das Vorhandensein von Autoantikörpern der Klasse IgA mit klinischen Endpunkten assoziiert ist. In der multivariaten Analyse hatten diese Antikörper keinen Einfluss auf das Erreichen der PR, wohl aber großen Einfluss auf das Erreichen der CR. Dies konnte dadurch erklärt werden, dass Patienten mit einer hohen Konzentration von IgA-Antikörpern gegen FVIII wesentlich häufiger Rezidive erlitten als Patienten mit niedrigen oder nicht nachweisbaren IgA-Antikörpern.



**Abb. 5:** (A) Partielle Remission (PR), (B) komplette Remission (CR) und (C) rezidivfreies Überleben nach Erreichen der PR in Abhängigkeit des Nachweises von IgA-Autoantikörpern gegen Faktor VIII [5].

Zusammenfassend haben wir in dieser Studie Prädiktoren für das Erreichen einer PR (FVIII:C bei Diagnosestellung), CR (FVIII:C, Anti-FVIII IgA), Rezidiv (Anti-FVIII IgA) und Überleben (FVIII:C, Malignom, Allgemeinzustand bei Diagnosestellung) etabliert. Wesentlich waren das prospektive Design und die Vereinheitlichung des immunsuppressiven Therapieprotokolls, um Verzerrungen in der Analyse prognostischer Faktoren zu reduzieren. Künftige Therapieempfehlungen und weitere Studien können auf diesen Ergebnissen aufbauen, indem die Intensität der immunsuppressiven Therapie nach Risikofaktoren stratifiziert wird.

Referenzen:

1. Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kuhne A, Gottstein S, Geisen U, Schenk J, Scholz U, Schilling K, Neumeister P, Miesbach W, Manner D, Greil R, von Auer C, Krause M, Leimkuhler K, Kalus U, Blumtritt JM, 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: 1091-1097.
2. Tiede A, Huth-Kuhne A, Oldenburg J, Grossmann R, Geisen U, Krause M, Brand B, Alberio L, Klamroth R, Spannagl M, Knobl P. Immunosuppressive treatment for acquired haemophilia: current practice and future directions in Germany, Austria and Switzerland. *Ann Hematol*. 2009; 88: 365-370.
3. Tiede A, Scharf RE, Döbelstein C, Werwitzke S. Management of acquired haemophilia A. *Hämostaseologie*. 2015; 35: 311-318.
4. Werwitzke S, Geisen U, Nowak-Göttl U, Eichler H, Stephan B, Scholz U, Holstein K, Klamroth R, Knoebl P, Huth-Kühne A, Bomke B, Tiede A. Diagnostic and prognostic value of factor VIII binding antibodies in acquired hemophilia A: data from the GTH-AH 01/2010 study. *J Thromb Haemost*. 2016; in press.
5. Tiede A, Hofbauer CJ, Werwitzke S, Knöbl P, Gottstein S, Scharf RE, Heinz J, Gross J, Holstein K, Döbelstein C, Scheiflinger F, Koch A, Reipert BM. Anti-Factor VIII IgA as a potential marker of poor prognosis in acquired hemophilia A: results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2016; prepublished online, doi: blood-2015-09-672774.

■ Projektleitung: Tiede, Andreas (Prof. Dr.); Förderung: Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, Novo Nordisc, Baxalta

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

**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 (Prof. Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Novartis

**Phase I/II study on cytarabine and idarubicine combined with escalating doses of clofarabine as induction therapy in patients with acute myeloid leukemia and high risk for induction failure (CIARA) - AMLSG 17-10**

■ Projektleitung: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (Prof. Dr.), Thol, Felicitas (PD Dr.); Förderung: Genzyme

**Modulation of the myeloid differentiation block in acute myeloid leukemia**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**Entwicklung eines funktionellen humanen MDS Modells**

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

**Zentrale Biobank und molekulare Charakterisierung von MDS-Proben**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. 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 (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sauer, Martin (Prof. Dr.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, MHH; Schambach, Axel (Prof. Dr.), Experimentelle Hämatologie, MHH; Förderung: IFB-Tx/BMBF

**Evaluation neuer Mutationen als Marker für minimale Resterkrankung in Patienten mit akuter myeloischer Leukämie**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. 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: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: IFB-Tx/BMBF

**Functional characterization and small molecule targeting of mutant IDH1 in acute myeloid leukemia**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

**Personalized nanomedicines for leukemia patients**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: European Research Council

**Klinische und prognostische Bedeutung von Mutationen in Casein-Kinase 1A1 für Patienten mit MDS und Deletion 5q**

■ Projektleitung: Thol, Felicitas (PD Dr.), Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: Dieter Schlag Stiftung

**Heisenberg Professur für Molekulare Therapien in der Hämatologie**

■ Projektleitung: Heuser, Michael (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**Identifizierung von onkogen- und miRNA-regulierten Programmen in myeloischen Zellen**

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**miRNA in myelopoiesis**

■ Projektleitung: Eder, Matthias (Prof. Dr.), Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.); Förderung: REBIRTH

**Identifizierung und funktionelle Analyse von miR-125b regulierten Zielgenen in myeloischen Zellen**

■ Projektleitung: Scherr, Michaela (Prof. Dr. phil. nat.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung

**Immune regenerative therapies applied - Unit 6.4**

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG/REBIRTH

**Lentiviral vector-programmed dendritic cells for enhancement of expansion and engraftment of antigen-reactive T cells (A6)**

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Virologie, MHH; Förderung: DFG/SFB738

**Initiation of international collaboration between the Hannover Medical School and Baylor College of Medicine Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.)**

■ Projektleitung: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Brenner, Malcolm (Prof. Dr.), Baylor College of Medicine, Houston, USA; Förderung: DFG (STR 472/7-1)

**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 (Prof. Dr. rer. nat.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Institut für Zell- und Molekularpathologie; Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Toxikologie; Förderung: DFG

**Identifizierung FLT3-ITD kooperierender Onkogene in der akuten myeloischen Leukämie**

■ Projektleitung: Li, Zhixiong (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

**Prevention of acute Graft-versus-Host Disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by molecular targeting of anti-apoptotic proteins in activated donor T cells**

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr.), Eder, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG (SFB 738 TP A8)

**Untersuchungen zur adoptiven T-Zell-Therapie mittels CMV-spezifischer gamma delta T-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr.); Kooperationspartner: Prinz, Immo (Prof. Dr.), Institut für Immunologie, MHH; Förderung: DFG (SFB900 TP B8)

**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

**Humoral, cellular and miRNA determinants of the clinical outcome after HLA-matched allogeneic stem cell transplantation (ISI-1)**

■ Projektleitung: Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.); Hambach, Lothar (PD Dr.); Förderung: BMBF/IFB-Tx II

**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: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

**Monitoring CMV reactivation and use of cellular therapy products (specific T-cells) for CMV infection post HSCT**

■ Projektleitung: Mischak-Weissing, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dickinson, Anne M (Prof. Dr.), University of Newcastle, et al.; Förderung: Celleurope (ITN)

**Evaluation von Biomarkern der chronischen Graft-versus-Host (cGvHD) Erkrankung**

■ Projektleitung: Mischak-Weissing, Eva (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wolff, Daniel (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Regensburg; Förderung: Deutsche José Carreras-Leukämie-Stiftung

**Development of novel cellular intervention strategies in allogeneic stem cell transplantation based on the isolation and manipulation of donor regulatory T cells**

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: IFB-Tx (BMBF)

**Granzyme molecules in Tregs as immune regulatory target following stem cell transplantation**

■ Projektleitung: Franzke, Anke (Prof. Dr.); Förderung: José Carreras Leukämie-Stiftung

**Molekulargenetische Untersuchung des c-MET Proto-Onkogens bei Nierenkarzinomen**

■ Projektleitung: Ivanyi, Philipp (Dr.); Kooperationspartner: Hussein, Kais (PD Dr.), Institut für Pathologie, MHH; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

**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: Novartis/GSK

**Cardiovascular disease after transplantation - causes and prevention**

■ Projektleitung: Beutel, Gernot (Dr.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr.), Päd. Nierenerkrankungen, MHH; Schmidt, Bernhard, Klinik für Nephrologie, MHH; Förderung: IFB-Tx/BMBF

**Intensivmedizinische Versorgung hämatologischer und onkologischer Patienten**

■ Projektleitung: Beutel, Gernot (Dr.); Förderung: Junge Akademie MHH, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (Arbeitskreis Intensivmedizin der DGHO), Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin (Sektion hämatologische und onkologische Intensivmedizin der DGIIN), Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients, iCHOP-Initiative

**International Cooperation within the Severe Chronic Neutropenia International Registry**

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.); Förderung: National Institute of Health (NIH), USA

**Deutsches Netzwerk und Beratungszentrum für Patienten mit dem Risiko für sekundäre Leukämien bei schweren angeborenen Neutropenien**

■ Projektleitung: Zeidler, Cornelia (Dr.); Förderung: José Carreras Stiftung für Leukämieforschung

**Originalpublikationen**

Abbas M, Dämmrich ME, Braubach P, Kramer MW, Grünwald V, Merseburger AS, Herrmann TR, Becker JU, Kreipe HH. Role of immunohistochemistry and fluorescence in-situ hybridization (FISH) in the diagnosis of spindle and round cell tumors of the kidney. *J Egypt Natl Canc Inst* 2015;27(3):173-178

Ahrens HE, Petersen B, Herrmann D, Lucas-Hahn A, Hassel P, Ziegler M, Kues WA, Baulain U, Baars W, Schwinger R, Denner J, Rataj D, Werwitzke S, Tiede A, Bongoni AK, Garimella PS, Despont A, Rieben R, Niemann H. siRNA mediated knockdown of tissue factor expression in pigs for xenotransplantation. *Am J Transplant* 2015;15(5):1407-1414

Basak GW, Wiktor-Jedrzejczak W, Labopin M, Schoemans H, Ljungman P, Kobbe G, Beguin Y, Lang P, Koenecke C, Sykora KW, Te Boome L, van Biezen A, van der Werf S, Mohty M, de Witte T, Marsh J, Dreger P, Kroger N, Duarte R, Ruutu T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in solid organ transplant recipients: a retrospective, multicenter study of the EBMT. *Am J Transplant* 2015;15(3):705-714

Becker H, Suci S, Rüter BH, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Germing U, Salihi HR, Muus P, Pflüger KH, Hagemeijer A, Schaefer HE, Fiaccadori V, Baron F, Ganser A, Aul C, de Witte T, Wijermans PW, Lübbert M. Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt) - results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSG). *Ann Hematol* 2015;94(12):2003-2013

Cahu X, Labopin M, Giebel S, Aljurf M, Kyrz-Krzemien S, Socie G, Eder M, Bonifazi F, Bunjes D, Vigouroux S, Michallet M, Stelljes M, Zuckerman T, Finke J, Passweg J, Yakoub-Agha I, Niederwieser D, Sucak G, Sengelov H, Polge E, Nagler A, Esteve J, Mohty M. Impact of conditioning with TBI in adult patients with T-cell ALL who receive a myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a report from the acute leukemia working party of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(3):351-357

Chao MM, Ebell W, Bader P, Beier R, Burkhardt B, Feuchtinger T, Handgretinger R, Hanenberg H, Koehl U, Kratz C, Kremens B, Lang P, Meisel R, Mueller I, Roessig C, Sauer M, Schlegel PG, Schulz A, Strahm B, Thol F, Sykora KW. Consensus of German transplant centers on hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia. *Klin Padiatr* 2015;227(3):157-165

Daenthanasanmak A, Salguero G, Sundarasetty BS, Waskow C, Cosgun KN, Guzman CA, Riese P, Gerasch L, Schneider A, Ingendoh A, Messerle M, Gabaev I, Woelk B, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, von Kaisenberg C, Ganser A, Stripecke R. Engineered dendritic cells from cord blood and adult blood accelerate effector T cell immune reconstitution against HCMV. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015;1:14060

Ding J, Dirks WG, Ehrentraut S, Geffers R, MacLeod RA, Nagel S, Pommerenke C, Romani J, Scherr M, Vaas LA, Zaborski M, Drexler HG, Quentmeier H. BCL6-regulated by AhR/ARNT and wild-type

MEF2B-drives expression of germinal center markers MYBL1 and LMO2. *Haematologica* 2015;100(6):801-809

Dorn DC, Dorn A. Stem cell autotomy and niche interaction in different systems. *World J Stem Cells* 2015;7(6):922-944

Fiedler W, Kayser S, Kebenko M, Janning M, Krauter J, Schittenhelm M, Götzke K, Weber D, Göhring G, Teleanu V, Thol F, Heuser M, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF. A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations. *Br J Haematol* 2015;169(5):694-700

Fioredda F, Iacobelli S, van Biezen A, Gaspar B, Ancliff P, Donadieu J, Aljurf M, Peters C, Calvillo M, Matthes-Martin S, Morreale G, van 't Veer-Tazelaar N, de Wreede L, Al Seraihy A, Yesilipek A, Fischer A, Bierings M, Ozturk G, Smith O, Veys P, Ljungman P, Peffault de Latour R, Sanchez de Toledo Codina J, Or R, Ganser A, Afanasyev B, Wynn R, Kalwak K, Marsh J, Dufour C. Severe Aplastic Anemia the Inborn Error and the Pediatric Disease Working Parties of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) and Stem Cell Transplant for Immunodeficiencies in Europe (SCETIDE). Stem cell transplantation in severe congenital neutropenia: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2015;126(16):1885-92; quiz 1970

Fox CP, Boumendil A, Schmitz N, Finel H, Luan JJ, Sucak G, Blaise D, Finke J, Pflüger KH, Veelken H, Gorin NC, Poire X, Ganser A, Dreger P, Sureda A. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for extra-nodal NK/T lymphoma in patients from the Western hemisphere: a study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3295-3300

Gentner B, Pochert N, Rouhi A, Boccalatte F, Plati T, Berg T, Sun SM, Mah SM, Mirkovic-Hösle M, Ruschmann J, Muranyi A, Leierseder S, Argiropoulos B, Starczynowski DT, Karsan A, Heuser M, Hogge D, Camargo FD, Engelhardt S, Döhner H, Buske C, Jongen-Lavrencic M, Naldini L, Humphries RK, Kuchenbauer F. MicroRNA-223 dose levels fine tune proliferation and differentiation in human cord blood progenitors and acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 2015;43(10):858-868.e7

Gratwohl A, Pflrmmann M, Zander A, Kröger N, Beelen D, Novotny J, Nerl C, Scheid C, Spiekermann K, Mayer J, Sayer HG, Falge C, Bunjes D, Döhner H, Ganser A, Schmidt-Wolf I, Schwerdtfeger R, Baurmann H, Kuse R, Schmitz N, Wehmeier A, Th Fischer J, Ho AD, Wilhelm M, Goebeler ME, Lindemann HW, Bormann M, Hertenstein B, Schlimok G, Baerlocher GM, Aul C, Pfreundschuh M, Fabian M, Staib P, Edinger M, Schatz M, Fauser A, Arnold R, Kindler T, Wulf G, Rosselet A, Hellmann A, Schäfer E, Prümmer O, Schenk M, Hasford J, Heimpel H, Hossfeld DK, Kolb HJ, Büsche G, Haferlach C, Schnittger S, Müller MC, Reiter A, Berger U, Saussele S, Hochhaus A, Hehlmann R. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. *Leukemia* 2016;30(3):562-569

- Grünwald V. T-cell checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2015;25(5):411-415
- Grünwald V, McKay RR, Krajewski KM, Kalanovic D, Lin X, Perkins JJ, Simantov R, Choueiri TK. Depth of remission is a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2015;67(5):952-958
- Hafer C, Golla P, Gericke M, Eden G, Beutel G, Schmidt JJ, Schmidt BM, De Reys S, Kielstein JT. Membrane versus centrifuge-based therapeutic plasma exchange: a randomized prospective crossover study. *Int Urol Nephrol* 2016;48(1):133-138
- Hartmann JT, Issels RD, Nicolo KS, Grünwald V, Hertenstein B, Papesch E, Krause S, Sturm I. Topotecan plus cyclophosphamide in adults with relapsed or refractory pediatric-type sarcoma: a retrospective analysis from the German Sarcoma Medical Oncology Group (AIO). *Invest New Drugs* 2015;33(5):1115-1122
- Henkenberens C, Merseburger AS, Bengel F, Derlin T, Hueper K, Grünwald V, Christiansen H. Radiotherapy for isolated lymph node metastases in patients with locally advanced prostate cancer after primary therapy. *World J Urol* 2015;DOI: 10.1007/s00345-015-1733-y
- Heuser M, Meggendorfer M, Cruz MM, Fabisch J, Klesse S, Köhler L, Göhring G, Ganster C, Shimeshan K, Gutermuth A, Cerny-Reiterer S, Krönke J, Panagiota V, Haferlach C, Koenecke C, Platzbecker U, Thiede C, Schroeder T, Kobbe G, Ehrlich S, Stamer K, Döhner K, Valent P, Schlegelberger B, Kroeger N, Ganster A, Haase D, Haferlach T, Thol F. Frequency and prognostic impact of casein kinase 1A1 mutations in MDS patients with deletion of chromosome 5q. *Leukemia* 2015;29(9):1942-1945
- Hoffmann D, Göhring G, Heuser M, Ganster A, Schambach A, Morgan MA. Letter to the Editor: Production of Mature Healthy Hematopoietic Cells from Induced Pluripotent Stem Cells Derived from an AML Diagnostic Sample Containing the t(8;21) Translocation. *Stem Cells* 2015;DOI: 10.1002/stem.2207
- Ivanyi P, Koenig J, Trummer A, Busch JF, Seidel C, Reuter CW, Ganster A, Grünwald V. Does the onset of bone metastasis in sunitinib-treated renal cell carcinoma patients impact the overall survival? *World J Urol* 2015;DOI: 10.1007/s00345-015-1707-0
- Jaekel N, Lieder K, Albrecht S, Leismann O, Hubert K, Bug G, Kröger N, Platzbecker U, Stadler M, de Haas K, Altamura S, Muckenthaler MU, Niederwieser D, Al-Ali HK. Efficacy and safety of deferasirox in non-thalassemic patients with elevated ferritin levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(1):89-95
- Jedlickova Z, Schmid C, Koenecke C, Hertenstein B, Baurmann H, Schwerdtfeger R, Tischer J, Kolb HJ, Schleuning M. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2015;DOI: 10.1038/bmt.2015.234
- John K, Rösner I, Keilholz U, Gauler T, Bantel H, Grünwald V. Baseline caspase activity predicts progression free survival of temsirolimus-treated head neck cancer patients. *Eur J Cancer* 2015;51(12):1596-1602
- Kashani E, Föhse L, Raha S, Sandrock I, Oberdörfer L, Koenecke C, Suerbaum S, Weiss S, Prinz I. A clonotypic V $\gamma$ 4J $\gamma$ 1V $\delta$ 5D $\delta$ 2J $\delta$ 1 innate  $\gamma\delta$  T-cell population restricted to the CCR6<sup>+</sup> CD27<sup>-</sup> subset. *Nat Commun*. 2015 Mar 13;6:6477. doi: 10.1038/ncomms7477. PubMed PMID: 25765849
- Kessler C, Oldenburg J, Ettingshausen CE, Tiede A, Khair K, Negrier C, Klamroth R. Spotlight on the human factor: building a foundation for the future of haemophilia A management: report from a symposium on human recombinant FVIII at the World Federation of Hemophilia World Congress, Melbourne, Australia on 12 May 2014. *Haemophilia* 2015;21 Suppl 1:1-12
- Korf-Klingebiel M, Rebell MR, Klede S, Brod T, Pich A, Polten F, Napp LC, Bauersachs J, Ganster A, Brinkmann E, Reimann I, Kempf T, Niessen HW, Mizrahi J, Schönfeld HJ, Iglesias A, Bobadilla M, Wang Y, Wollert KC. Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction. *Nat Med* 2015;21(2):140-149
- Lachmann N, Czarnecki K, Brenning S, Phaltane R, Heise M, Heinz N, Kempf H, Dilloo D, Kaever V, Schambach A, Heuser M, Moritz T. Deoxycytidine-kinase knockdown as a novel myeloprotective strategy in the context of fludarabine, cytarabine or cladribine therapy. *Leukemia* 2015;29(11):2266-2269
- Lübbert M, Suci S, Hagemeyer A, Rüter B, Platzbecker U, Giagounidis A, Selleslag D, Labar B, Gerhing U, Salih HR, Muus P, Pflüger KH, Schaefer HE, Bogatyreva L, Aul C, de Witte T, Ganster A, Becker H, Huls G, van der Helm L, Vellenga E, Baron F, Marie JP, Wijermans PW, EORTC Leukemia Group and the German MDS Study Group. Decitabine improves progression-free survival in older high-risk MDS patients with multiple autosomal monosomies: results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group. *Ann Hematol* 2016;95(2):191-199
- Lucena-Araujo AR, Kim HT, Thome C, Jacomo RH, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, Pagnano K, Gloria AB, Chauffaille Mde L, Athayde M, Chiattonne CS, Mito I, Bendlin R, Souza C, Bortolheiro C, Coelho-Silva JL, Schrier SL, Tallman MS, Grimwade D, Ganster A, Berliner N, Ribeiro RC, Lo-Coco F, Löwenberg B, Sanz MA, Rego EM. High DeltaNp73/TAp73 ratio is associated with poor prognosis in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2015;126(20):2302-2306
- Madan V, Kanojia D, Li J, Okamoto R, Sato-Otsubo A, Kohlmann A, Sanada M, Grossmann V, Sundaresan J, Shiraiishi Y, Miyano S, Thol F, Ganster A, Yang H, Haferlach T, Ogawa S, Koeffler HP. Aberrant splicing of U12-type introns is the hallmark of ZRSR2 mutant myelodysplastic syndrome. *Nat Commun* 2015;6:6042
- Manukjan G, Ripperger T, Santer L, von Neuhoff N, Ganster A, Schambach A, Schlegelberger B, Steinemann D. Expression of the ETS transcription factor GABPalphais positively correlated to the BCR-ABL1/ABL1 ratio in CML patients and affects imatinib sensitivity in vitro. *Exp Hematol* 2015;43(10):880-890
- Miller K, Bergmann L, Doehn C, Grünwald V, Gschwend J, Kuczyk M. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. *Aktuelle Urol* 2015;46(2):151-157

- Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Herzig JK, Aulitzky T, Bullinger L, Späth D, Teleanu V, Kündgen A, Köhne CH, Brossart P, Held G, Horst HA, Ringhoffer M, Götze K, Nachbaur D, Kindler T, Heuser M, Thol F, Ganser A, Döhner H, Döhner K. ASXL1 mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: a study by the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Haematologica* 2015;100(3):324-330
- Potthoff A, Attia D, Pischke S, Mederacke I, Beutel G, Rifai K, Deterding K, Heiringhoff K, Klempnauer J, Strassburg CP, Manns MP, Bahr MJ. Long-term outcome of liver transplant patients with Budd-Chiari syndrome secondary to myeloproliferative neoplasms. *Liver Int* 2015;35(8):2042-2049
- Ramackers W, Klose J, Tiede A, Werwitzke S, Rataj D, Friedrich L, Johanning K, Vondran FW, Bergmann S, Schuettler W, Bockmeyer CL, Becker JU, Klempnauer J, Winkler M. Effect of TNF-alpha blockade on coagulopathy and endothelial cell activation in xenoperfused porcine kidneys. *Xenotransplantation* 2015;22(4):284-294
- Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H, Lancet JE, Craig MD, Vey N, Strickland SA, Schiller GJ, Jabbour E, Erba HP, Pignaux A, Horst HA, Recher C, Klimek VM, Cortes J, Roboz GJ, Odenike O, Thomas X, Havelange V, Maertens J, Derigs HG, Heuser M, Damon L, Powell BL, Gaidano G, Carella AM, Wei A, Hogge D, Craig AR, Fox JA, Ward R, Smith JA, Acton G, Mehta C, Stuart RK, Kantarjian HM. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): a randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1025-1036
- Rini BI, Melichar B, Fishman MN, Oya M, Pithavala YK, Chen Y, Bair AH, Grünwald V. Axitinib dose titration: analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomized phase II study in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26(7):1372-1377
- Rothermundt C, Bailey A, Cerbone L, Eisen T, Escudier B, Gillissen S, Grünwald V, Larkin J, McDermott D, Oldenburg J, Porta C, Rini B, Schmidinger M, Sternberg C, Putora PM. Algorithms in the First-Line Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma-Analysis Using Diagnostic Nodes. *Oncologist* 2015;20(9):1028-1035
- Sanz MA, Montesinos P, Kim HT, Ruiz-Arguelles GJ, Undurraga MS, Uriarte MR, Martínez L, Jacomo RH, Gutierrez-Aguirre H, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, Pagnano K, Fagundes EM, Vellenga E, Holowiecka A, Gonzalez-Huerta AJ, Fernandez P, De la Serna J, Brunet S, De Lisa E, Gonzalez-Campos J, Ribera JM, Krsnik I, Ganser A, Berliner N, Ribeiro RC, Lo-Coco F, Lowenberg B, Rego EM, IC-APL and PETHEMA and HOVON Groups. All-trans retinoic acid with daunorubicin or idarubicin for risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukaemia: a matched-pair analysis of the PETHEMA LPA-2005 and IC-APL studies. *Ann Hematol* 2015;94(8):1347-1356
- Savani BN, Labopin M, Blaise D, Niederwieser D, Ciceri F, Ganser A, Arnold R, Afanasyev B, Vigouroux S, Milpied N, Hallek M, Cornelissen JJ, Schwerdtfeger R, Polge E, Baron F, Esteve J, Gorin NC, Schmid C, Giebel S, Mohty M, Nagler A. Peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow after reduced intensity conditioning regimens for acute leukemia - A report from the ALWP of the EBMT. *Haematologica* 2016;101(2):256-262
- Schreder A, Moschovakis GL, Halle S, Schluë J, Lee CW, Schippers A, David S, Bernhardt G, Ganser A, Pabst O, Förster R, Koenecke C. Differential Effects of Gut-Homing Molecules CC Chemokine Receptor 9 and Integrin-beta7 during Acute Graft-versus-Host Disease of the Liver. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2069-2078
- Schuler E, Giagounidis A, Haase D, Shirneshan K, Büsche G, Platzbecker U, Nolte F, Götze K, Schlenk RF, Ganser A, Letsch A, Braulke F, Lübbert M, Bug G, Schaffhausen P, Bacher U, Gattermann N, Wulfert M, Haas R, Germing U. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia* 2015;DOI: 10.1038/leu.2015.340
- Sommer W, Knöfel AK, Madrahimov N, Avsar M, Jonigk D, Salman J, Dreckmann K, Jansson K, Salguero G, Maus UA, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Allogeneic CD4+CD25high T cells regulate obliterative bronchiolitis of heterotopic bronchus allografts in both porcized and humanized mouse models. *Transplantation* 2015;99(3):482-491
- Sommer W, Marsch G, Kaufeld T, Rontgen P, Beutel G, Tongers J, Warnecke G, Tudorache I, Schieffer B, Haverich A, Kühn C. Cardiac Awake Extracorporeal Life Support-Bridge to Decision? *Artif Organs* 2015;39(5):400-408
- Sundarasetty BS, Chan L, Darling D, Giunti G, Farzaneh F, Schenk F, Naundorf S, Kuehlcke K, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Hoon DS, Gerasch L, Figueiredo C, Koehl U, Blasczyk R, Gutzmer R, Striepecke R. Lentivirus-induced 'Smart' dendritic cells: Pharmacodynamics and GMP-compliant production for immunotherapy against TRP2-positive melanoma. *Gene Ther* 2015;22(9):707-720
- Stahlhut M, Schwarzer A, Eder M, Yang M, Li Z, Morgan M, Schambach A, Kustikova OS. Lentiviral vector system for coordinated constitutive and drug controlled tetracycline-regulated gene co-expression. *Biomaterials*. 2015 Sep;63:189-201. Epub 2015 Jun 16.
- Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L, Piciocchi A, Finke J, Beelen D, Bornhäuser M, Cornelissen J, Volin L, Muftic G, Chalandon Y, Ganser A, Bruno B, Niederwieser D, Kobbe G, Schwerdtfeger R, de Witte T, Robin M, Kröger N; Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2015 Jul 26. doi:10.1111/bjh.13576. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26212516.
- Tiede A, Oldenburg J, Lissitchkov T, Knaub S, Bichler J, Manco-Johnson MJ. Prophylaxis vs. on-demand treatment with Nuwiq (Human-cl rhFVIII) in adults with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2015;DOI: 10.1111/hae.12859
- van der Torren CR, van Hensbergen Y, Luther S, Aghai Z, Rychnavska ZS, Slot M, Scherjon S, Kröger N, Ganser A, Weissinger EM, Goulimy E, Hambach L. Possible role of minor h antigens in the persistence of donor chimerism after stem cell transplantation; relevance for sustained leukemia remission. *PLoS One* 2015;10(3):e0119595

Velaga S, Ukena SN, Dringenberg U, Alter C, Pardo J, Kershaw O, Franzke A. Granzyme A Is Required for Regulatory T-Cell Mediated Prevention of Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *PLoS One* 2015;10(4):e0124927

Venturini L, Stadler M, Manukjan G, Scherr M, Schlegelberger B, Steinemann D, Ganser A. The Stem Cell Zinc Finger 1 (SZF1)/ZNF589 Protein has a human-specific evolutionary nucleotide DNA change and acts as a regulator of cell viability in the hematopoietic system. *Exp Hematol*. 2015 Dec 28. In press.

Weissinger EM, Borchers S, Silvani A, Provasi E, Radrizzani M, Beckmann IK, Benati C, Schmidtke J, Kuehnau W, Schweier P, Luther S, Fernandez-Munoz I, Beutel G, Ciceri F, Bonini C, Ganser A, Hertenstein B, Stadler M. Long term follow up of patients after allogeneic stem cell transplantation and transfusion of HSV-TK transduced T-cells. *Front Pharmacol* 2015;6:76

Wellbrock J, Latuske E, Köhler J, Wagner K, Stamm H, Vettorazzi E, Vohwinkel G, Klokow M, Uibelesen R, Ehm P, Riecken K, Loges S, Thol F, Schubert C, Amling M, Jücker M, Bokemeyer C, Heuser M, Krauter J, Fiedler W. Expression of Hedgehog Pathway Mediator GLI Represents a Negative Prognostic Marker in Human Acute Myeloid Leukemia and Its Inhibition Exerts Antileukemic Effects. *Clin Cancer Res* 2015;21(10):2388-2398

Werwitzke S, Vollack N, von Hornung M, Kalippke K, Kutzschbach J, Trummer A, Ganser A, Tiede A. Deletion or inhibition of Fc gamma receptor 2B (CD32) prevents FVIII-specific activation of memory B cells in vitro. *Thromb Haemost* 2015;114(6):1127-1135

## Übersichtsarbeiten

Di Minno G, Perno CF, Tiede A, Navarro D, Canaro M, Güertler L, Ironside JW. Current concepts in the prevention of pathogen transmission via blood/plasma-derived products for bleeding disorders. *Blood Rev* 2016;30(1):35-48

Heuser M, Araujo Cruz MM, Goparaju R, Chaturvedi A. Enigmas of IDH mutations in hematology/oncology. *Exp Hematol* 2015;43(8):685-697

Ivanyi P, Grünwald V. Die Systemische Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms - Zurück in die Zukunft? *Aktuelle Urol* 2015;46(6):467-472

Schmidt JJ, Beutel G, Kielstein JT. Diagnostik und Pathophysiologie der akuten Nierenschädigung / des akuten Nierenversagens - Prävention möglich? *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(4):245-249

Thol F, Heuser M, Ganser A. Myelodysplastische Syndrome. *Internist (Berl)* 2015;56(4):364-373

Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126(3):319-327

Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 1:S176-9

Tiede A, Amano K, Ma A, Arkhammar P, El Fegoun SB, Rosholm A, Seremetis S, Baudo F. The use of recombinant activated factor VII in patients with acquired haemophilia. *Blood Rev* 2015;29 Suppl 1:S19-25

Tiede A, Klamroth R, Oldenburg J. Turoctocog alfa (recombinant factor VIII). Manufacturing, characteristics and clinical trial results. *Hamostaseologie* 2015;35(4):364-371

Tiede A, Scharf RE, Döbelstein C, Werwitzke S. Management of acquired haemophilia A. *Hamostaseologie* 2015;35(4):311-318

## Abstracts

2015 wurden 75 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Barkam, Corinna (Dr. med.): Verbesserung der Sicherheit der präemptiven Therapie mit oralem Valganciclovir bei Cytomegalovirusinfektion nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation Bewertung der Effektivität und Sicherheit der präemptiven Therapien von 1996-2006 der Medizinischen Hochschule Hannover.

Human, Christin Elisa (Dr. rer. nat.): Biomarker in Urin und Blutplasma zur Früherkennung und Diagnose von Graft-versus-Host Disease (GvHD) in der Stammzelltransplantation.

Jakobi-Tilk, Margot (Dr. med.): Komplexe Veränderungen der Hämostase in der normalen, unkomplizierten Schwangerschaft Evaluierung der Thrombinbildung und neuerer hämostaseologischer Parameter.

Jyotsana, Nidhi (PhD): Genetic and nano-therapeutic interventions to understand and target myeloid leukemia.

Kamal, Haytham (Dr. med.): Improving safety of preemptive therapy with oral valganciclovir for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Klimiankou, Maksim (PhD M.Sc. Biology): Novel defects in G-CSFR and its downstream signalling in CN patients.

Samareh Abolhasani, Bardia (PhD M.Sc. Microbiology): NAMPT-dependent cytokine-triggered mechanisms of myelopoiesis.

Siebek, Antje (Dr. med.): Expression von mRNA verschiedener Proteasen und Rezeptoren aus Neuroblastom- und Hepatoblastomzellen und deren Bedeutung für die Pathogenese thromboembolischer Komplikationen im Kindesalter.

Struckmeyer, Jan Philipp (Dr. med. dent.): Korrelationen zwischen F-XIII-Mangel und klinisch manifesten Blutungen, dem Auftreten von akuten oder chronischen Wundheilungsstörungen und Erfolg der Therapien.

## Stipendien

Mandhanja, Madhvi: HBRS Fellowship 2015 - 2017 from Hannover Medical School.

Queiros, Debora: DAAD/REBIRTH Ph.D-Stipendium.

Schreder, Alina (Dr.): Lack of Donor-Derived IL-17A and IL-17F Accelerates Graft-versus-Host Disease by Alteration of Recipient's Intestinal Barrier.

Theobald, Sebastian: REBIRTH Ph.D-Stipendium.

### Wissenschaftspreise

Araujo-Cruz, Michelle: GSK Travel Grant for Keystone Conference in Colorado, USA.

Beutel, Gernot (Dr.), Lück, Catherine (Dr.): Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin: Wohlfarth P, Beutel G, Lebiedz P, Stemmler HJ, Tischler J, Liebrechts T, Lück C, Hermann A, Rabitsch W, Sperr WR, Staudinger T, Schellongowski P. Venö-venöse ECMO bei Patienten mit ARDS nach allogener Stammzelltransplantation. DGIIN 2015, June 17. - 19. Köln, Germany.

Jyotsana, Nidhi (Dr.): ASH abstract achievement award (American Society of Hematology).

Schreder, Alina (Dr.): Ernest McCulloch and James Till Award for best basic science article by a young investigator.

### Auszeichnungen

Heuser, Michael (Prof. Dr.): Heisenberg-Professur zum Thema Molekulare Therapien in der Hämatologie.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ganser, Arnold (Univ.-Prof. Dr.): Mitglied des Vorstands des Zentrums Innere Medizin 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 Education Committee der European Association of Haematology. 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 (International Journal of Hematology, World Journal of Hematology, BioDrugs, Stem Cell Research and Therapy). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Organisationen: DFG, BMBF, Deutsche Krebshilfe, Sanderstiftung, Fresenius-Stiftung, Carreras-Stiftung, Leukemia & Lymphoma Research UK, und GFI. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Journal of Clinical Oncology, Lancet Haematology, Lancet Oncology, u.a.

Beutel, Gernot (Dr.): Gründungsmitglied und Sektionsvorsitz der Sektion Hämato-Onkologische Intensivmedizin der DGIIN, Gründungsmitglied des Arbeitskreises Hämato-Onkologische Intensivmedizin der DGHO, Gründung der deutsch-österreichischen Initiative "Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients, iCHOP", Internationale Kooperation mit der französisch-belgischen Arbeitsgruppe "Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologie" für kritisch kranke Krebspatienten.

Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology, Critical Care, European Respiratory Journal, Nephrology Dilaysis Transplantation.

Eder, Matthias (Prof. Dr.): Mitglied der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG, Wellcome Trust, FWF START Programm (Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Österreich). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Journal of Clinical Investigation, Blood, Leukemia, Cancerogenesis, Leukemia & Lymphoma.

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, Beirat der DGHO (Vertreter der Arbeitsgemeinschaft der Internistischen Onkologie), Wissenschaftlicher Beirat RCC: Das Lebenshaus, Patientenorganisation, S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom - AG Leiter Systemtherapie, S3 Leitlinie Blasenkarzinom - Mitglied. Mitgliedschaften in folgenden internationalen Gesellschaften/interdisziplinären Arbeitsgruppen: Kopf-Hals-Tumor (Mitglied), Blasenkarzinom (Vertreter der AIO), Nierenzellkarzinom (Sprecher), Weichteilsarkome (Mitglied). Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO): Arbeitsgruppen: Kopf-Hals-Tumore (Sprecher), Nierenzellkarzinom (Sprecher), Weichteilsarkome (Sprecher), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC): Arbeitsgruppen: Head & Neck-Carcinomas (Mitglied), Genitourinary Cancers (Mitglied), Soft tissue and bone sarcoma (Mitglied). German interdisciplinary sarcoma group (GISG), American Association of Cancer Research (AACR) (Mitglied), Netzwerk Nierenzelltumore (Mitglied). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: BMC Cancer, Annals of Oncology, CGUC, Future Science, Onkologie, Pharmacogenomics, Target Oncology.

Hambach, Lothar (PD Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für den EBMT-Kongress.

Heuser, Michael (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Leukaemia and Lymphoma Research, UK, Wellcome Trust UK, Deutsche Forschungsgemeinschaft, KiKa Netherlands. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Cancer Cell, Blood, Leukemia, Annals of Hematology, BBA Gen, Plos One, American Journal of Hematology, Leukemia Research.

Könecke, Christian (PD Dr.): Aktives Mitglied der "Chronic Malignancies Working Party", Deutsche Arbeitsgemeinschaft Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V. (DAG-KBT). Gutachterliche Tätigkeiten für internationale Fachzeitschriften: Haematologica, European Journal of Immunology, Bone Marrow Transplantation, Annals of Hematology, European Journal of Haematology, Annals of Transplantation, PLOSone, Mucosal Immunology, American Journal of Transplantation.

Li, Zhixiong (Prof. Dr.): Editorial Board von Annals of Hematology, World Journal of Hematology, Stem Cell Biology and Research, International Journal of Hematology Research, Austin Oncology Case Reports. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften:

Leukemia, Annals of Hematology, World Journal of Hematology, Journal of Stem Cell Biology Research. Gutachter für Verleihung eines Forschungspreises der Chinesischen Regierung (Vertretung durch die Chinesische Botschaft in Berlin).

Lück, Catherine (Dr.): Mitglied des Arbeitskreises Hämato-Onkologische Intensivmedizin der DGHO, Mitarbeit in der deutsch-österreichischen Initiative "Intensive Care in Hematologic and Oncologic Patients, iCHOP".

Mischak-Weissinger (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Proteomics, European Journal of Haematology.

Scherr, Michaela (Prof. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: DFG. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Leukemia.

Stadler, Michael (Dr. Dr.): Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Annals of Hematology.

Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: As Committee Member: American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT, USA): Scientific Committee Member for "Immune responses to Gene and Cell Therapy", Scientific Committee Member "International Committee", Reviewer for Scientific Committee "Immune Responses". Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Förderinstitutionen: Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD), Germany; Concern Foundation, USA. Fonds Wetenschappelijk Onderzoek (FWO), Belgium; Fund for Scientific Research, Belgium, Margarete von Wrangell-Habilitationsprogramm für Frauen, Germany. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Human Gene Therapy Methods, Human Gene Therapy Clinical Development, Annals of Hematology,

Gene Therapy, Human Gene Therapy, Leukemia, Molecular Therapy Methods and Clinical Development, Molecular Therapy.

Thol, Felicitas (PD Dr.): Mitglied des „Committee for Education“ der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH). Mitglied der „Alpha Omega Alpha“ (American Medical Honor Society). Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Haematologica, Biology and Bone Marrow Transplant, Genes, Chromosomes and Cancer, Annals of Hematology and others.

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 Hä-mophiliegesellschaft, Associate Editor der Zeitschriften Thrombosis and Haemostasis, Annals of Hematology und Hämostaseologie. Gutachterliche Tätigkeiten für folgende Fachzeitschriften: Blood, Haemophilia, Annals of Hematology, Journal of Thrombosis and Haemostasis.

### Patente

Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Salguero, Gustavo (Dr. rer. nat.), Daenthananmak, Anusara (Dr. rer. nat.): Induced dendritic cells and uses thereof" (PCT/EP2013/052485). Priority date 07 February 2013; International Filing Date 24 January 2014; Published August 14 2014. Since 2015 in national phases in USA, Japan, China and Canada.

Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Theobald, Sebastian: Lentiviral vectors pseudotyped with gB as functional vaccines (Erfindungsmeldung 04.08.2015).

## Institut Experimentelle Hämatologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Axel Schambach

Tel.: 0511/532-5170 • E-Mail: schambach.axel@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/exphaema.html](http://www.mh-hannover.de/exphaema.html)

■ Keywords: Gentherapie, Blutbildung, Stammzellen, Leukämiebiologie, Signaltransduktion, Zelltherapie, Stammzellexpansion, Reprogrammierung

### Forschungsprofil

Das Institut für Experimentelle Hämatologie wurde im April 2006 als Forschungseinrichtung in Ergänzung zu den klinisch-hämatologischen Abteilungen der MHH gegründet. Unsere Institut widmet sich der Entwicklung innovativer zell- und gentherapeutischer Ansätze bei erbten und erworbenen genetisch-bedingten Erkrankungen, der detaillierten Analyse der Wechselwirkung zwischen Genfähen (Vektoren) und ihren Zielzellen, der Stammzellbiologie und -reprogrammierung sowie der Analyse ausgewählter Mechanismen der Leukämogenese. Die Entwicklung neuartiger Ansätze zum therapeutischen Zell- und Gentergeting sind als weitere Forschungsfelder in den letzten Jahren hinzugekommen. Sie ermöglichen die Entwicklung von Vektoren, die einen deutlich effizienteren und zielzellelektiven Gentransfer ex vivo und in vivo vermitteln (Zelltargeting) sowie den gerichteten Einbau der therapeutischen Nukleinsäure an einen Ort der Wahl (Gentergeting). Sowohl die von unserem Institut entwickelten Vektoren als auch die experimentellen Verfahren zur Analyse und Verbesserung der Vektorsicherheit werden sowohl an der MHH als auch in Kooperation mit nationalen und internationalen Partners außerhalb der MHH genutzt und finden schon in klinischen Genterapiestudien Verwendung. In 2015 hat Frau Prof. Dr. Hildegard Büning (vormals Universität zu Köln) als neu berufene Professorin für die Themen Infektionsbiologie und Gentransfer die Abteilung verstärkt. Durch sie wurde zudem das Repertoire an Gentransfersystemen, die unser Institut entwickelt und innerhalb von Kooperationen bereitstellt, um die AAV-Vektor-Plattform erweitert. Weitere Arbeitsgruppenleiter sind Dr. Johann Meyer (Signalbiologie; Kontrolle des Zellschicksals über künstliche Rezeptoren), Dr. Michael Morgan (Onkogenese durch Ras und verwandte Signalwege), Dr. Melanie Galla (Transiente Genvektortechnologien auf der Basis von Retroviren), Dr. Olga Kustikova (Regulierte Vektoren zur Erfassung von Transkriptionsfaktornetzwerken), Dr. Michael Rothe (Vektorsicherheit und Genotoxizität), Prof. Dr. Thomas Moritz (Gentherapie von angeborenen Erkrankungen, Differenzierung von induzierten pluripotenten Stammzellen in Blutzellen), Bernhard Schiedlmeier (Blutstammzellexpansion), Prof. Dr. Jürgen Bode (Replizierende Episomen und Rekombinase-vermittelter Kassettenaustausch) und Prof. Dr. Axel Schambach (retrovirale Vektorbiologie; Genvektorentwicklung zur Korrektur monogenetischer und erworbener Erkrankungen; Stammzellreprogrammierung).

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### Zelltargeting - Verbesserung der Effizienz und der Sicherheit gentherapeutischer Ansätze

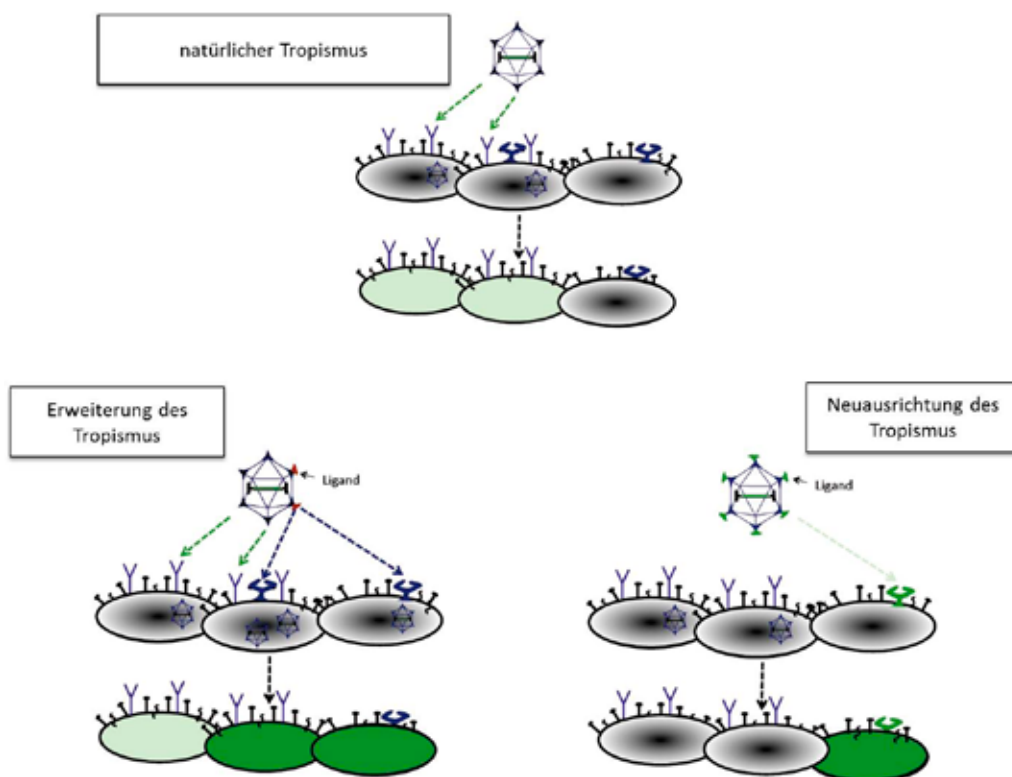
Veränderungen (Mutationen) in regulatorischen oder kodierenden Bereich des Genoms können das komplexe Zusammenspiel innerhalb einer Zelle, aber auch innerhalb eines Zellverbands, stören und dadurch Erkrankungen verursachen. Als Beispiele lassen sich die schweren kombinierten Immundefekte, die Hämophilie, die Muskeldystrophie, aber auch der weite Bereich der onkologischen Erkrankungen anführen. Das Konzept der Gentherapie beruht auf der Idee, diese nachteiligen Veränderungen durch die Einbringung von genetischer Information zu beheben oder - falls dies nicht möglich ist - die Auswirkungen der Mutationen zu lindern. Um dies zu erreichen, müssen effiziente und sichere Systeme zum Transport der genetischen Information (Genfähen = Vektoren) entwickelt werden. Basierend auf dem Ausgangsmaterial, das für ihre Entwicklung verwendet wird, werden die Transportsysteme entweder den viralen oder



den nicht-viralen Vektoren zugeordnet. Unser Institut verwendet, entwickelt und optimiert virale Vektoren, die sich - wie der Name bereits suggeriert - von Viren ableiten. Hierbei fokussieren wir uns auf retro-/lentivirale Vektoren und - seit 2015 - zudem auf Vektoren, die auf dem adeno-assoziierten Virus (AAV) beruhen. Während sich erstere von der Familie der Retroviridae herleiten, bei denen es sich um behüllte RNA-Viren handelt, zu deren Lebenszyklus die stabile Verankerung des Virusgenoms in das Wirtsgenom gehört (Integration), basieren letztere auf replikations-defizienten Parvoviren. Sie sind deutlich kleiner als Retroviren, besitzen ein einzelsträngiges DNA Genom, das in ein nicht-behülltes Proteinkapsid verpackt wird und liegen in den infizierten Zellen entweder als Episom (ringförmig geschlossene DNA) oder als integrierte Proviren vor. Eine Besonderheit der AAVs ist dabei - im Gegensatz zu den Retroviridae - die Fähigkeit zur ortsspezifischen Integration. Durch das gezielte Ersetzen der kodierenden viralen Sequenzen durch die zu transportierende Nukleinsäure (inkl. der benötigten Steuerelemente) werden aus den Viren virale Vektoren. Diese können zwar die Zellen nach denselben Mechanismen infizieren wie ihre viralen Vorfahren, sind aber nicht in der Lage, sich in der Zelle zu vermehren. Betrachtet man die derzeit zur Verfügung stehenden Vektoren, so werden AAV Vektoren als das Gentransfersystem der Wahl für die in vivo Gentherapie betrachtet, während dieser Rang im Bereich der ex vivo Gentherapie den lentiviralen Vektoren zugeschrieben wird.

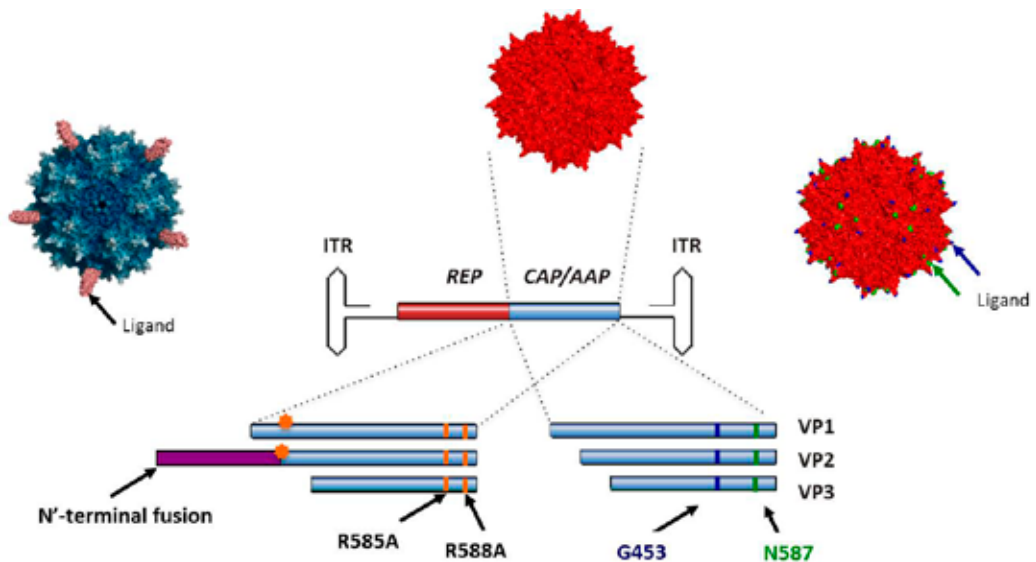
Im Laufe der Evolution haben Viren die Interaktion mit Zelltypen, die für sie erreichbar sind und die für ihre Vermehrung ein passendes intrazelluläres Milieu bereitstellen können, optimiert. Das Erkennen und die Infektion dieser Zelltypen erfolgt in einem mehrstufigen Prozess, der durch die Wechselwirkung zwischen Proteinen auf der Zelloberfläche (Rezeptoren) und Bereichen im viralen Kapsid (Rezeptorbindestelle, Ligand) oder durch virale Proteine in der Virushülle gesteuert wird. Im Falle der AAV2 Vektoren findet z.B. zunächst eine Bindung zwischen Heparansulfatproteoglykan (HSPG) auf der Zelloberfläche und dem sogenannten HSPG-Bindemotiv auf dem viralen Kapsid statt. Durch diese Wechselwirkung verändert sich geringfügig die Konformation des Kapsids. Diese Veränderung ermöglicht die Ausbildung eines weiteren Bindemotivs, das das Kapsid nun befähigt, mit den Rezeptoren in Interaktion zu treten, die die Aufnahme in die Zelle vermitteln. Neben AAV2 wurden bisher 12 weitere AAV-Serotypen beschrieben, die sich z.T. deutlich in ihrer Rezeptor-Liganden-Interaktion unterscheiden. Da die Rezeptor-Liganden-Interaktion jedoch bestimmt, welche Zellen infiziert werden können, unterscheiden sich die Serotypen z.T. deutlich in ihrem Tropismus. So stehen bereits von Natur aus eine Reihe von verschiedenen AAV Vektoren zur Verfügung, die u.a. bereits in klinischen Gentherapiestudien eingesetzt werden. Zudem stellen AAV Vektoren (AAV1 Vektoren) das Transportsystem der ersten in Europa zugelassenen Gentherapie dar (Glybera).

Einige Zelltypen, wie z.B. Endothelzellen, Keratinozyten oder Stammzellen, lassen sich jedoch mit AAV Vektoren, die ein natürlich vorkommendes Kapsid zur Zellinfektion verwenden, nicht oder nur ineffizient infizieren. Zudem ist es aus Sicherheits- und wirtschaftlichen Aspekten wünschenswert, den Gentransfer auf die eigentlichen Zielzellen der jeweiligen Anwendung zu beschränken. Um diese Ziele zu erreichen, wurde das Zelltargeting (cell surface targeting) entwickelt. Diese Technologie läßt sich auf behüllte und unbehüllte Vektoren anwenden und beruht darauf, dass der entsprechende Vektor auf einen neuen Rezeptor ausgerichtet wird, der dann anstelle der natürlichen Rezeptor-Liganden-Interaktion die Anbindung und Aufnahme in die Zelle vermittelt (Abb. 1). Durch diese veränderte Vektor-Wirts-Interaktion können zelluläre Barrieren überwunden und der Tropismus den Anwendungsbedürfnissen entsprechend optimiert werden (Büning et al., Current Opinion in Pharmacology 2015; Buchholz et al., Trends in Biotechnology 2015).



**Abb. 1:** Prinzip des genetischen Zelltargetings. Um eine Zelle zu transduzieren, müssen die viralen Vektoren mit Rezeptoren auf der Zelle interagieren. Um möglichst viele Zelltypen für die Nachkommenproduktion nutzen zu können, verwenden Viren Rezeptoren, die auf verschiedenen Zelltypen vorkommen. Daher weisen virale Vektoren in der Regel einen breiten Tropismus auf. Fehlt „ihr“ Rezeptor dagegen auf der Zelle, die als Zielzelle des Gentransfers verwendet werden soll, ist der Gentransfer durch eine sogenannte „pre-entry“ Barriere blockiert. Das Ziel des Zelltargeting (hier genetisches Zelltargeting) ist die gezielte Modulation des Tropismus, um einen Gentransfer in eine bestimmte Zielzelle zu erreichen. Hierzu wird über den Einbau eines Peptids, das an einen Rezeptor auf der Zielzelle bindet, eine neue Liganden-Rezeptor-Wechselwirkung („Schlüssel-Schloss-Interaktion“) initiiert, die zur Aufnahme des Vektors in die Zelle führt. Bleibt die natürliche Liganden-Rezeptor-Interaktion durch die Insertion des Liganden unbeeinflusst, verbreitet sich der Tropismus des Vektors, während durch das Ersetzen der natürlichen durch die neue Interaktion eine Umorientierung des Tropismus auf den neuen Rezeptor erfolgt (Neuausrichtung des Tropismus).

Im Falle der AAVs sind - wie bereits erwähnt - bestimmte Domänen im viralen Kapsid für die frühen Schritte der Virusinfektion/Vektortransduktion verantwortlich. Folgerichtig ist die Zielstruktur der Zelltargeting-Strategien für AAV Vektoren das virale Kapsid. Wir entwickeln und verwenden genetische Zelltargeting-Strategien. Hierbei inserieren wir die genetische Information für eine neue Rezeptorbindestelle (Ligand) in den offenen Leserahmen der AAV Kapsidproteine, deren natürliche (Primär-)Rezeptorbindestelle durch die Insertion oder eine gezielte Aminosäuresubstitution zerstört wurde (Abb. 2). Wenn kein geeigneter Ligand oder Zielrezeptor bekannt ist oder wenn intrazelluläre Barrieren gegenüber dem AAV-vermittelten Gentransfer vorliegen, bedienen wir uns eines high-throughput Selektionsverfahrens (AAV peptide display; z.B. Perabo et al., Mol. Ther. 2003), bei dem Kandidaten aus einer Bibliothek von Kapsidvarianten „gefischt“ werden.

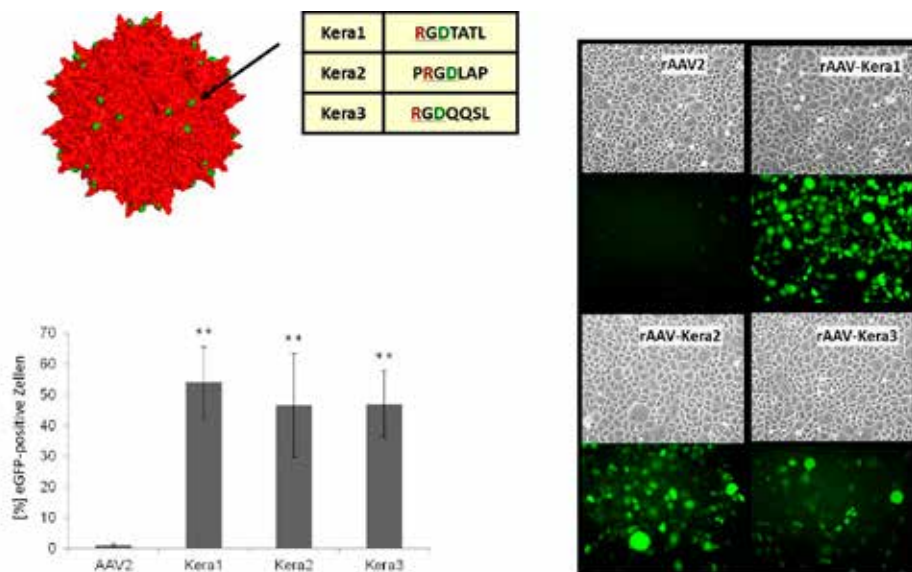


**Abb. 2:** Schematische Darstellung des AAV Genoms und Insertionsstellen. Das AAV Genom ist eine einzelsträngige DNA, die am 5' und 3' Ende sogenannte Invertierte Terminale Wiederholungen (inverted terminal repeats, ITRs) formt. Sie dienen als Replikationsursprung und als Erkennungssequenz für Einschleusung des Virusgenoms in das AAV Kapsid. Zwischen den ITRs befinden sich die viralen Gene: der Rep offene Leserahmen (ORF) kodiert für die Replikations- und Verpackungsproteine (Rep78, Rep68, Rep52, Rep40), während der CAP/AAP ORF die kodierende Sequenz für die Kapsidproteine (VP1, VP2 und VP3) und das assembly activating protein (AAP) enthält. Die drei Kapsidproteine bilden in einem 1:1:10 Verhältnis das virale Kapsid, dass gesamt aus 60 Untereinheiten besteht (schematische Darstellung Mitte). VP1 und VP2 sind N'-terminale Erweiterungen von VP3, d.h. in allen 60 Kapsiduntereinheiten findet sich die Aminosäuresequenz des VP3. Wird in VP3 an der Stelle, die der Aminosäureposition G453 (blau) oder N587 (green) entspricht, die Sequenz für ein Peptid einkloniert, erscheint diese auf dem Kapsid (blaue bzw. grüne Markierung auf dem Kapsid links) und steht für die Bindung an einen Rezeptor zur Verfügung. Größere Liganden oder solche, die eine eigene Struktur ausbilden müssen, um zu funktionieren, werden an den N'-terminus von VP2 fusioniert (Kapsid rechts). Damit die Fusionsproteine und nicht das unmodifizierte VP2 in die Kapside eingebaut werden, wird das Startkodon für VP2 (orange) mutiert. Werden die Arginine ("R") R585 und R588 durch die Peptidinsertion voneinander getrennt oder werden sie durch Alanine substituiert, wird das HSPG Bindungsmotiv zerstört. Diese Modifikation ist notwendig, wenn der Tropismus neu ausgerichtet werden soll. (Schematische Darstellung der modifizierten Kapside aus Münch et al., Mol. Ther. 2012 und Büning et al., Current Opinion in Pharmacology 2015).

Im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms 1230 gingen wir der Frage nach, welche Eigenschaften Liganden aufweisen müssen, um die Effizienz und/oder die Zell-Spezifität von AAV Vektoren zu verbessern. Hierzu wurden AAV2-Kapsidvarianten generiert, deren natürliche Primärrezeptorbindung (Heparansulfatproteoglykan, HSPG) durch den Einbau von Modellpeptiden als Liganden zerstört wurde und bei denen sich die Peptide sowohl in ihrer Nettoladung als auch in ihrer Sequenz unterschieden. Die Untersuchungen ergaben, dass Kapsidvarianten, die neutral-geladene Peptide präsentieren, Zellen unabhängig von der natürlichen Rezeptor-Liganden-Interaktion infizierten, während positiv-geladene Peptide die Interaktion mit dem natürlichen Primärrezeptor HSPG erneut ermöglichten (Uhrig et al., Gene Therapy 2011). Je nach Ladung wies die Bindung an HSPG eine höhere oder eine geringere Affinität auf als die natürliche Interaktion. Die Fähigkeit, an HSPG zu binden, korrelierte mit einer effizienten Aufnahme in verschiedenste Zelltypen, aber nicht notwendigerweise mit einer effizienten intrazellulären Prozessierung. Dagegen erfuhren die Kapsidvarianten, die neutral-geladene Modellliganden trugen, eine HSPG-unabhängige, Clathrin-abhängige Aufnahme in die Zelle und wurden zudem deutlich effizienter prozessiert, was zu einer deutlich früheren und effizienteren Transgenexpression

fürte. Da die Zellaufnahme ausschließlich durch die Sequenz des Liganden vermittelt wurde, wiesen diese Vektoren einen deutlich selektiveren Tropismus auf als der Ausgangsvektor. Basierend auf diesen Ergebnissen postulierten wir, dass für die Entwicklung effizienter AAV targeting Vektoren, die einen restringierten (und keinen expandierten) Tropismus aufweisen sollen, Liganden verwendet werden müssen, die eine HSPG-unabhängige, Clathrin-abhängige Aufnahme in die Zielzelle vermitteln.

Um diese Hypothese zu validieren, führten wir eine AAV peptide display Selektion auf primären, humanen Keratinozyten (HK) durch, bei der zum ersten Mal eine Bibliothek von AAV Kapsidvarianten verwendet wurde, aus der durch Affinitätschromatographie HSPG-bindende Varianten abgereinigt worden waren (Sallach et al. Mol Ther. 2014). Interessanterweise reicherten sich aus der Bibliothek insgesamt nur neun verschiedene Peptide an, die unter den gewählten Selektionsbedingungen eine erfolgreiche Infektion von HK ermöglichten. Sieben der neun Peptide wiesen ein RGD-Motiv auf. Drei Peptide wurden im Kontext von AAV targeting Vektoren näher charakterisiert (Abb. 3). In Übereinstimmung mit unserer Hypothese transduzierten alle drei targeting Vektoren HK über einen neuen Rezeptor (und unabhängig von HSPG) mit einer signifikant verbesserten Aufnahme- und Transduktionseffizienz im Vergleich zu AAV2, dem Ausgangsvektor. Zudem wiesen alle drei targeting Vektoren einen restringierten Tropismus auf. Diese Restriktion ermöglichte die Identifizierung des Zielrezeptors für eine der drei Vektoren, an dessen Beispiel wir die Möglichkeit der Verwendung der comparative gene analysis zur Identifizierung von Rezeptoren erprobten (Kooperation mit G. DiPasquale, NIH, USA).



**Abb. 3:** Verbesserung der Transduktionseffizienz für primäre, humane Keratinozyten (HK) durch Zelltargeting. Durch eine AAV Peptide Display Selektion, die auf HK durchgeführt wurde, wurden die drei Kapsidvarianten Kera1, Kera2 und Kera3 identifiziert. Sie wurden anschließend als virale Vektoren mit eGFP als Transgen hergestellt. Die Kapsidvarianten wurden im Vergleich zum Ursprungsvektor (AAV2) auf HK hinsichtlich ihrer Transduktionseffizienz getestet. Die Auswertung erfolgte per Durchflußzytometrie und mikroskopisch (Sallach et al., Mol. Ther. 2014)

Somit konnten in diesem Teil des Projektes Eigenschaften, die Peptide dazu befähigen, als Liganden zu fungieren und den Tropismus von AAV-Vektoren zu verbessern, bestimmt werden. Weiterhin konnten wir eine neue Strategie zur Selektion von neuen AAV-Kapsidvarianten mit verbesserter Effizienz und Spezifität entwickeln und die comparative gene analysis als Methode zur Rezeptoridentifizierung von AAV targeting Vektoren etablieren.

Zudem konnte im Rahmen des Schwerpunktprogramms 1230 in Kooperation mit C. Buchholz (PEI, Langen) eine neue, sehr vielversprechende Zelltargeting Plattform für AAV Vektoren entwickelt werden (Münch et al., Mol Ther. 2012, Münch et al., Nat. Comm. 2015). Diese neue Plattform beruht auf designed ankyrin repeat proteins (DARPs), bei denen es sich um Proteine mit ungewöhnlich hoher Zielstrukturspezifität handelt, und die in AAV2-Kapside inseriert werden, die durch Aminosäuresubstitution für ihre natürliche Rezeptorbindung „geblindet“ werden. Mit diesen AAV targeting Vektoren gelang nicht nur ein selektiver Gentransfer in die entsprechende Zielzellen ex vivo in Mono- und Mischkulturen von Ziel- und Nichtzielzellen, sondern zum ersten Mal ein off-target freier, Zielrezeptor-spezifischer in vivo Gentransfer nach intravenöser Vektorgabe.

Dieselbe Strategie, die in den vorgestellten Beispielen des Zelltargetings zur Verbesserung der Effizienz und Zielzelselektivität des Gentransfers verwendet wurde, bietet eine Reihe von weiteren Optimierungsmöglichkeiten für virale Vektoren. So kann z.B. durch die genetische Veränderung des Kapsids (capsid engineering), die Problematik einer vorbestehenden Immunität gegenüber dem Vektor angegangen werden, in dem durch die Einbringung von Punktmutationen in das virale Kapsid AAV-Kapsidvarianten entwickelt werden, die der Erkennung durch bereits vorhandene neutralisierende Antikörper entgehen.

Zudem verwenden wir das capsid engineering zur Entwicklung neuer Impfstoffe. Bei den auf AAV-basierten single-shot prime-boost Vakzinen handelt es sich um AAV Vektoren, die das Antigen sowohl als Protein im Kontext des Kapsids präsentieren als auch für das Antigen kodieren. Dadurch erfolgt bereits bei der Vektorgabe das „priming“ des Immunsystems gegen das Antigen, während das „boosten“ des Immunsystems als Folge der Expression des Transgens nach Gentransfer erfolgt (Rybniker et al., Journal of Virology 2012).

Zusammenfassend wird es die vorgestellte Technologie ermöglichen, den Gentransfer in Zielgewebe um ein Vielfaches effizienter zu gestalten. Durch die Möglichkeit des gezielten Targetings von Geweben und/oder Zelltypen wird die in vivo Gentherapie zudem effizienter und sicherer gemacht werden, da geringere Vektordosen benötigt werden und ein Gentransfer in Nicht-Zielzellen vermieden wird. Ferner erlaubt es die vorgestellte Technologie des capsid engineering, die Interaktion der Vektoren mit dem Immunsystem zu optimieren.

■ Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, DZIF

## **Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)**

### **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)

### **iPSCs for Disease Modelling, Drug Screening and Cell Therapy**

■ Projektleitung: Bode, Jürgen (Prof. Dr. rer. nat.); Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH); Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

### **iPSC based Hematopoietic Regeneration**

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

**Induced pluripotent stem cells (iPSC)-derived tissue-macrophages as an innovative therapy approach of congenital diseases**

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nationales Konsortium; Förderung: DFG (Exzellenzcluster REBIRTH)

**Alpharetrovirales Verpackungssystem**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: Rentschler Biotec

**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

**Reversible Zellmodifikation durch Transfer von Proteinen, mRNA und DNA zur Optimierung der Transplantation**

■ Projektleitung: Galla, Melanie (Dr. rer. nat.); Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738, C4; Förderung: DFG (SFB 738)

**Generierung von effektiven Stammzelltransplantaten durch gezielte Genmodifikation**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Sonderforschungsbereich 738, C9; Förderung: DFG (SFB 738)

**Reprogrammierungsplattform und iPSC-basierende Krankheitsmodelle zur Entwicklung neuer Therapien für primäre Immundefizienzen (PID)**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Nationales Konsortium - Pädiatrisches Immundefizienz-Netzwerk; Förderung: BMBF (PidNet)

**Erfassung AML-assoziiertes Leukämieantigene für den gerichteten adoptiven Transfer von T-Vorläuferzellen nach allogener Blutstammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Heuser, Michael (Prof. Dr. med.), Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

**Preclinical genotoxicity assessment of a lentiviral vector**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Rothe Michael (Dr. rer. nat.); Förderung: Leidos Biomedical Research, Inc.

**Fabry Disease Clinical Research and Therapeutics**

■ Projektleitung: Rothe, Michael (Dr. rer. nat.); Förderung: University Health Network, Toronto, Canada

**IVIM Assay for Artemis Vector**

■ Projektleitung: Rothe, Michael (Dr. rer. nat.); Förderung: University of California, USA

**Vectorization and delivery of CRISPR / Cas9 for genome editing**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: CRISPR Therapeutics AG, Basel, Schweiz

**Intratracheale Transplantation gentherapeutisch korrigierter Monozyten als innovativer Therapieansatz bei der pulmonalen Alveolarproteinose**

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

**Verbesserte Transgenexpression in pluripotenten Stammzellen und aus ihnen abgeleiteten Geweben durch den Einsatz von Ubiquitous Chromatin Opening Elements (UCOE)**

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**ANRS HIV-GT: Entwicklung eines Protokolls für die Gentherapie HIV-positiver Patienten mit hämatologischen Malignomen**

■ Projektleitung: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Förderung: ANRS - French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis

**Cytidin-Deaminase als Selektionsmarker im Rahmen hämatologischer Erkrankungen**

■ Projektleitung: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**Genetically corrected induced pluripotent stem cells derived tissue macrophages as an innovative therapy of Pulmonary Alveolar Proteinosis**

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

**Innovative Gene Therapy concepts for Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease**

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

**iPSC-abgeleitete Gewebemakrophagen als innovative Therapie für die hereditäre pulmonale Alveolarproteinose**

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.); Förderung: MHH, Young Academy

**AAV-based single-shot prime-boost vaccine for induction of broadly neutralizing antibodies against HIV**

■ Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DZIF

**Deciphering AAV vector genome uncoating from in vitro physical properties measured at the single particle level**

■ Projektleitung: Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: AFM (Association Francaise contre les Myopathies)

**Neue Strategien zur Therapie des Ovarialcarcinoms mittels Chimeric Antigen Receptors**

■ Projektleitung: Klapdor, Rüdiger (Dr. med.); Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.); Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD); Kooperationspartner: Hacker, Ulrich (PD Dr. med.), Universität Leipzig

**Zellbiologie der Entwicklung von Makrophagen aus pluripotenten Stammzellen**

■ Projektleitung: Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Geissmann, Frederic (MD, PhD), Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NYC; Lacaud, Frederic (PhD), University of Manchester

**Generation of modified natural killer cells for use in cancer therapy investigation of oncogene/oncoprotein levels in cell transformation**

■ Projektleitung: Morgan, Michael (PD Dr. rer. nat.); Galla, Melanie (Dr. rer. nat.)

**Charakterisierung des durch retrovirale Partikel vermittelten Transfers von Membranproteinen (REMPT)**

■ Projektleitung: Galla, Melanie (Dr. rer. nat.); Meyer, Johann (Dr. rer. nat.)

**Analysis of viral vector host interactions**

■ Projektleitung: Galla, Melanie (Dr. rer. nat.); Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.)

**Originalpublikationen**

Abbey M, Hakim C, Anand R, Lafera J, Schambach A, Kispert A, Taft MH, Kaever V, Kotlyarov A, Gaestel M, Menon MB. GTPase domain driven dimerization of SEPT7 is dispensable for the critical role of septins in fibroblast cytokinesis. *Sci Rep* 2016;6:20007

Bertella E, Baggiano A, Petulla M, Mushtaq S, Beltrama V, Gripari P, Conte E, Russo E, Andreini D, Pontone G, Soukka I, Maaniitty T, Saraste A, Uusitalo V, Ukkonen H, Kajander S, Maki M, Bax J, Knuuti J, De Graaf MA, Caselli C, Lorenzoni V, Rovai D, Marinelli M, Del Ry S, Giannesi D, Bax JJ, Scholte AJ, Neglia D, Thackeray JT, Korf-Klingebiel M, Wang Y, Kustikova O, Bankstahl JP, Wollert KC, Bengel FM, Harms HJ, Tolbod LP, Hansson NH, Kim WY, Bouchelouche K, Wiggers H, Frokiaer J, Sorensen J, Maaniitty T, Stenstrom I, Saraste A, Uusitalo V, Ukkonen H, Kajander S, Maki M, Bax J, Knuuti J. Young Investigator Award Competition: Sunday 3 May 2015, 08:30-10:00Room: Milan. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16 Suppl 1:i1-i2

Brennig S, Lachmann N, Buchegger T, Hetzel M, Schambach A, Moritz T. Chemoprotection of murine hematopoietic cells by combined gene transfer of cytidine deaminase (CDD) and multidrug resistance 1 gene (MDR1). *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34(1):148

Buchholz CJ, Friedel T, Büning H. Surface-Engineered Viral Vectors for Selective and Cell Type-Specific Gene Delivery. *Trends Biotechnol* 2015;33(12):777-790

Coci EG, Maetzig T, Zychlinski D, Rothe M, Suerth JD, Klein C, Schambach A. Novel self-inactivating vectors for reconstitution of Wiskott-Aldrich Syndrome. *Curr Gene Ther* 2015;15(3):245-254

Dahl M, Doyle A, Olsson K, Månsson JE, Marques AR, Mirzaian M, Aerts JM, Ehinger M, Rothe M, Modlich U, Schambach A, Karlsson S. Lentiviral gene therapy using cellular promoters cures type 1 Gaucher disease in mice. *Mol Ther* 2015;23(5):835-844

Dobbs K, Domínguez Conde C, Zhang SY, Parolini S, Audry M, Chou J, Haapaniemi E, Keles S, Bilic I, Okada S, Massaad MJ, Rounioja S, Alwahadneh AM, Serwas NK, Capuder K, Çiftçi E, Felgentreff K, Ohsumi TK, Pedergnana V, Boisson B, Haskoloğlu Ş, Ensari A, Schuster M, Moretta A, Itan Y, Patrizi O, Rozenberg F, Lebon P, Saarela J, Knip M, Petrovski S, Goldstein DB, Parrott RE, Savas B, Schambach A, Tabellini G, Bock C, Chatila TA, Comeau AM, Geha RS, Abel L, Buckley RH, İkinçioğulları A, Al-Herz W, Helminen M, Doğu F, Casanova JL, Boztuğ K, Notarangelo LD. Inherited DOCK2 Deficiency in Patients with Early-Onset Invasive Infections. *N Engl J Med* 2015;372(25):2409-2422

Dreyer AK, Hoffmann D, Lachmann N, Ackermann M, Steinemann D, Timm B, Siler U, Reichenbach J, Grez M, Moritz T, Schambach A, Cathomen T. TALEN-mediated functional correction of X-linked chronic granulomatous disease in patient-derived induced pluripotent stem cells. *Biomaterials* 2015;69:191-200

Glienke W, Esser R, Priesner C, Suerth JD, Schambach A, Wels WS, Grez M, Kloess S, Arseniev L, Koehl U. Advantages and applications of CAR-expressing natural killer cells. *Front Pharmacol* 2015;6:21

Heinz N, Ehrnström B, Schambach A, Schwarzer A, Modlich U, Schiedlmeier B. Comparison of Different Cytokine Conditions Reveals Resveratrol as a New Molecule for Ex Vivo Cultivation of Cord Blood-Derived Hematopoietic Stem Cells. *Stem Cells Transl Med* 2015;4(9):1064-1072

Hoffmann D, Göhring G, Heuser M, Ganser A, Schambach A, Morgan MA. Letter to the Editor: Production of Mature Healthy Hematopoietic Cells from Induced Pluripotent Stem Cells Derived from an AML Diagnostic Sample Containing the t(8;21) Translocation. *Stem Cells* 2015;DOI: 10.1002/stem.2207

Hoseini SS, Hapke M, Herbst J, Wedekind D, Baumann R, Heinz N, Schiedlmeier B, Vignali DA, van den Brink MR, Schambach A, Blazar BR, Sauer MG. Inducible T-cell receptor expression in precursor T cells for leukemia control. *Leukemia* 2015;29(7):1530-1542

Klimiankou M, Klimenkova O, Uenalan M, Zeidler A, Mellor-Heineke S, Kandabarau S, Skokowa J, Zeidler C, Welte K. GM-CSF stimulates granulopoiesis in a congenital neutropenia patient with loss-of-function biallelic heterozygous CSF3R mutations. *Blood* 2015;126(15):1865-1867

Klöss S, Chambron N, Gardlowski T, Weil S, Koch J, Esser R, Pogge von Strandmann E, Morgan MA, Arseniev L, Seitz O, Kohl U. Cytuximab Reconstitutes Pro-Inflammatory Cytokine Secretions and Tumor-Infiltrating Capabilities of sMICA-Inhibited NK Cells in HNSCC Tumor Spheroids. *Front Immunol* 2015;6:543

Kohlscheen S, Wintterle S, Schwarzer A, Kamp C, Brugman MH, Breuer DC, Büsche G, Baum C, Modlich U. Inhibition of Thrombopoietin/Mpl Signaling in Adult Hematopoiesis Identifies New Candidates for Hematopoietic Stem Cell Maintenance. *PLoS One* 2015;10(7):e0131866

Lachmann N, Ackermann M, Frenzel E, Liebhaber S, Brennig S, Happle C, Hoffmann D, Klimenkova O, Lüttge D, Buchegger T, Kühnel MP, Schambach A, Janciauskiene S, Figueiredo C, Hansen G, Skokowa J, Moritz T. Large-scale hematopoietic differentiation of human induced pluripotent stem cells provides granulocytes or macrophages for cell replacement therapies. *Stem Cell Reports* 2015;4(2):282-296

Lachmann N, Brennig S, Hillje R, Schermeier H, Phaltane R, Dahlmann J, Gruh I, Heinz N, Schiedlmeier B, Baum C, Moritz T. Tightly regulated 'all-in-one' lentiviral vectors for protection of human hematopoietic cells from anticancer chemotherapy. *Gene Ther* 2015;22(11):883-892

Lachmann N, Czarnecki K, Brennig S, Phaltane R, Heise M, Heinz N, Kempf H, Dilloo D, Kaever V, Schambach A, Heuser M, Moritz T. Deoxycytidine-kinase knockdown as a novel myeloprotective strategy in the context of fludarabine, cytarabine or cladribine therapy. *Leukemia* 2015;29(11):2266-2269

Manukjan G, Ripperger T, Santer L, von Neuhoff N, Ganser A, Schambach A, Schlegelberger B, Steinemann D. Expression of the ETS transcription factor GABPalph is positively correlated to the BCR-ABL1/ABL1 ratio in CML patients and affects imatinib sensitivity in vitro. *Exp Hematol* 2015;43(10):880-890



- Millet R, Jolinon N, Nguyen XN, Berger G, Cimarelli A, Greco A, Bertrand P, Odenthal M, Büning H, Salvetti A. Impact of the MRN Complex on Adeno-Associated Virus Integration and Replication during Coinfection with Herpes Simplex Virus 1. *J Virol* 2015;89(13):6824-6834
- Müller-Kuller U, Ackermann M, Kolodziej S, Brendel C, Fritsch J, Lachmann N, Kunkel H, Lausen J, Schambach A, Moritz T, Grez M. A minimal ubiquitous chromatin opening element (UCOE) effectively prevents silencing of juxtaposed heterologous promoters by epigenetic remodeling in multipotent and pluripotent stem cells. *Nucleic Acids Res* 2015;43(3):1577-1592
- Ochel A, Cebula M, Riehn M, Hillebrand U, Lipps C, Schirmbeck R, Hauser H, Wirth D. Effective intrahepatic CD8+ T-cell immune responses are induced by low but not high numbers of antigen-expressing hepatocytes. *Cell Mol Immunol* 2015;DOI: 10.1038/cmi.2015.80
- Rahman SH, Kuehle J, Reimann C, Mlambo T, Alzubi J, Maeder ML, Riedel H, Fisch P, Cantz T, Rudolph C, Mussolino C, Joung JK, Schambach A, Cathomen T. Rescue of DNA-PK Signaling and T-Cell Differentiation by Targeted Genome Editing in a prkdc Deficient iPSC Disease Model. *PLoS Genet* 2015;11(5):e1005239
- Rand U, Riedel J, Hillebrand U, Shin D, Willenberg S, Behme S, Klawonn F, Köster M, Hauser H, Wirth D. Single-cell analysis reveals heterogeneity in onset of transgene expression from synthetic tetracycline-dependent promoters. *Biotechnol J* 2015;10(2):323-331
- Regelin M, Blume J, Pommerencke J, Vakilzadeh R, Witzlau K, Łyszkiewicz M, Zi tara N, Saran N, Schambach A, Krueger A. Responsiveness of Developing T Cells to IL-7 Signals Is Sustained by miR-17 approximately 92. *J Immunol* 2015;195(10):4832-4840
- Ripperger T, Manukjan G, Meyer J, Wolter S, Schambach A, Bohne J, Modlich U, Li Z, Skawran B, Schlegelberger B, Steinemann D. The heteromeric transcription factor GABP activates the ITGAM/CD11b promoter and induces myeloid differentiation. *Biochim Biophys Acta* 2015;1849(9):1145-1154
- Rissone A, Weinacht KG, la Marca G, Bishop K, Giocaliere E, Jagadeesh J, Felgentreff K, Dobbs K, Al-Herz W, Jones M, Chandrasekharappa S, Kirby M, Wincovitch S, Simon KL, Itan Y, DeVine A, Schlaeger T, Schambach A, Sood R, Notarangelo LD, Candotti F. Reticular dysgenesis-associated AK2 protects hematopoietic stem and progenitor cell development from oxidative stress. *J Exp Med* 2015;212(8):1185-1202
- Schott JW, Hoffmann D, Schambach A. Retrovirus-based vectors for transient and permanent cell modification. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:135-146
- Schott JW, Jaeschke NM, Hoffmann D, Maetzig T, Ballmaier M, Godinho T, Cathomen T, Schambach A. Deciphering the impact of parameters influencing transgene expression kinetics after repeated cell transduction with integration-deficient retroviral vectors. *Cytometry A* 2015;87(5):405-418
- Seyffert M, Glauser DL, Tobler K, Georgiev O, Vogel R, Vogt B, Agundez L, Linden M, Büning H, Ackermann M, Fraefel C. Adeno-Associated Virus Type 2 Rep68 Can Bind to Consensus Rep-Binding Sites on the Herpes Simplex Virus 1 Genome. *J Virol* 2015;89(21):11150-11158
- Spencer S, Gugliotta A, Koenitzer J, Hauser H, Wirth D. Stability of single copy transgene expression in CHOK1 cells is affected by histone modifications but not by DNA methylation. *J Biotechnol* 2015;195:15-29
- Stahlhut M, Schwarzer A, Eder M, Yang M, Li Z, Morgan M, Schambach A, Kustikova OS. Lentiviral vector system for coordinated constitutive and drug controlled tetracycline-regulated gene co-expression. *Biomaterials* 2015;63:189-201
- Suerth JD, Morgan MA, Kloess S, Heckl D, Neudörfel C, Falk CS, Koehl U, Schambach A. Efficient generation of gene-modified human natural killer cells via alpharetroviral vectors. *J Mol Med (Berl)* 2016;94(1):83-93
- Sundarasetty BS, Chan L, Darling D, Giunti G, Farzaneh F, Schenck F, Naundorf S, Kuehlcke K, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Hoon DS, Gerasch L, Figueiredo C, Koehl U, Blasczyk R, Gutzmer R, Striepecke R. Lentivirus-induced 'Smart' dendritic cells: Pharmacodynamics and GMP-compliant production for immunotherapy against TRP2-positive melanoma. *Gene Ther* 2015;22(9):707-720
- Sundarasetty BS, Kloess S, Oberschmidt O, Naundorf S, Kuehlcke K, Daenthanasanmak A, Gerasch L, Figueiredo C, Blasczyk R, Ruggiero E, Fronza R, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Ganser A, Koehl U, Striepecke R. Generation of lentivirus-induced dendritic cells under GMP-compliant conditions for adaptive immune reconstitution against cytomegalovirus after stem cell transplantation. *J Transl Med* 2015;13:240
- Uhlig KM, Schülke S, Scheuplein VA, Malczyk AH, Reusch J, Kugelmann S, Muth A, Koch V, Hutzler S, Bodmer BS, Schambach A, Buchholz CJ, Waibler Z, Scheurer S, Mühlebach MD. Lentiviral Protein Transfer Vectors Are an Efficient Vaccine Platform and Induce a Strong Antigen-Specific Cytotoxic T Cell Response. *J Virol* 2015;89(17):9044-9060
- Velica P, Zech M, Henson S, Holler A, Manzo T, Pike R, Santos E Sousa P, Zhang L, Schiedlmeier B, Pule M, Stauss H, Chakraverty R. Genetic Regulation of Fate Decisions in Therapeutic T Cells to Enhance Tumor Protection and Memory Formation. *Cancer Res* 2015;75(13):2641-2652
- Zhang H, Goudeva L, Immenschuh S, Schambach A, Skokowa J, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Figueiredo C. miR-155 is associated with the leukemogenic potential of the class IV granulocyte colony-stimulating factor receptor in CD34(+) progenitor cells. *Mol Med* 2015;20:736-746

### Übersichtsarbeiten

Ackermann M, Liebhaber S, Klusmann JH, Lachmann N. Lost in translation: pluripotent stem cell-derived hematopoiesis. *EMBO Mol Med* 2015;7(11):1388-1402

Buning H, Huber A, Zhang L, Meumann N, Hacker U. Engineering the AAV capsid to optimize vector-host-interactions. *Curr Opin Pharmacol* 2015;24:94-104

## Abstracts

2015 wurden 67 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Ackermann, Mania Katharina (Dr. rer. nat. M.Sc. Biochemistry): Improved lentiviral transgene expression in pluripotent stem cells utilizing Ubiquitous Chromatin Opening Elements (UCOEs).

Alzu'bi, Jamal (PhD M.Sc.): Functional correction of X-SCID by targeted gene editing in pluripotent stem cells.

Brennig, Sebastian (Dr. rer. nat. M.Sc.): Gene transfer of cytidine deaminase (CDD) and multidrug resistance 1 gene (MDR1) for improved myeloprotection and in vivo selection in hematopoietic stem cell gene therapy.

Dreyer, Anne-Kathrin (Dr. rer. nat. Dipl. Biol.): Functional correction of X-CGD patient-derived induced pluripotent stem cells by targeted genome editing.

Ha, Teng Cheong (Dr. rer. nat. M.Sc.): Bioscience and Biotechnology Discovery of genes enhancing the competitive fitness of hematopoietic cells.

Labenski, Verena (Dr. rer. nat.): Establishment of a clinically applicable stable packaging cell line for alpharetroviral SIN vectors.

Rahman, Shamim Herbert (Dr. rer. nat.): Zinc-finger nuclease-mediated correction of the cellular RS-SCID phenotype.

Schott, Juliane Wilhelmine (Dr. rer. nat.): Improvement of retroviral episome transfer to achieve induced cell fate conversion.

## Master

Manthe, Kristina (M.Sc.): Lentiviral Reporter Constructs for Hematopoietic Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells.

Sens, Johanna (M.Sc.): Untersuchung des Einflusses von Promotor-konfiguration und Integrationsort auf das epigenetische Silencing von retroviralen Vektoren während der Reprogrammierung.

## Bachelor

Meinecke, Robert (B.Sc.): Hämatopoetische Gentherapie von Ifng1 defizienter „Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease“ (MSMD).

## 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.

Lam, Jenny: Stipendium von der Studienstiftung des deutschen Volkes.

Liao, Leh-Wie: Stipendium DZIF.

## Wissenschaftspreise

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.): Fellowship for Interdisciplinary Sciences.

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.): Best-Poster-Award, German Stem Cell Network (GSCN, Frankfurt am Main, Germany).

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.): "DGP Forscherpreis für beste klinische Forschung", Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DCP) gemeinsam mit Dr. med. Christine Happle, Berlin, Germany .

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.): Fellowship for Interdisciplinary Sciences, Joachim Herz Stiftung.

Selich, Anton: Travel Grant for the German Stem Cell Society for the International Society for Stem Cell Research conference in Stockholm.

Ackermann, Mania (Dr. rer. nat.): Travel Grant for the German Stem Cell Society for the International Society for Stem Cell Research conference in Stockholm.

Mucci, Adele: Travel Grant for the German Stem Cell Society for the International Society for Stem Cell Research conference in Stockholm.

Lam, Jenny: Wissenschaftspreis Niedersachsen, Kategorie: Studierende.

Czarnecki, Kevin Christian: Doktorandenförderpreis der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.

## 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. Mitglied der Auswahlkommission des Hannibal-Medizin-Modellstudiengangs. Editor bei den folgenden Journalen: Human Gene Therapy, Cell Regeneration und Current Protocols in Stem Cell Biology.

Büning, Hildegard (Prof. Dr. rer. nat.): Wissenschaftliche Sekretärin der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie (DG-GT e.V.); General Secretary der Europäischen Gesellschaft für Gen- und Zelltherapie (ESGCT); Editor der Zeitschrift Human Gene Therapy Methods; Gutachtertätigkeit (DFG, AFM, Deutsche Gesundheitszentren, Human Gene Therapy, Human Gene Therapy Methods, Molecular Therapy, Hepatology); Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats des Paul-Ehrlich-Instituts; Mitglied der DZIF-Academy; Organisation einer in 2016 stattfindenden ESGCT Spring School.

Meyer, Johann (Dr. rer. nat.): Co-Betreuer in den PhD-Programmen "Molecular Medicine" und "Regenerative Sciences".

Galla, Melanie (Dr. rer. nat.): Vorlesung und Praktikumsbetreuung im Master-Studiengang "Biomedizin"; Betreuung Bachelorarbeit im Studiengang Biomedizin.

Morgan, Michael (PD Dr. rer. nat.): Gutachter für Journal of Clinical Medicine, Journal of Zhejiang University-Science B); Leitung für 6-wöchiges Laborpraktikum für der Studenten des M.Sc.Biomedizin Programms, Betreuung von Hochschul- und Schulpraktikanten; Prüfer für M.Sc. Studenten; Auswahlkommission Medizinstudium Interviews.

Lachmann, Nico (Dr. rer. nat.): Rebirth goes back to school - Aktuelle Forschung leicht verständlich für Schüler. Initiiert von Dr. Nico Lachmann und durchgeführt gemeinsam mit Dr. Mania Ackermann an Gymnasien in Burgdorf, Clausthal-Zellerfeld und Wolfsburg; Beitrag bei der Ideen-EXPO 2015; Beteiligung an der Forscher-Woche für junge Studenten an der Leibniz Universität Hannover; im Prozess "REBIRTH v2.0" zu entwickeln, mit dem Ziel ein Forschungsprogramm für die Initiative "Jugend forscht" zusammen mit dem Gymnasium Burgdorf zu etablieren.

Schiedmeier, Bernd (Dr. rer. nat.): Gutachter im Subkomitee "Stem Cell Modification" für Forschungsprojekte des IFB-Tx.

Schwarzer, Adrian (Dr. med. PhD): Entwicklung einer shRNA-Pipeline; Bioformatische Beratung und Betreuung von Projekten an der MHH und für auswärtige Partner.

Kustikova, Olga (Dr. rer. nat.): REBIRTH International Ambassador for Russia.

Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.): Reviewer bei Stem Cells and Development und Blood.

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: (reversible) RMCE-based modifications.

Rothe, Michael (Dr. rer. nat.): Mitwirkung im Biomedizin Studentenunterricht.

Hoffmann, Dirk (Dr. rer. nat.): Vorlesung im Master-Studiengang „Biomedizin“; Seminare „Humanmedizin“ (WP235).

Ackermann, Mania (Dr. rer. nat.): Rebirth goes back to school - Aktuelle Forschung leicht verständlich für Schüler. Initiiert von Dr. Nico Lachmann und durchgeführt gemeinsam mit Dr. Mania Ackermann an Gymnasien in Burgdorf, Clausthal-Zellerfeld und Wolfsburg; Beitrag bei der Ideen-EXPO 2015; Beteiligung an der Forscher-Woche für junge Studenten an der Leibniz Universität Hannover.

Brenning, Sebastian (Dr. rer. nat.): Beitrag bei der Ideen-EXPO 2015.

Labenski, Verena (Dr. rer. nat.): Betreuung von LISA Stipendiaten; Optimierung der transienten Produktion von retroviralen Vektoren.

### 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).

Rothe, Michael (Dr. rer. nat.); Schwarzer, Adrian (Dr. med. PhD); Schambach, Axel (Prof. Dr. med. PhD), Baum, Christopher (Prof. Dr. med.); Modlich, Ute (Prof. Dr. vet. med. PhD): Analytical process for genotoxicity assessment - M1066EP-V.

## 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

Die Forschungsschwerpunkte der Klinik liegen in fünf Bereichen, jeweils mit enger Verknüpfung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung:

### **Mechanismen der kardiovaskulären Reparatur und Regeneration**

Wir untersuchen die Funktion und Interaktion gewebesresidenter und rekrutierter Zellpopulationen bei Entzündungs-, Heilungs- und Regenerationsprozessen im kardiovaskulären System. Wir beschäftigen uns u.a. mit den Mechanismen der Wundheilung ischämisch-geschädigter Gewebe. Unser besonderes Interesse gilt der Glykokalix und parakrinen Mechanismen inkl. der davon abgeleiteten Entwicklung therapeutisch aktiver Proteine. Aufbauend auf unseren experimentellen Befunden entwickeln wir nicht-invasive reparative Therapiekonzepte 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>). Die Studie steht kurz vor dem Abschluss. In einem weiteren Projekt untersuchen wir genetische Faktoren, die zu peripartalem Herzversagen führen können. 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, multizentrischen DIGIT-HF Studie wird an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die Wirksamkeit von Digitoxin auf Sterblichkeit und Krankenhausaufnahmen geprüft. Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) sind ein interdisziplinärer Schwerpunkt.

### **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 katecholaminergen 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 und Biomarkerpanels (basierend auf NT-proBNP, PAI1 und miR-146a) 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 gentherapeutische Verfahren zum Einsatz, die die intrazelluläre Signaltransduktion (microRNAs) als auch die epigenetische (Fehl-)Programmierung der Gefäßwandzellen beeinflussen sollen.

## **Ausgewähltes Forschungsprojekt**

### **Myeloid-Derived Growth Factor zur Gewebereparatur nach Herzinfarkt**

Dank verbesserter Prävention und Primärversorgung sehen wir heute weniger Herzinfarktpatienten mit schwer eingeschränkter Herzfunktion als noch vor wenigen Jahren. Patienten mit großem Infarktschaden, zum Teil im kardiogenen Schock, bleiben dennoch eine große klinische Herausforderung. Gelingt es die Patienten zu stabilisieren, so haben sie ein hohes Risiko eine chronische Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) davonzutragen. Die Entwicklung einer Herzinsuffizienz wird nicht allein durch die Größe des Infarkts bestimmt. Die Wundheilungsprozesse nach Infarkt legen vielmehr den Grundstein für langfristige Umbauprozesse des Herzens. Verläuft die Wundheilung günstig so entsteht eine kleine Narbe, im ungünstigen Fall kommt es zu Infarktexpansion und Erweiterung des Herzens. Es gibt derzeit keine spezifischen Ansätze die Infarktheilung therapeutisch zu beeinflussen.

### **Zelltherapie: Licht und Schatten**

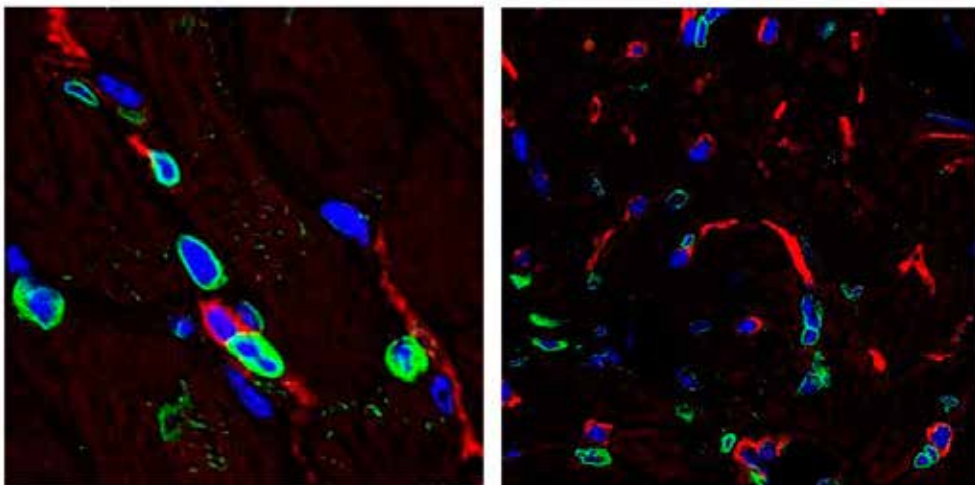
Seit einigen Jahren hofft man durch zelltherapeutische Verfahren die Infarktheilung zu verbessern. Die meiste Erfahrung wurde mit patienteneigenen Knochenmarkzellen gesammelt. Die Zellen werden durch Punktion des Beckenkamms gewonnen, in einem Reinraum aufbereitet und in den ersten Tagen nach Infarkt über einen Katheter in das Infarktgefäß infundiert. Es werden jedoch zunehmend Limitationen dieses Therapieansatzes deutlich. Zum einen fällt die hohe Variabilität der Studienergebnisse auf. Die jüngsten Studien konnten keine signifikanten Effekte der Knochenmarkzelltherapie nachweisen. Die Ursachen hierfür bleiben weitgehend im Dunkeln, kamen doch in allen Studien unterschiedliche Zellisoliationsprotokolle zum Einsatz. Die Verwendung patienteneigener Zellen führt dazu, dass jedes Zellprodukt einzigartig in seiner Zusammensetzung und Funktion ist. Die Zellen können also nicht bei jedem Patienten gleich wirksam sein. Kardiovaskuläre Risikofaktoren, v. a. ein hohes Lebensalter reduzieren zudem die Wirksamkeit der Zellen. Als vielleicht wichtigste Erkenntnis bleibt, dass Knochenmarkzellen überhaupt das Potenzial haben die Erholung der Herzfunktion nach Infarkt günstig zu beeinflussen. Wir haben uns daher gefragt, ob sich auf dieser Grundlage eine zuverlässigere und weniger invasive Therapie entwickeln lässt.

### **Parakrine Mechanismen**

Knochenmarkzellen sind ein Mix aus Monozyten, Lymphozyten, Vorläuferzellen und vereinzelt Stammzellen. All diese Zellen sezernieren hunderte von Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren. Man vermutet daher, dass Knochenmarkzellen die Infarktheilung über parakrine Mechanismen stimulieren. Wenn nun aber Knochenmarkzellen über sezernierte Faktoren wirken, so lässt sich der Therapieeffekt möglicherweise durch einzelne Wachstumsfaktoren (Proteine) imitieren. Die meisten Wachstumsfaktoren sind pleiotrop, wirken also auf verschiedene Zelltypen und beeinflussen unterschiedliche biologische Prozesse. Ein einziger pleiotroper Wachstumsfaktor könnte also reichen, kritische Stellschrauben der Infarktheilung zu justieren. Konzeptionell hätte eine Proteintherapie mehrere Vorteile: rekombinante Proteine lassen sich in industriellem Maßstab in hochreiner und gut standardisierter Form herstellen (siehe Erythropoietin, Insulin, Interferone, etc.). Eine Proteintherapie wäre zudem immer verfügbar und ließe sich problemlos in etablierte Behandlungspfade integrieren. Schließlich lassen sich Proteine systemisch applizieren, die Therapie wäre also für die Patienten weniger belastend.

### Proteintherapie nach Herzinfarkt

In der Molekularen und Translationalen Kardiologie in der MHH Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Hochschule Hannover haben wir uns auf die Suche nach einem solchen Wachstumsfaktor gemacht. Ausgangspunkt war eine Analyse des Sekretoms, also der Gesamtheit aller sezernierten Faktoren, in Knochenmarkszellen von Infarktpatienten der BOOST-2 Zelltherapiestudie. Wir haben uns auf bislang schlecht charakterisierte Faktoren konzentriert und einen Wachstumsfaktor entdeckt, der Herzmuskelzellen vor Zelltod schützt und die Angiogenese stimuliert. Das Protein, welches wir Myeloid-Derived Growth Factor (MYDGF) genannt haben, ist evolutionär konserviert; Menschen und Mäuse, aber auch Frösche und Fische produzieren MYDGF. Wir konnten zeigen, dass MYDGF von Monozyten produziert wird (Abb. 1) und in Mäusen die Infarktheilung fördert: Mäuse, deren Monozyten kein MYDGF bilden können, entwickelten größere Infarkttnarben und eher eine Herzinsuffizienz als Kontrolltiere. Umgekehrt ließ sich die Infarktheilung in einem Mäusestamm, der anfällig ist für eine Herzinsuffizienz nach Infarkt, durch Behandlung mit MYDGF Protein verbessern. Die Therapie wurde mit einer Bolusinjektion zum Zeitpunkt der Reperfusion begonnen und mit einer einwöchigen subkutanen Infusion fortgesetzt. Nach 28 Tagen hatten die so behandelten Tiere eine kleinere Infarkttnarbe, kleinere Herzen und eine bessere systolische Funktion (Abb. 2).



**Abb. 1:** Abb. 1. MYDGF (grün) produzierende Entzündungszellen im Infarktgebiet

### Ausblick

Die Infarktheilung findet in einem zeitlich eng umschriebenen Zeitraum statt, in dem die Weichen in Richtung Herzinsuffizienz gestellt werden. Diese Phase ist also ein praktikables Zeitfenster und ein attraktives Ziel für eine zeitlich befristete Proteintherapie. Bis in die Klinik ist es jedoch noch ein weiter Weg. Viele Wachstumsfaktoren haben eine kurze Halbwertszeit und müssten systemisch in hohen Dosen verabreicht werden um ausreichende Plasmaspiegel zu erzielen. Durch Protein Engineering kann es jedoch gelingen die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften eines Wachstumsfaktors zu optimieren; derart optimierte Proteine werden für zahlreiche nicht-kardiovaskuläre Indikationen bereits eingesetzt. In der Kardiologie hingegen wird dieses große Potenzial bislang kaum genutzt. Die Zelltherapie könnte sich somit schlussendlich als Initialzündung für die Entwicklung neuer Proteinpharmaka erweisen.

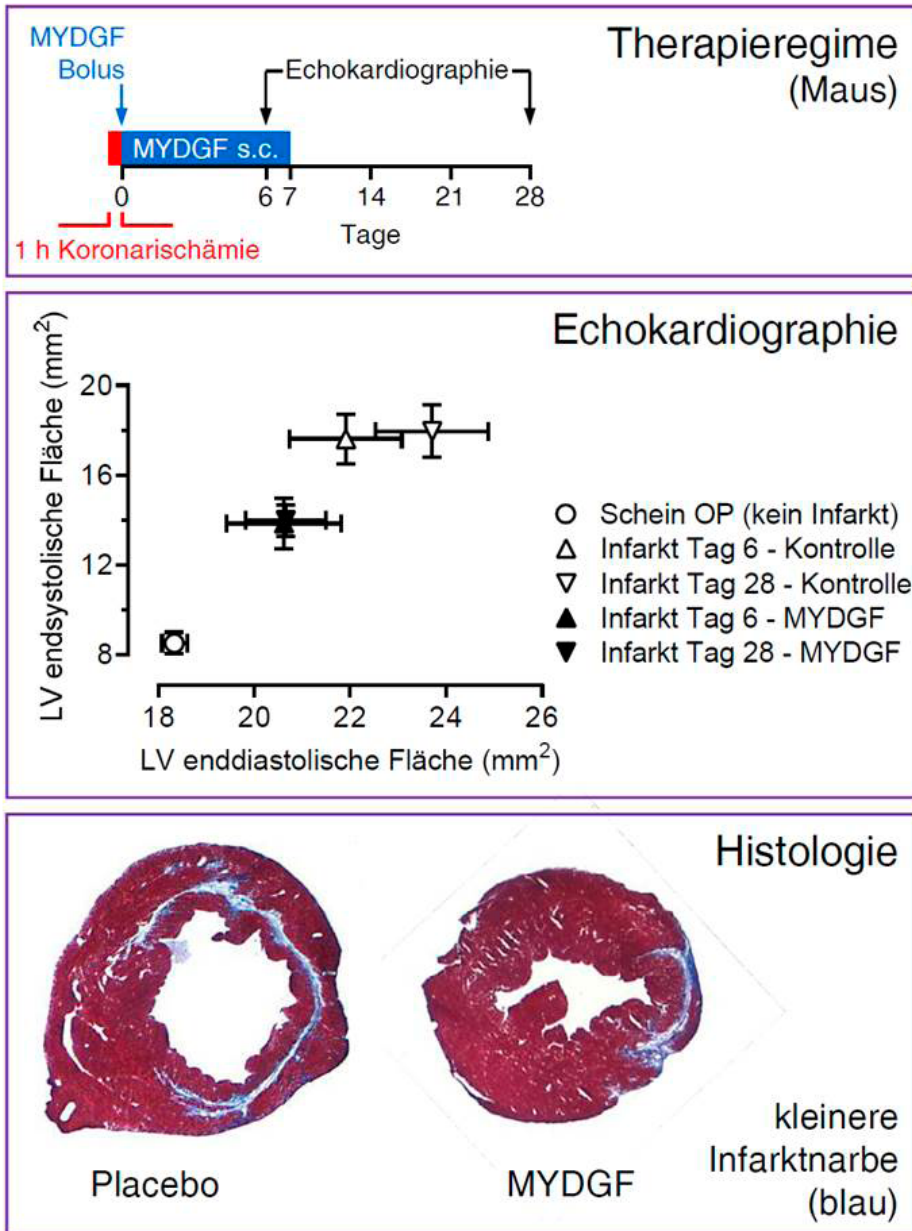


Abb. 2: MYDGF Therapie hemmt Umbauprozesse nach Infarkt

**Literatur**

Korf-Klingebiel M, Reboll MR, Klede S, Brod T, Pich A, Polten F, Napp LC, Bauersachs J, Ganser A, Brinkmann E, Reimann I, Kempf T, Niessen HW, Mizrahi J, Schönfeld HJ, Iglesias A, Bobadilla M, Wang Y, Wollert KC. Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction. Nat Med. 2015;21:140-149.

■ Projektleitung: Korf-Klingebiel, Mortimer (Dr. rer. nat.); Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.)

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Anzahl an A. radialis Thrombosen nach transradialer Koronardiagnostik / perkutaner transluminaler Koronarangioplastie und Langzeitresultate nach 4-wöchiger NMH Behandlung bei symptomatischen Patienten

■ Projektleitung: Brehm, Michael U. (PD Dr. med.)

### Evaluierung innovativer Biomarker zur Verbesserung der Risikostratifizierung und Patientenselektion in der ICD Therapie (BIOMARKER-ICD)

■ Projektleitung: Duncker, David (Dr. med.), Oswald, Hanno (PD Dr. med.), Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.)

### Nicht-Muskel-Myosine bei der Aktivierung und Migration kardialer Fibroblasten: Einfluss auf kardiale Wundheilung und Remodeling

■ Projektleitung: Tillmanns, Jochen (Dr. med.)

### Einfluss von 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.), Zwadlo, Caroline (Dr. med.), Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.)

### Einfluss des Mineralokortikoid- receptors auf die Regulierung, Diagnostik und Therapie des kardialen Remodelings

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.), Fraccarollo, Daniela (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG BA 1742/8-1

### 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: Wirtschaft

### Vorbereitung eines neuen SFB/Transregio/KFO

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.), HTTG-Chirurgie MHH; Förderung: Nds. MWK, VW Vorab (ZN2683)

### Randomisierte Evaluation der Effekte von Anacetrapib durch Lipidveränderung (REVEAL)

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### Regionale Beobachtung von Treatment of HF Patienten (Report-HF)

■ Projektleitung: Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure (DIGIT-HF)

■ Projektleitung: Bavendiek, Udo (PD); Förderung: BMBF

### Cardiac beta1-adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETiCS) Study

■ Projektleitung: Berliner, Dominik (Dr. med.); Förderung: Universitätsklinikum Würzburg, DZHI; BMBF

### Rebirth Active Women " Effekt körperlichen Trainings auf Marker der Sensenz und Leistungsfähigkeit von Frauen in der mittleren Lebensphase"

■ Projektleitung: Berliner, Dominik (Dr. med.); Förderung: Deutsche Herzstiftung



### **Myocardial cellular crosstalk and gene-therapy**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, Rebirth 2

### **Bedeutung des kardiomyozytären Transkriptionsfaktors GATA4 für die Herzregeneration**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/11-1

### **Einfluss von GATA Transkriptionsfaktoren auf die durch mechanische Belastung induzierte myokardiale Fibroblasten Aktivierung, Migration und die Ausschüttung protektiver parakriner Faktoren bei Herzerkrankungen**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/9-1

### **Molekulare Mechanismen der chronischen Herzinsuffizienz. Heisenbergprofessur**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/6-2

### **Kardial sezerniertes CTRP9: Zelluläre Signalmechanismen, Bedeutung für myokardiales Remodeling, systemische Insulinresistenz und mögliche gentherapeutische Ansatzpunkte**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG HE3658/8-1

### **Unraveling the mechanisms of asymmetrical growth and localized translation in cardiac myocytes: molecular imaging and identification of signaling responsive RNA-binding proteins**

■ Projektleitung: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Kehat, Izhak (Prof. Dr. med.); 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: Niersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur (NMWK) Nieders. Vorab, Niedersächsisch-israelische Gemeinschaftsvorhaben (ZN3009)

### **Role of Relaxin in the pathophysiology of pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Wirtschaft

### **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 Hi842/8-1

### **Myocardial Remodelling and Regeneration**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG, Cluster of Excellence REBIRTH II

### **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: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG HI842/9-1

**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: DFG, Cluster of Excellence REBIRTH II

**Bedeutung der atypischen Proteinkinasen C für postnatales Wachstum und Hypertrophie des Herzens**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: DFG KI 765/3-1

**Adaptive and Maladaptive Signaling in Cardiac Growth and Regeneration: Transcriptional circuits for cardiac adaptation, with special Funding for PPCM research and Bromocriptine trial**

■ Projektleitung: Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.); Förderung: Fondation Leducq

**Protektive und immunmodulatorische Funktion von GDF-15 bei viraler Myokarditis**

■ Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG KE 1748/1-1

**Eisenmangel im Kardiomyozyten: Einfluss auf Funktion, Remodeling und Energiestoffwechsel bei Herzinsuffizienz**

■ Projektleitung: Kempf, Tibor (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

**Analysis of Myosin Motor Proteins Conducting Intracellular Vesicle Trafficking for Glucose Uptake in Cardiomyocytes**

■ Projektleitung: Müller, Mirco (Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: MHH, HiLF

**Standardisierung der Betreuung der online-Nachsorge von Defis mit HomeMonitoring (Leuchtturmprojekt)**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**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: Wirtschaft

**Management and Detection of Atrial Tachyarrhythmias in Patients Implanted With Biotronik DX Systems (MATRIX)**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**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: Wirtschaft

**INcrease of VAgal TonE in Heart Failure (InnovateHF)**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**GREAT Register**

■ Projektleitung: Oswald, Hanno (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Effekt der therapeutischen Inhibition von miR-199a-5p auf Remodeling-Prozesse nach Myokardinfarkt**

■ Projektleitung: Ricke-Hoch, Melanie (Dr rer nat.); Förderung: MHH, HiLF

**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: Ricke-Hoch, Melanie (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG RI 2531/1-1

**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: Wirtschaft

**CSL112 Apolipoprotein A-I bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (CSLCT-HDL-12-77)**

■ Projektleitung: Schäfer, Andreas (Prof. Dr. med.); Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Vascular Remodelling and Regeneration**

**Einfluss des endogenen Kininogens auf die Rekrutierung inflammatorischer Zellen und das vaskuläre Remodeling**

**Modulation der inflammatorischen Signaltransduktion durch den „Regulator of G-Protein Signaling 5“ (RG55) in vaskulären Zellen. 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: Wirtschaft

**More response on cardiac resynchronisation therapy with multipoint pacing (More-CRT MPP)**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**CCM-Register**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**WEAR-IT II Europe: Life Vest in termination tachyarrhythmias in patient at high risk of sudden arrhythmias in patient at high risk of sudden arrhythmic death**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**EFFORTLESS S-ICD Register**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**RELIANCE 4-FRONT-Studie**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**ReduceIT-Studie**

■ Projektleitung: Veltmann, Christian (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**BRAVO 2/3 Effect of BivaliRudin on Aortic Valve Intervention Outcomes 2/3 (BRAVO 2/3)**

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**BIOFLOW IV: Stent-Studie**

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: 19330411

**GABY Register: Anwendungsbeobachtung von bioresorbierbaren Koronarstents**

■ Projektleitung: Widder, Julian (PD Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**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

**Myeloid-Derived Growth Factor (C19orf10) bei Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz: Funktion, Wirkmechanismen und therapeutisches Potenzial**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG WO 552/9-2

**Secreted factors and non-cell-based strategies for cardiac regeneration**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Exzellenzcluster REBIRTH-2

**CXCR4 Antagonism for Cell Mobilisation and Healing in Acute Myocardial Infarction (CATCH-AMI) Studie**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**BOOST II Klinische Studie**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG DR 148/13-1

**Grundlagenforschung Herzinfarkt**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**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 ( Prof. Dr. med.) und Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Chevion, Mordechai (Prof. Dr.), The Hebrew University of Jerusalem; Förderung: German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development

**Myeloid-derived growth factor und Infarktheilung bei Patienten mit ST Hebungsinfarkt**

■ Projektleitung: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.). Mittragsteller: Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Toxikologie, MHH und Reboll, Marc René (Dr. rer. nat.), Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH; Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

**Originalpublikationen**

Akin M, Schäfer A, Akin I, Widder J, Brehm M. Use of New Oral Anticoagulants in the Treatment of Venous Thromboembolism and Thrombotic Prophylaxis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2015;15(2):92-96

Akin M, Widder J, Akin I, Brehm M, Schäfer A. Rationale for Development of New Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2015;15(2):89-91

Andersson C, Preis SR, Beiser A, DeCarli C, Wollert KC, Wang TJ, Januzzi JL Jr, Vasan RS, Seshadri S. Associations of Circulating

Growth Differentiation Factor-15 and ST2 Concentrations With Subclinical Vascular Brain Injury and Incident Stroke. *Stroke* 2015;46(9):2568-2575

Bär C, Bernardes de Jesus B, Serrano R, Tejera A, Ayuso E, Jimenez V, Formentini I, Bobadilla M, Mizrahi J, de Martino A, Gomez G, Pisano D, Mulero F, Wollert KC, Bosch F, Blasco MA. Telomerase expression confers cardioprotection in the adult mouse heart after acute myocardial infarction. *Nat Commun* 2014;5:5863

- Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, Ruilope L, Schlaich MP, Schmieder RE, Whitbourn R, Williams B, Zeymer U, Zirikli A, Mancía G, GSR Investigators. First report of the Global SYMPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension. *Hypertension* 2015;65(4):766-774
- Caobelli F, Akin M, Thackeray JT, Brunkhorst T, Widder J, Berding G, Burchert I, Bauersachs J, Bengel FM. Diagnostic accuracy of cadmium-zinc-telluride-based myocardial perfusion SPECT: impact of attenuation correction using a co-registered external computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;DOI: 10.1093/ehjci/jev312
- Daniel JM, Reich F, Dutzmann J, Weisheit S, Teske R, Gündüz D, Bauersachs J, Preissner KT, Sedding DG. Cleaved high-molecular-weight kininogen inhibits neointima formation following vascular injury. *Thromb Haemost* 2015;114(3):603-613
- Derda AA, Thum S, Lorenzen JM, Bavendiek U, Heineke J, Keyser B, Stuhmann M, Givens RC, Kennel PJ, Schulze PC, Widder JD, Bauersachs J, Thum T. Blood-based microRNA signatures differentiate various forms of cardiac hypertrophy. *Int J Cardiol* 2015;196:115-122
- Duncker D, Delnoy PP, Nägele H, Mansourati J, Mont L, Anselme F, Stengel P, Anselmi F, Oswald H, Leclercq C. First clinical evaluation of an atrial haemodynamic sensor lead for automatic optimization of cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2015;DOI: 10.1093/europace/euv114
- Duncker D, Friedel K, König T, Schreyer H, Lüsebrink U, Duncker M, Oswald H, Klein G, Gardiwal A. Cardiac resynchronization therapy improves psycho-cognitive performance in patients with heart failure. *Europace* 2015;17(9):1415-1421
- Flierl U, Fraccarollo D, Widder JD, Micka J, Neuser J, Bauersachs J, Schäfer A. The nitric oxide donor pentaerythritol tetranitrate reduces platelet activation in congestive heart failure. *PLoS One* 2015;10(4):e0123621
- Flierl U, Nero TL, Lim B, Arthur JF, Yao Y, Jung SM, Gitz E, Pollitt AY, Zaldivia MT, Jandrot-Perrus M, Schäfer A, Nieswandt B, Andrews RK, Parker MW, Gardiner EE, Peter K. Phosphorothioate backbone modifications of nucleotide-based drugs are potent platelet activators. *J Exp Med* 2015;212(2):129-137
- Fraccarollo D, Galuppo P, Neuser J, Bauersachs J, Widder JD. Pentaerythritol Tetranitrate Targeting Myocardial Reactive Oxygen Species Production Improves Left Ventricular Remodeling and Function in Rats With Ischemic Heart Failure. *Hypertension* 2015;66(5):978-987
- Fraccarollo D, Galuppo P, Sieweke JT, Napp LC, Grobbeck P, Bauersachs J. Efficacy of mineralocorticoid receptor antagonism in the acute myocardial infarction phase: eplerenone versus spironolactone. *ESC Heart Failure* 2015;2(3):150-158
- Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CS, Maggioni AP, Ponikowski P, Shah SJ, Solomon SD, Kraigher-Krainer E, Samano ET, Müller R, Roessig L, Pieske B, SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* 2015;314(21):2251-2262
- Güder G, Gelbrich G, Edelmann F, Wachter R, Pieske B, Pankuweit S, Maisch B, Prettin C, Brenner S, Morbach C, Berliner D, Deubner N, Ertl G, Angermann CE, Störk S, Competence Network Heart Failure Germany. Reverse epidemiology in different stages of heart failure. *Int J Cardiol* 2015;184:216-224
- Güder G, Hammer F, Deutschbein T, Brenner S, Berliner D, Deubner N, Bidlingmaier M, Ertl G, Allolio B, Angermann CE, Fassnacht M, Störk S. Prognostic value of aldosterone and cortisol in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure with and without mineralocorticoid receptor antagonism. *J Card Fail* 2015;21(3):208-216
- Güder G, Störk S, Gelbrich G, Brenner S, Deubner N, Morbach C, Wallenborn J, Berliner D, Ertl G, Angermann CE. Nurse-coordinated collaborative disease management improves the quality of guideline-recommended heart failure therapy, patient-reported outcomes, and left ventricular remodelling. *Eur J Heart Fail* 2015;17(4):442-452
- Gündüz D, Klewer M, Bauer P, Tanislav C, Sedding D, Rohrbach S, Schulz R, Aslam M. Compound C inhibits in vitro angiogenesis and ameliorates thrombin-induced endothelial barrier failure. *Eur J Pharmacol* 2015;768:165-172
- Haghikia A, Kaya Z, Schwab J, Westenfeld R, Ehlermann P, Bacheler K, Oetzl R, von Kaisenberg CS, Katus HA, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2015;110(6):60
- Haghikia A, Podewski E, Berliner D, Sonnenschein K, Fischer D, Angermann CE, Böhm M, Röntgen P, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Rationale and design of a randomized, controlled multicentre clinical trial to evaluate the effect of bromocriptine on left ventricular function in women with peripartum cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2015;104(11):911-917
- Korf-Klingebiel M, Reboll MR, Klede S, Brod T, Pich A, Polten F, Napp LC, Bauersachs J, Ganser A, Brinkmann E, Reimann I, Kempf T, Niessen HW, Mizrahi J, Schönfeld HJ, Iglesias A, Bobadilla M, Wang Y, Wollert KC. Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction. *Nat Med* 2015;21(2):140-149
- Limbourg A, von Felden J, Jagavelu K, Krishnasamy K, Napp LC, Kapopara PR, Gaestel M, Schieffer B, Bauersachs J, Limbourg FP, Bavendiek U. MAP-Kinase Activated Protein Kinase 2 Links Endothelial Activation and Monocyte/macrophage Recruitment in Arteriogenesis. *PLoS One* 2015;10(10):e0138542
- Lux M, Andree B, Horvath T, Nosko A, Manikowski D, Hilfiker-Kleiner D, Haverich A, Hilfiker A. In vitro maturation of large-scale cardiac patches based on a perfusable starter matrix by cyclic mechanical stimulation. *Acta Biomater* 2016;30:177-187

- Medunjanin S, Daniel JM, Weinert S, Dutzmann J, Burgbacher F, Brecht S, Bruemmer D, Kähne T, Naumann M, Sedding DG, Züschratter W, Braun-Dullaues RC. DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) permits vascular smooth muscle cell proliferation through phosphorylation of the orphan nuclear receptor NOR1. *Cardiovasc Res* 2015;106(3):488-497
- Nägele H, Lipoldova J, Oswald H, Klein G, Elvan A, Vester E, Bauer W, Bondke H, Reif S, Daub C, Menzel F, Schrader J, Zach G. Home monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: interpretation reliability of the second-generation „IEGM Online“ system. *Europace* 2015;17(4):584-590
- Oswald H, Asbach S, Köbe J, Weglage H, Schulte-Pitzke B, Brachmann J. Effectiveness and Reliability of Selected Site Pacing for Avoidance of Phrenic Nerve Stimulation in CRT Patients with Quadripolar LV Leads: The EffaceQ Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015;38(8):942-950
- Rathmayer M, Scheffer H, Braun M, Heinlein W, Akoglu B, Brechmann T, Gölder SK, Lankisch T, Messmann H, Schneider A, Wagner M, Flessa S, Meier A, Lewerenz B, Gossner L, Faiss S, Toerner T, Werner T, Wilke MH, Lerch MM, Schepp W, DRG-Arbeitsgruppe und das Zeiterfassungsprojekt der DGVS (Autoren im Anhang). Verbesserung der Kostenkalkulation in der Gastroenterologie durch Einführung eines neuen Leistungskatalogs für alle endoskopischen Prozeduren. *Z Gastroenterol* 2015;53(3):183-198
- Sandica E, Boethig D, Blanz U, Goerg R, Haas NA, Laser KT, Kececioglu D, Bertram H, Sarikouch S, Westhoff-Bleck M, Beerbaum P, Horke A. Bovine Jugular Veins versus Homografts in the Pulmonary Position: An Analysis across Two Centers and 711 Patients-Conventional Comparisons and Time Status Graphs as a New Approach. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64(1):25-35
- Schiffer M, Teng B, Gu C, Shchedrina VA, Kasaikina M, Pham VA, Hanke N, Rong S, Gueler F, Schroder P, Tossidou I, Park JK, Staggs L, Haller H, Erschow S, Hilfiker-Kleiner D, Wei C, Chen C, Tardi N, Hakrrouch S, Selig MK, Vasilyev A, Merscher S, Reiser J, Sever S. Pharmacological targeting of actin-dependent dynamin oligomerization ameliorates chronic kidney disease in diverse animal models. *Nat Med* 2015;21(6):601-609
- Sinning JM, Wollert KC, Sedaghat A, Widera C, Radermacher MC, Descoups C, Hammerstingl C, Weber M, Stundl A, Ghanem A, Widder J, Vasa-Nicotera M, Mellert F, Schiller W, Bauersachs J, Zur B, Holdenrieder S, Welz A, Grube E, Pencina MJ, Nickenig G, Werner N, Kempf T. Risk scores and biomarkers for the prediction of 1-year outcome after transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J* 2015;170(4):821-829
- Sommer W, Marsch G, Kaufeld T, Rontgen P, Beutel G, Tongers J, Warnecke G, Tudorache I, Schieffer B, Haverich A, Kühn C. Cardiac Awake Extracorporeal Life Support-Bridge to Decision? *Artif Organs* 2015;39(5):400-408
- Tank J, Heusser K, Brinkmann J, Schmidt BM, Menne J, Bauersachs J, Haller H, Diedrich A, Jordan J. Spike rate of multi-unit muscle sympathetic nerve fibers after catheter-based renal nerve ablation. *J Am Soc Hypertens* 2015;9(10):794-801
- Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA, Seifert B, Hellermann J, Schwyzer M, Eisenhardt K, Jenewein J, Franke J, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Moeller C, Thiele H, Bauersachs J, Tschöpe C, Schultheiss HP, Laney CA, Rajan L, Michels G, Pfister R, Ukena C, Böhm M, Erbel R, Cuneo A, Kuck KH, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaues RC, Cuculi F, Banning A, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KE, Fijalkowski M, Rynkiewicz A, Pawlak M, Opolski G, Dworakowski R, McCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Franz WM, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, Erne P, Bax JJ, Ford I, Ruschitzka F, Prasad A, Lüscher TF. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373(10):929-938
- 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 (68)Ga-citrate and (68)Ga-DOTATATE with (18)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 18F-FDG imaging of myocardial inflammation in mice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(5):771-780
- Thackeray JT, Derlin T, Haghikia A, Napp LC, Wang Y, Ross TL, Schäfer A, Tillmanns J, Wester HJ, Wollert KC, Bauersachs J, Bengel FM. Molecular Imaging of the Chemokine Receptor CXCR4 After Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(12):1417-1426
- Tillmanns J, Hoffmann D, Habbaba Y, Schmitto JD, Sedding D, Fracarrolo D, Galuppo P, Bauersachs J. Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2015;87:194-203
- Uribarri A, Rojas SV, Avsar M, Hanke JS, Napp LC, Berliner D, Bavendiek U, Bauersachs J, Bara C, Sanchez PL, Haverich A, Schmitto JD. First series of mechanical circulatory support in non-compaction cardiomyopathy: Is LVAD implantation a safe alternative? *Int J Cardiol* 2015;197:128-132
- Zwadlo C, Schmidtman E, Szarozsyk M, Kattih B, Froese N, Hinz H, Schmitto JD, Widder J, Batkai S, Bähre H, Kaever V, Thum T, Bauersachs J, Heineke J. Antiandrogenic therapy with finasteride attenuates cardiac hypertrophy and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2015;131(12):1071-1081

### Übersichtsarbeiten

Bavendiek U, Bauersachs J. Digitalis bei Herzinsuffizienz? Gibt es neue Aspekte und weitere Entwicklungen? *Arzneimitteltherapie* 2015;33(4):99-105

Bavendiek U, Bauersachs J. Digitalis bei systolischer Herzinsuffizienz. *Herzmedizin* 2015;(1):18-24

Berliner D, Bauersachs J. Konservative Therapie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz. *Jatros: Kardiologie & Gefäßmedizin* 2015;20(5):82-84

Berliner D, Bauersachs J. Verändert LCZ696 die Therapie der Herzinsuffizienz? *Kompodium Herz-Kreislauf* 2015;11(1):23-27

Duncker D, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C. Underestimated risk for life-threatening ventricular arrhythmias in newly diagnosed peripartum cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2015;36(18):1067-1068

Duncker D, König T, Hohmann S, Veltmann C. ICD-Therapie zur Primär- und Sekundärprophylaxe kongenitaler arrhythmogener Erkrankungen. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2015;26(2):82-93

Dutzmann J, Daniel JM, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, Sedding DG. Emerging translational approaches to target STAT3 signalling and its impact on vascular disease. *Cardiovasc Res* 2015;106(3):365-374

Flierl U, Bauersachs J, Schäfer A. Modulation of platelet and monocyte function by the chemokine fractalkine (CX3 CL1) in cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 2015;45(6):624-633

Hilfiker-Kleiner D. Pregnancy hormones in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;36(18):1064-1066

Hilfiker-Kleiner D. Social freezing of women's eggs. *Eur Heart J* 2015;36(13):773

Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J* 2015;36(18):1090-1097

Hilfiker-Kleiner D, Westhoff-Bleck M, Gunter HH, von Kaisenberg CS, Bohnhorst B, Hoeltje M, Kuehn C. A management algorithm for acute heart failure in pregnancy. The Hannover experience. *Eur Heart J* 2015;36(13):769-770

Westhoff-Bleck M, Hilfiker-Kleiner D. Marfan syndrome and pregnancy: monitoring and management. *Eur Heart J* 2015;36(18):1066-1067

Westhoff-Bleck M, Treptau J, Löffler F, Widder J. Exercise Training in Adults with Complex Congenital Heart Disease. *Ann Sports Med Res* 2015;2(6):1037

Wollert KC. Bone marrow mononuclear cell therapy for acute myocardial infarction: we know what we want, but we just don't know how yet. *Heart* 2015;101(5):337-338

### Buchbeiträge, Monografien

Breymann T, Westhoff-Bleck M. Angeborene Herzfehler und Herzkrankheiten. In: Oldhafer M, Berli H (Hrsg.): *Transitionsmedizin multiprofessionelle Begleitung junger Erwachsener mit chronischer Krankheit*; mit 16 Tabellen. Stuttgart: Schattauer, 2016. S. 66-81

### Abstracts

2015 wurden 70 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Augustynik, Michael (Dr. med.): Extrinsic notch ligand delta-like 1 regulates tip cell selection and vascular branching morphogenesis.

Brod, Torben (Dr. med.): Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction.

Dutzmann, Jochen (Dr. med.): Impact of STAT3 signaling on vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation. Dissertation 2014 IV, 83 Bl. Ill., graph. Darst.

Kuschnerus, Kira (Dr. med.): Die Rolle des Bradykinins und des Kinin-B2-Rezeptors für die vaskuläre Rekrutierung zirkulierender regenerativer mononukleärer Zellen in der koronaren Herzerkrankung.

Mertins, Ramona (Dr. med.): Vergleich der Biomarker NT-proBNP und GDF-15 ist GDF-15 NT-proBNP in der Beurteilung des rechten Systemventrikels bei Patienten mit Zustand nach Vorhofumkehroperation überlegen?

Reißmann, Bruno (Dr. med.): Spiroergometrische Leistungsparameter als Prädiktoren für ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern bei Patienten mit implantiertem Kardioverter-Defibrillator.

Scharf, Gesine Marie (Dr. med.): Highly specific detection of myostatin prodomain by an immunoradiometric sandwich assay in serum of healthy individuals and patients.

Sieweke, Jan-Thorben (Dr. med.): Wirksamkeit der Mineralokortikoidrezeptorinhibition beim akuten Myokardinfarkt im Mausmodell Eplerenon- versus Spironolacton-Therapie.

### Stipendien

Dutzmann, Jochen (Dr. med.): Hochschulinterne Leistungsförderung der Medizinischen Hochschule Hannover für das Projekt "Einfluss epigenetischer Faktoren auf das vaskuläre Remodeling".

Dutzmann, Jochen (Dr. med.): First Contact Initiative Grant des Council of Basic Cardiovascular Science der European Society of Cardiology für einen Forschungsaufenthalt an der Cardiovascular Division des Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Dutzmann, Jochen (Dr. med.): Reisekostenstipendium zur Teilnahme am 8. Symposium und Annual ADMIRE Cost Meeting in Zermatt, Schweiz.

Dutzmann, Jochen (Dr. med.): Reisekostenstipendium zur Teilnahme am 121. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Mannheim, Deutschland.

Haertlé, Marco: Grundförderung der Studienstiftung des Deutschen Volkes.

Haertlé, Marco: Reisekostenstipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes für einen Forschungsaufenthalt an der Cardiovascular Division des Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Haertlé, Marco: Reisekostenstipendium der MHH Alumni für einen Forschungsaufenthalt an der Cardiovascular Division des Brigham

and Women's Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Haertlé, Marco: Auslandsstipendium des Ärztfinanzzentrums Berlin - Sobe & Partner für einen Forschungsaufenthalt an der Cardiovascular Division des Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Sandu, Mircea-Andrei (Dr. rer. nat.): PhD-Stipendium (Rebirth-2).

Nonhoff, Justus; Sieve, Irina; Pietzsch, Stefan: Reisestipendien der DGK für Mannheim.

Kattih, Badder (Dr. med.): DGK-Forschungsstipendium.

### Wissenschaftspreise

Daniel, Jan-Marcus (Dr. med.): Young Investigator Award, 2. Preis, der European Society of Cardiology für den Abstract "Non-canonical sonic hedgehog signaling is selectively induced in adventitial fibroblasts by platelet-derived growth factor-BB".

Dutzmann, Jochen (Dr. med.): Young Investigator Award; 2. Preis, des KardioWIND e.V. für den Abstract "BET-Bromodomain inhibition of epigenetic reprogramming controls negative vascular remodeling"; Poster Award; 1. Preis, des Council of Basic Cardiovascular Science der European Society of Cardiology im Rahmen der CBCS Basic Science Summer School; Young Investigator Award; 2. Preis, der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin für den Abstract "Selektive Hemmung der Proliferation adventitieller Fibroblasten und verminderte Neointimaformation nach Gefäßdilatation durch Inhibition des Sonic Hedgehog-Signalweges".

Knöpp, Kai: Young Investigator Award; 1. Preis des KardioWIND e.V. für den Abstract "miR-146a regulates cardiac regeneration after myocardial infarction".

Korf-Klingebiel, Mortimer (Dr. rer. nat.): Posterpreis; 1. Preis der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 04/2015.

Stapel, Britta (Dr. med.): Rudi-Busse-Young Investigator Award für Experimentelle Herz-Kreislaufforschung, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung in Mannheim.

Grund, Andrea: 3. Posterpreis der DGK Frühjahrstagung.

### Auszeichnungen

Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.): Positive Evaluation der Heisenbergprofessur.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bauersachs, Johann (Prof. Dr. med.): Mitgliedschaften: Fachkollegium Medizin der DFG, Programmkommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, Programmkommission der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Past-Chair der Working Group on Myocardial Function der European Society of Cardiology, Board Member der European Society of Cardiology - Heart Failure Association, Programmkommission der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), 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. Herausgeber "Herz", 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, Clinical 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), Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, European Journal of Clinical Investigation.

Brehm, Michael (PD Dr. med.): 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.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Mitglied der AG1 (Rhythmologie) der DGK, Stv. Sprecher der Sektion „German Chapter of Young Cardiologists ESC“ der DGK, Mitglied der European Heart Rhythm Association (EHRA). Fachgutachter für European Journal of Heart Failure, International Journal of Molecular Sciences, Expert Review of Medical Devices, PLoS ONE, International Journal on Nephrology and Renovascular Disease, Drug Design, Development and Therapy, European Journal of Clinical Investigation.

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. Fachgutachterin für Nature Medicine, Journal of Clinical Investigation, Circulation, Circulation Research, EHJ, EJHF, CVR. Nucleus member der European Society of Cardiology Working Group on Myocardial Function. Fellow des ESC, 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, Mitglied der AG Nachwuchsförderung der Landeshochschulkonferenz Niedersachsen, Forschungsdekanin und Vorsitzende der Forschungskommission der MHH, Vorstandsmitglied des Excellence Clusters Rebirth, Mitglied der Promotionskommission, des IT-Beirates, der Kommission für zentrale Forschungseinrichtungen, Mitglied des Beirats für NIFE, der GWP und des Beirats des ZTL an der MHH. Co-Betreuerin von ca. 10 PhD und rer. nat. Studenten an der MHH. Sowie Mentorin in den Mentorenprogrammen der MHH und der Universitätsklinken Heinrich Heine Düsseldorf und Hamburg Ependorf.

Kempf, Tibor (Prof. 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, Annals of Internal Medicine, Disease Markers, European Heart Journal, Heart, Medical Sciences, Medizinische Klinik, 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 (IJCE), 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 Atheroskleroseforschung; Sprecher der AG Vaskuläre Biologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung; Wiss. Beirat bei der Zeitschrift „Der Kardiologe“; Mitglied des Council on Basic Cardiovascular Sciences der American Heart Association; Fellow der European Society of Cardiology; Fachgutachter für Circulation, Circulation Research, Hypertension, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Journal of the American College of Cardiology, Cardiovascular Research, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Thrombosis Haemostasis, Atherosclerosis, Basic Research in Cardiology, PLoS one.

Tillmanns, Jochen (Dr. med.): Fachgutachter für Molecular Imaging And Biology, European Journal of Clinical Investigation, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. 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: Cardiovascular Imaging,, 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 Kreislaufforschung. 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.

### Patente

Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr. phil.): Diagnosing and treating

peripartum cardiomyopathy through the level of plasminogen activator inhibitor: EP15184498.

Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.): United States Patent (US 8951742 B2, erteilt am 10.02.2015) Assessing susceptibility to cardiac intervention, susceptibility to therapy for heart failure, risk of mortality or further cardiovascular events, and risk of subsequent pulmonary embolism in relevant patients based on determinations of GDF-15, natriuretic peptide, cardiac troponin or combinations thereof.

## 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: Immunologie, Rheumatologie, Immundefekte, HIV, Infektionskrankheiten

### 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. Sie leitet auch das Kompetenzzentrum Infektiologie an der MHH, dessen Re-Zertifizierung gerade durch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie erfolgt ist.

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. 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 Atschekzei im letzten Jahr zur genetischen Aufklärung des Common variablen Antikörpermangelsyndroms (CVID) beitragen (TTU-IICH im DZIF).

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Infektiologie & Flüchtlinge - Prävalenz von Infektionserkrankungen und psychischer Belastungen**

Deutschland ist mit einer großen Zahl von Flüchtlingen konfrontiert. Im Jahr 2015 kamen mehr als eine Million Menschen nach Deutschland. Über die Prävalenz von Infektionserkrankungen bei Flüchtlingen, die im Rahmen der aktuellen Krise nach Deutschland migrieren, ist nur sehr wenig bekannt. Ältere Untersuchungen sind für die aktuelle Population von Migranten nur wenig repräsentativ. Um evidenzbasierte Empfehlungen zum Screening und zur gezielten medizinischen Versorgung von Flüchtlingen zu geben, sind aktuelle Untersuchungen essentiell.

Durch die enge Kooperation unserer Klinik mit dem Malteser Hilfsdienst, konnten bereits seit Beginn der Verschärfung der Flüchtlingskrise im Sommer 2015 prospektive Daten erhoben werden. Bereits in diesem kurzen Zeitraum der Erhebung hat sich das Kollektiv der Migranten stetig verändert: Stamme im Sommer 2015 noch ein Großteil der Flüchtlinge vom Balkan, kommen seit Ende 2015 vor allem Flüchtlinge aus Syrien und Afghanistan.

Das Ziel unserer Untersuchung war zunächst die kontinuierliche Erfassung von somatischen und psychischen Erkrankungen bei Flüchtlingen. Darüber hinaus wurden sowohl Blutproben aus der Routineversorgung genutzt, als auch unsystematisch erfasste Daten aufbereitet und wissenschaftlich nutzbar gemacht.

Die Daten wurden in Kooperation mit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, der Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, der Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen und der Friedrich-Schiller-Universität Jena analysiert. Unsere Ergebnisse können vor allem dabei helfen, die Unsicherheit im Umgang mit Flüchtlingen und die oft unbegründete Sorge vor importierten Infektionserkrankungen zu nehmen. Außerdem erlaubt die kontinuierliche Erfassung und Analyse der Daten es, Ausbrüche schnell zu erkennen und zu bekämpfen. So ist es uns beispielsweise gelungen, den bislang deutschlandweit größten Ausbruch von Krätzeerkrankungen erfolgreich zu behandeln. Auch kleinere Ausbrüche von Windpocken, Hepatitis A, Läusen, Scharlach und Noroviren konnten erkannt und frühzeitig eingedämmt werden. Wir berichten hier exemplarisch über einige infektiologische Themenschwerpunkte.

#### **Hepatitis**

Die Hepatitisprävalenz bei Flüchtlingen in Deutschland ist aktuell nur unzureichend bekannt. Wir konnten durch eine Pilotuntersuchung bei etwa 800 Flüchtlingen, welchen im Rahmen der Routineversorgung angeboten wurde, sich auf Hepatitisviren testen zu lassen, nachweisen, dass die Prävalenz der Hepatitis C sich offenbar nicht deutlich von der der deutschen Allgemeinbevölkerung unterscheidet. Die Prävalenz einer HBs-Antigen-positiven Hepatitis B ist mit 2,3% im Gegensatz zur deutschen Allgemeinbevölkerung mit etwa 0,6% erhöht, allerdings deutlich niedriger, als z.B. bei türkischen Migranten. 90% aller Flüchtlinge wiesen in unserer Untersuchung einen ausreichenden Schutz gegen Hepatitis A auf.

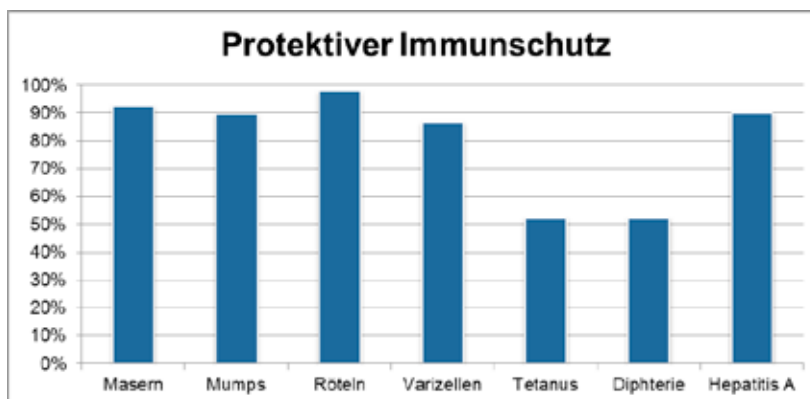
#### **Impfpräventable Erkrankungen**

Das RKI empfiehlt, bereits in den Erstaufnahmeeinrichtungen Flüchtlinge gegen Tetanus, Diphtherie, Polio, Pertussis, Masern, Mumps und Röteln zu impfen. Kinder unter zwölf Jahren sollen zusätzlich gegen Varizellen geimpft werden. Im Verlauf ist für alle Flüchtlinge eine Impfung gegen Hepatitis B empfohlen.

Diese Empfehlungen basieren derzeit auf Expertenmeinungen und Schätzungen, da es noch keine valide Datengrundlage gibt. Durch die serologische Untersuchung von etwa 800 Flüchtlingen aus Erstaufnahmeeinrichtungen konnten wir zeigen, dass der Impfschutz in dieser Population zwar nicht für eine Herdenimmunität ausreichend ist, aber sich nicht deutlich von der deutschen Allgemeinbevölkerung unterscheidet.

Bei unserer Kohortenuntersuchung handelt es sich allerdings um eine selektierte Gruppe von Flüchtlingen. Viele der Flüchtlinge waren bereits seit einigen Wochen in Deutschland, und hatten bereits eine Impfung erhalten. Außerdem fehlten uns häufig Angaben über das Herkunftsland und somit sind diese Daten möglicherweise nicht auf

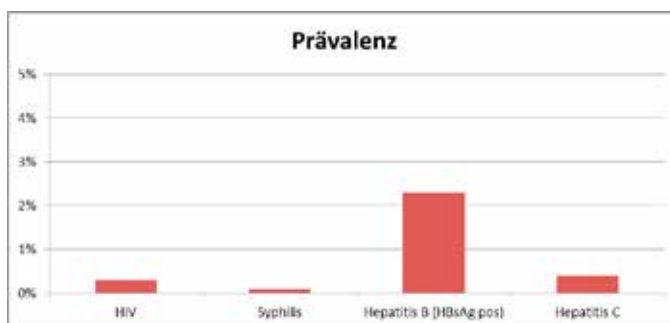
die im Jahr 2016 nach Deutschland migrierenden Flüchtlinge übertragbar. Um hier eine bessere Datengrundlage zu schaffen, konnten wir in einer Erstaufnahmeeinrichtung des Malteser Hilfsdienstes in Celle etwa ca. 700 Flüchtlingen untersuchen, die unselektiert im Rahmen der Erstaufnahmeuntersuchung eine Blutentnahme mit Bestimmung von Masern, Röteln, Varizellen, Tetanus und Diphterieantikörpern erhalten haben. Die Ergebnisse hieraus stehen noch aus, werden aber helfen das Risiko von Ausbrüchen besser einzuschätzen und evidenzbasierte Impfempfehlungen zu ermöglichen. [Abbildung 1]



**Abb. 1:** Prävalenz von protektiven spezifischen IgG Antikörpern gegen impfpräventable Erkrankungen bei Flüchtlingen in Deutschland im August 2015 (n=678, Hepatitis A n=249)

### Sexuell übertragbare Erkrankungen

Viele der aktuell migrierenden Personen sind jung, männlich und reisen allein. Familienbunde werden aufgelöst und das soziale Gefüge ist gestört. Dies stellt ein nicht unerhebliches Risiko für die Übertragung von sexuell übertragbaren Erkrankungen dar. Um hier gezielte Präventionsangebote anzubieten, wurde den Flüchtlingen neben der Testung auf Hepatitis B und C auch eine Testung auf HIV und Syphilis angeboten. Die meisten Flüchtlinge nahmen dieses Angebot an. Die Prävalenz dieser beiden Erkrankungen ist in der aktuellen Migrationswelle niedrig. Der hier größte Risikofaktor für eine HIV Infektion war die Herkunft aus Subsahara Afrika und bestätigt damit die Erfahrungen der letzten Jahre. Im restlichen Kollektiv unterschied sich die Prävalenz nicht von der deutschen Allgemeinbevölkerung. Die einzige Syphilisinfection stellte eine endemische Syphilis dar. Diese in Deutschland unbekannte Erkrankung kann als Schmierinfection auch über Fliegen übertragen werden und verbreitet sich vor allem unter unzureichenden hygienischen Bedingungen. [Abbildung 2]



**Abb. 2:** Prävalenz von Antikörpern gegen sexuell übertragbare Erkrankungen bei Flüchtlingen in Deutschland im August 2015 (Hepatitis B n=793, Syphilis n=790, HIV n=789, Hepatitis C n=236)

### **Scabies (Krätze)**

Während die Prävalenz fast aller anderen Infektionserkrankungen niedrig ist, stellen parasitäre Hauterkrankungen, wie Krätze und Läusebefall ein großes Problem dar. In Flüchtlingslagern der Tropen sind diese Erkrankungen endemisch und können kaum bekämpft werden. Durch die Flucht mit engem Körperkontakt und unzureichenden hygienischen Bedingungen sind diese Erkrankungen bei Flüchtlingen sehr verbreitet.

Im Juli 2015 stellten wir in einer Erstaufnahmeeinrichtung in Hamburg eine massive Häufung von Krätzefällen fest. Etwa ein Viertel der Bewohner waren symptomatisch betroffen. Nach einer initialen symptomatischen Therapie mit topischen Steroiden und Antihistaminika wurde entschieden, dass eine individuelle Behandlung nicht geeignet ist, um den Massenbefall zu bekämpfen. Dies galt insbesondere, da sich zusätzlich noch massenhaft Läuse ausgebreitet hatten.

In Deutschland sind nur topische Therapien zur Bekämpfung von Scabies zugelassen. Die simultane Durchführung einer solchen Behandlung bei etwa 600 Personen ist aber praktisch unmöglich, insbesondere da vorher und nachher eine Dusche erfolgen sollte und die Creme 8 Stunden alle Körperstellen bedecken und an diesen einwirken muss. Wir entschieden daher in Kooperation mit den Gesundheitsbehörden, dass der Import eines sehr wirksamen und sehr gut verträglichen Medikamentes, Ivermectin, erfolgen muss, um diesen Ausbruch wirksam zu bekämpfen. Dieser Import musste gemäß Arzneimittelgesetz personenbezogen über eine französische Apotheke erfolgen, was eine große logistische Vorarbeit erforderte, da viele Flüchtlinge bislang nur unzureichend registriert worden waren.

Mit mehreren hundert Helfern erfolgte dann die Behandlung von ca. 600 Flüchtlingen. Die meisten konnten mit Ivermectin behandelt werden, etwa 10% durften dieses bei einem Alter von < 3 Jahren oder Schwangerschaft nicht erhalten und mussten mit Permethrincreme behandelt werden.

### **Ausblick**

Wir hoffen durch unser frühes und direktes Engagement in der Flüchtlingsmedizin zur Schaffung einer Datengrundlage in der Flüchtlingsversorgung in Deutschland beitragen zu können. Durch die enge Kooperation mit anderen Kliniken der Hochschule, anderen Universitäten, den zuständigen Behörden und durch Beiträge bei Fortbildungen, Kongressen und in Zeitschriften konnte in den letzten Monaten bereits der Unsicherheit im Umgang mit den Infektionserkrankungen bei Flüchtlingen begegnet werden.

■ Projektleitung: Jablonka, Alexandra (Dr. med.), Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Philipp Solbach (Dr. med.), Svenja Hardtke (Dr. rer. nat), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Christine Happel (Dr. med.), Christian Dopfer (Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Marcus Stange (Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen), Bastian Ringe (Dr. med.), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Benjamin Schleenvoigt (Dr. med.), Friedrich-Schiller-Universität Jena; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Deutsche Leberstiftung

## **Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)**

### **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": Allgemeine 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 (DZIF)

**TTU-HIV: Treatment strategies in Primary HIV-1 infection to cure HIV**

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

**TTU-HIV: Contribution of autophagy to HIV reactivation in cell death**

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

**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): Investigation of immune Responses in latent HSV-1 infection in mice**

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

**Engineered antigen-presenting cells and artificial lymph nodes**

■ Projektleitung: Behrens, Georg (Prof. Dr. med.); Förderung: REBIRTH

**Regulatorische 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

**SFB 738: Natural immune Regulation in transplantation**

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**Immunocan: Towards enhancing activities of European instructions in the FDUSCC-IM Cancer Research Joint Institute China: Impact of dendritic cells and other immune cells on activation of natural killer cells in advanced cancer patients**

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: EU, FP7

**Wirksamkeit von Hydroxychloroquin zur Senkung der Inzidenz der Manifestation einer rheumatoiden Arthritis (RA) bei Patienten mit positiven cCP-Antikörpern und Arthralgien**

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Köhler, Lars (Prof. Dr. med.), Niedersächsischer Praxisverbund Arthros+; Förderung: DGRh

**TTU-IIICH: 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 (DZIF)

**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 (DZIF)

**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)

**PRECISEADS zur Klassifizierung von Autoimmunerkrankungen**

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: EU-IMI

**ALB-408 neu EpiX4 Development: Präklinische Entwicklung von EpiX4 (früher ALB-408), ein endogener CXCR4 Peptid-Antagonist, für die hämatopoietische Stammzellmobilisation, die Leukämitherapie, Orphan-Drug bei WHIM-Syndrom und Morbus Waldenström**

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Hock, Dieter (Dr.) Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Münch, Jan (Prof. Dr.), Institute of Molecular Virology, University Ulm; Buske, Christian (Prof. Dr.), Institute of Molecular Virology, University Ulm, Richter, Rudolf (Dr.), Medizinisches Versorgungszentrum Labor Volkmann, Karlsruhe; Bönig, Halvard (Prof. Dr.), Institute for Transfusion Medicine and Immunohematology, University of Frankfurt; Förderung: DFG, Wirtschaft (Pharis), Privatpersonen

**HIT HIDDEN HIV: Strategies screening for new antiviral drug 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: EU, Wirtschaft (Pharis Biotec GmbH) and Institutional Fund Applications grant by EU (hit hidden HIV)

**LEKTI: Entwicklung einer Hautsalbenformulierung von LEKTI als innovativer Wirkstoff zur Behandlung chronisch entzündlicher Hautkrankheiten**

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Mägert, Hans-Jürgen (Prof. Dr.), Hochschule Anhalt; Förderung: Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM) des Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi)

**Fusionspeptid: Entwicklung eines innovativen Kombinations-Pharmazeutikum zur effizienten Therapie von Diabetes mellitus Typ-2**

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Dschietzig, Thomas (Prof. Dr.), Medical Sciences, Immundiagnostik AG, Bensheim; Hocher, Berthold (Prof. Dr.), Universität Potsdam; Förderung: Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM) des Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi)

**Epstein-Barr-Virus „Konzept zur Therapie von Epstein-Barr-Virus-induzierten Erkrankungen durch native Peptide“**

■ Projektleitung: Konsortium EBV Niedersachsen mit Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.) und Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH; Bailer, Margarete (PD Dr.), Universität Stuttgart; Schulz, thomas (Prof. Dr.) Institute of Virology, MHH; Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Twincore, Hannover; Brinkmann, Melanie (Prof. Dr.), HZI, Braunschweig; Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.) und Stahlo-Henning, Christiane (Dr.), Deutsches Primatenzentrum, Göttingen; Ständker, Ludger (PD Dr.), Pharis Biotec GmbH, Hannover, Heß, Rüdiger (Dr.), PXXVision GmbH, Hannover; Förderung: Wirtschaft (Pharis)



**Originalpublikationen**

Ahmad F, Tufa DM, Mishra N, Jacobs R, Schmidt RE. Terminal Differentiation of CD56(dim)CD16(+) Natural Killer Cells Is Associated with Increase in Natural Killer Cell Frequencies After Antiretroviral Treatment in HIV-1 Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015;31(12):1206-1212

Bunse CE, Fortmeier V, Tischer S, Zilian E, Figueiredo C, Witte T, Blaszczyk R, Immenschuh S, Eiz-Vesper B. Modulation of heme oxygenase-1 by metalloporphyrins increases anti-viral T cell responses. *Clin Exp Immunol* 2015;179(2):265-276

Carmona FD, Mackie SL, Martin JE, Taylor JC, Vaglio A, Eyre S, Bossini-Castillo L, Castaneda S, Cid MC, Hernandez-Rodriguez J, Prieto-Gonzalez S, Solans R, Ramentol-Sintas M, Gonzalez-Escribano MF, Ortiz-Fernandez L, Morado IC, Narvaez J, Miranda-Filloy JA, Spanish GCA Group, Beretta L, Lunardi C, Cimmino MA, Gianfreda D, Santilli D, Ramirez GA, Soriano A, Muratore F, Pazzola G, Addimanda O, Wijmenga C, Witte T, Schirmer JH, Moosig F, Schönau V, Franke A, Palm O, Molberg O, Diamantopoulos AP, Carette S, Cuthbertson D, Forbess LJ, Hoffman GS, Khalidi NA, Koening CL, Langford CA, McAlear CA, Moreland L, Monach PA, Pagnoux C, Seo P, Spiera R, Sreih AG, Warrington KJ, Ytterberg SR, Gregersen PK, Pease CT, Gough A, Green M, Hordon L, Jarrett S, Watts R, Levy S, Patel Y, Kamath S, Dasgupta B, Worthington J, Koeleman BP, de Bakker PI, Barrett JH, Salvarani C, Merkel PA, Gonzalez-Gay MA, Morgan AW, Martin J. A large-scale genetic analysis reveals a strong contribution of the HLA class II region to giant cell arteritis susceptibility. *Am J Hum Genet* 2015;96(4):565-580

Goldacker S, Witte T, Huzly D, Schlesier M, Peter HH, Warnatz K. Analysis of specific IgG titers against tick-borne encephalitis in patients with primary antibody deficiency under immunoglobulin substitution therapy: impact of plasma donor origin. *Front Immunol* 2015;5:675

Grote U, Wildenau G, Behrens GMN, Jablonka A. Primärärztliche Versorgung von Flüchtlingen in Deutschland. *Anästh Intensivmed* 2015;56(11):654-660

Henkemeier U, Alten R, Bannert B, Baraliakos X, Behrens F, Heldmann F, Kiltz U, Köhm M, König R, Leipe J, Müller-Ladner U, Rech J, Riechers E, Rubbert-Roth A, Schmidt RE, Schulze-Koops H, Specker C, Tausche AK, Wassenberg S, Witt M, Witte T, Zernicke J, Burkhardt H. Brauchen wir noch klinische Studien in der Rheumatologie? *Z Rheumatol* 2016;75(1):4-10

Jablonka A, Merkesdal S, Schmidt RE. Entzündliche Arthropathien und Systemerkrankungen - Ursachen und Therapie von Schmerzen des Bewegungsapparats. *Kliniker* 2015;44(6):302-307

Kottyan LC, Zoller EE, Bene J, Lu X, Kelly JA, Rupert AM, Lessard CJ, Vaughn SE, Marion M, Weirauch MT, Namjou B, Adler A, Rasmussen A, Glenn S, Montgomery CG, Hirschfield GM, Xie G, Coltescu C, Amos C, Li H, Ice JA, Nath SK, Mariette X, Bowman S, UK Primary Sjogren's Syndrome Registry, Rischmueller M, Lester S, Brun JG, Goransson LG, Harboe E, Omdal R, Cunninghame-Graham DS, Vyse T, Miceli-Richard C, Brennan MT, Lessard JA,

Wahren-Herlenius M, Kvarnstrom M, Illei GG, Witte T, Jonsson R, Eriksson P, Nordmark G, Ng WF, UK Primary Sjogren's Syndrome Registry, Anaya JM, Rhodus NL, Segal BM, Merrill JT, James JA, Guthridge JM, Scofield RH, Alarcon-Riquelme M, Bae SC, Boackle SA, Criswell LA, Gilkeson G, Kamen DL, Jacob CO, Kimberly R, Brown E, Edberg J, Alarcon GS, Reveille JD, Vila LM, Petri M, Ramsey-Goldman R, Freedman BI, Niewold T, Stevens AM, Tsao BP, Ying J, Mayes MD, Gorlova OY, Wakeland W, Radstake T, Martin E, Martin J, Siminovitch K, Moser Sivils KL, Gaffney PM, Langefeld CD, Harley JB, Kaufman KM. The IRF5-TNPO3 association with systemic lupus erythematosus has two components that other autoimmune disorders variably share. *Hum Mol Genet* 2015;24(2):582-596

Ku CL, Lin CH, Chang SW, Chan JF, Kong XF, Lee CH, Rosen EA, Ding JY, Lee WI, Bustamante J, Witte T, Shih HP, Kuo CY, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, Suputtamongkol Y, Yuen KY, Casanova JL, Holland SM, Doffinger R, Browne SK, Chih CY. Anti-IFN-gamma autoantibodies are strongly associated with HLA-DR\*15:02/16:02 and HLA-DQ\*05:01/05:02 across Southeast Asia. *J Allergy Clin Immunol* 2015;DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.018

Li J, Jorgensen SF, Maggadottir SM, Bakay M, Warnatz K, Glessner J, Pandey R, Salzer U, Schmidt RE, Perez E, Resnick E, Goldacker S, Buchta M, Witte T, Padyukov L, Videm V, Folseraas T, Atschekzei 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, Hammarstrom L, Ellinghaus E. Association of CLEC16A with human common variable immunodeficiency disorder and role in murine B cells. *Nat Commun* 2015;6:6804

Lopez-Isac E, Campillo-Davo D, Bossini-Castillo L, Guerra SG, Assasi S, Simeon CP, Carreira P, Ortego-Centeno N, Garcia de la Pena P, Spanish Scleroderma Group, Beretta L, Santaniello A, Bellocchi C, Lunardi C, Moroncini G, Gabrielli A, Riemekasten G, Witte T, Hunzelmann N, Kreuter A, Distler JH, Voskuyl AE, de Vries-Bouwstra J, Herrick A, Worthington J, Denton CP, Fonseca C, Radstake TR, Mayes MD, Martin J. Influence of TYK2 in systemic sclerosis susceptibility: a new locus in the IL-12 pathway. *Ann Rheum Dis* 2015;DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208154

Müller C, Tufa DM, Chatterjee D, Mühlradt PF, Schmidt RE, Jacobs R. The TLR-2/TLR-6 agonist macrophage-activating lipopeptide-2 augments human NK cell cytotoxicity when PGE2 production by monocytes is inhibited by a COX-2 blocker. *Cancer Immunol Immunother* 2015;64(9):1175-1184

Ochoa E, Martin JE, Assasi S, Beretta L, Carreira P, Guillen A, Simeon CP, Koumakis E, Dieude P, Allanore Y, Garcia-Hernandez FJ, Espinosa G, Castellvi I, Trapiella JL, Rodriguez L, Gonzalez-Gay MA, Egurbide MV, Saez L, Callejas-Rubio JL, Vargas-Hitos JA, Hunzelmann N, Riemekasten G, Witte T, Distler JH, Kreuter A, Lunardi C, Santaniello A, Tan FK, Shiels PG, Herrick A, Worthington J, Vonk MC, Koeleman BP, Radstake TR, Mayes MD, Martin J, Spanish Scleroderma Group. Confirmation of CCR6 as a risk factor for anti-topoisomerase I antibodies in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(4 Suppl 91):S31-S35

Roesner LM, Floess S, Witte T, Olek S, Huehn J, Werfel T. Foxp3 regulatory T cells are expanded in severe atopic dermatitis patients. *Allergy* 2015;70(12):1656-1660

Vogel S, Grabski E, Buschjäger D, Klawonn F, Doring M, Wang J, Fletcher E, Bechmann I, Witte T, Durisin M, Schraven B, Mangsbo SM, Schonfeld K, Czeloth N, Kalinke U. Antibody induced CD4 down-modulation of T cells is site-specifically mediated by CD64(+) cells. *Sci Rep* 2015;5:18308

Witte T. Methotrexate as combination partner of TNF inhibitors and tocilizumab. What is reasonable from an immunological viewpoint? *Clin Rheumatol* 2015;34(4):629-634

Witte T, Schulze-Koops H. IgG4-related sialadenitis: IgG4 is helpful, but biopsies are still crucial. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):368

Zhang S, Bakshi RK, Suneetha PV, Fytily P, Antunes DA, Vieira GF, Jacobs R, Klade CS, Manns MP, Kraft AR, Wedemeyer H, Schlaphoff V, Cornberg M. Frequency, Private Specificity, and Cross-Reactivity of Preexisting Hepatitis C Virus (HCV)-Specific CD8+ T Cells in HCV-Seronegative Individuals: Implications for Vaccine Responses. *J Virol* 2015;89(16):8304-8317

### Übersichtsarbeiten

Ansari AW, Ahmad F, Meyer-Olson D, Kamarulzaman A, Jacobs R, Schmidt RE. Natural killer cell heterogeneity: cellular dysfunction and significance in HIV-1 immuno-pathogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2015;72(16):3037-3049

Ryom L, Boesecke C, Gisler V, Manzardo C, Rockstroh JK, Puoti M, Furrer H, Miro JM, Gatell JM, Pozniak A, Behrens G, Battegay M, Lundgren JD, EACS Governing Board. Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. *HIV Med* 2016;17(2):83-88

### Abstracts

2015 wurden 12 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Dennda, Janine (Dr. med.): Epitop-Mapping von Autoantikörpern gegen CD74 bei der Spondyloarthritis.

Große, Katharina (Dr. med.): Autoantikörper gegen die schwere Kette des Ferritins bei Riesenzellarteriitis und Polymyalgia rheumatica.

Tufa, Dejene Milkessa (Dr. rer. nat.): Molecular mechanisms of crosstalk of human NK cells with 6-sulfo LacNAc dendritic cells and mesenchymal stem cells.

Xanthouli, Panagiota (Dr. med.): Autoantikörper gegen Angio-associated-migratory-cell Protein bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes.

### Stipendien

Mohan, Nitya: HBRS: Investigating the role of STIM1-mediated signaling in myeloid-derived cells.

Tufa, Dejene: DGfI für ECI Wien: The TLR 2/6 agonist MALP-2 mediates increased NK cell cytotoxicity when PGE2 production by monocytes is inhibited by COX-2 blockade.

### Wissenschaftspreise

Merkesdal, Sonja (PD Dr. med.): Inzidenz der Manifestation einer rheumatoiden Arthritis bei Patienten mit Arthralgien und positivem CCP-Antikörpernachweis: Pilotstudie zur Wirksamkeit von Hydroxychloroquin.

### 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, 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, Alexander von Humboldt Stiftung, Research Fund - Flanders (FWO). Ad hoc Gutachter für J Infect Dis, 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 Steering Committee of NEAT, the European AIDS Treatment Network.

Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) Mitglied des Editorial Boards von PLOSone und des Review Editorial Boards von Frontiers in NK Cell Biology; Reviewer für PLOSone als Editor; Reviewer für: ChemBioChem, Frontiers in Immunology, Journal of Immunology, Journal of Toxicology and Environmental Health, Molecular & Cellular Immunology, OncoImmunology, Stem Cell Research&Therapy, Stem Cells and Development, TumorBiology.

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.

Merkesdal, Sonja (PD Dr. med.): Editorial Boards: Case Reports in Rheumatology, Rehabilitation Research and Practice; Advisory Boards: Gesundheitsökonomische Expertenrunde seit 2009 (AbbVie).

### **Patente**

Baerlecken, Niklas (Dr. med.) / Ernst, Diana (Dr. med.) / Witte, Torsten (Prof. Dr. med.): Angemeldet: Autoantikörper als Risikomarker für die Arteriosklerose.

Wiite, Torsten (Prof. Dr. med.): EP15178138.2 (Analysis for atherosclerosis); EP 13795229.7 (Analysis for adult-onset Stills disease).

## 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

- 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 auf verschiedenen Gebieten. Alle sind translational ausgerichtet und versuchen damit die Brücke zwischen dem Labor einerseits und der Klinik andererseits herzustellen. Dies bedeutet auch, dass neben der fokussierten wissenschaftlichen Fragestellung Patienten mit diesen Erkrankungen in unseren Ambulanzen gesehen und betreut werden. Folgende Krankheiten bzw. Krankheitsmechanismen sind in unserer Klinik von besonderem Interesse:

Entzündliche, glomeruläre Nierenerkrankungen wie membranöse Glomerulonephritis und fokale Glomerulosklerose, Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung wie Lupus erythematodes oder ANCA-assoziierte Vaskulitis, thrombotische Mikroangiopathien wie hämolytisch-urämisches Syndrom, Diabetische Nephropathie, akutes Nierenversagen und Sepsis Nierenerkrankungen nach Transplantation.

Auf dem Gebiet der Hypertonie sind es vor allem die reno-vaskuläre Hypertonie sowie schwer behandelbare, sogenannte „therapie-resistente“ Hypertonieformen.

In den letzten Jahren sind zu diesen etablierten Schwerpunkten die tubulo-interstitiellen Erkrankungen wie polyzystische Nierenerkrankung oder Speicherkrankheiten wie der Morbus Fabry dazugekommen.

Ein großer Schwerpunkt der Abteilung bilden die Mechanismen der Nierenregeneration. Wir haben bereits vor Jahren gezeigt, dass Nieren in anderen Lebewesen regenerieren können und sind dabei, diese Mechanismen weiter aufzuklären.

Das Ziel ist es, mittels induzierter Stammzellen neues Nierengewebe zu generieren.

Die verschiedene Arbeitsgruppen unserer Klinik beschäftigen sich mit den zellulären und molekularen Mechanismen dieser Krankheiten: Die Innenseite der Gefäße, das Endothel, wird durch die Arbeitsgruppen (AG) Haller, AG Menne, AG David, 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 und die Leukozyten der Gefäßwand werden von der AG Schiffer, der AG Schmitt und der AG Vietinghoff 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 sogenannten 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 (AG Güler, AG Einecke). Weitere Schwerpunkte der experimentellen Forschung in der Abteilung sind die Mechanismen der interstitiellen Fibrose, der Wirkung von Proteasen sowie der Entstehung chronischer Gefäßschäden.

Alle unsere wissenschaftlichen (und klinischen) Bemühungen zielen daraufhin, gesunde Nieren (wieder)herzustellen. Wir haben deshalb damit begonnen, unsere Expertise für die Frage der Nierenregeneration zu fokussieren. Zusammen mit internationalen Partnern wollen wir die Mechanismen der Regeneration von Nierengewebe verstehen und damit eine „neue Niere“ bauen, d.h. mit Hilfe von Stammzellen und einer Matrixstruktur funktionsfähiges, neues Nierengewebe herzustellen. Unser Vorbild ist die Regeneration von Nieren in anderen Spezies, z.B. Fischen, denen es gelingt, bei Verletzungen funktionsfähiges, neues Gewebe entstehen zu lassen.

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, Köhl, 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.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Pharmacological targeting of actin-dependent dynamin oligomerization ameliorates chronic kidney disease**

Chronic kidney disease (CKD) affects hundreds of millions of people worldwide. It is associated with the appearance of significant amounts of high molecular weight plasma proteins in the urine (that is, proteinuria), a symptom of a compromised glomerular filtration barrier (GFB). Renal filter selectivity is maintained by a physical, chemical, and signaling interplay between its three core cellular constituents: glomerular endothelial cells, a basement membrane and highly specialized visceral epithelial cells known as podocytes. Injury or functional impairment to any of these three components of the GFB can lead to proteinuria.

Podocytes are terminally differentiated cells of the glomerulus, which consist of a cell body and primary, microtubule-driven membrane extensions, as well as secondary, actin-based membrane extensions called foot processes. A number of proteins such as nephrin, CD2-associated protein (CD2AP),  $\alpha$ -actinin 4 and inverted formin-2 (INF2) have been implicated in maintaining the podocyte's complex cytoskeletal structure and function. In addition to genetic mutations in key genes, podocyte injury can also be driven by diabetes or hypertension. Irrespective of genetic or disease-based causes, podocyte injury leads to the reorganization of the actin cytoskeleton, which underlies the loss of the actin-based foot processes<sup>1</sup>, a process referred to as foot process effacement. Sustained injury to podocytes results in molecular alterations both within the cell as well as in its extracellular environment, which ultimately causes podocyte loss and glomerular injury.

At present, clinical options to treat proteinuria include lowering the glomerular filtration pressure with blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system or with immunomodulators such as cyclosporine. However, since dysregulation of the actin cytoskeleton upon podocyte injury is a highly dynamic process that involves rapid loss and re-formation of foot processes, it has been suggested that interventions that target actin cytoskeleton dynamics would ameliorate kidney dysfunction.

We and others have shown that the GTPase dynamin is essential for podocyte structure and function. Dynamin regulates clathrin-mediated endocytosis and the actin cytoskeleton. Dynamin has a propensity to oligomerize into higher-order structures which is promoted by lipids, actin filaments and SH3-domain containing proteins. Actin-dependent dynamin oligomerization has been implicated in regulating the actin cytoskeleton both by initiating actin polymerization through the removal of the capping protein gelsolin from the barbed ends of actin filaments and by crosslinking actin filaments. Biochemical analyses using recombinant proteins and fluorescence lifetime imaging microscopy in podocytes

recently showed that the small molecule Bis-T-23 promotes actin-dependent dynamin oligomerization.

Given these observations, we investigated the effects of targeting dynamin's oligomerization cycle with Bis-T-23 in whole animals. Remarkably, Bis-T-23 ameliorated or prevented proteinuria and diminished mesangial matrix expansion in diverse genetic and chronic models of glomerular disease in rodents. Our study suggests the feasibility of treating a diverse range of glomerular kidney diseases by modulating actin dynamics by targeting dynamin's oligomerization cycle.

We found that use of the small molecule Bis-T-23, which promotes actin-dependent dynamin oligomerization and thus increased actin polymerization in injured podocytes, was sufficient to improve renal health in diverse models of both transient kidney disease and of CKD. In particular, administration of Bis-T-23 in these renal disease models restored the normal ultrastructure of podocyte foot processes, lowered proteinuria, lowered collagen IV deposits in the mesangial matrix, diminished mesangial matrix expansion and extended lifespan. These results further establish that alterations in the actin cytoskeleton of kidney podocytes is a common hallmark of CKD, while also underscoring the significant regenerative potential of injured glomeruli and that targeting the oligomerization cycle of dynamin represents an attractive potential therapeutic target to treat CKD.

Podocyte injury accompanied by a dysregulated actin cytoskeleton is observed in almost all cases of proteinuric CKD. In this report, we show the feasibility of targeting the actin cytoskeleton through dynamin and that this strategy has therapeutic potential to combat CKD. Given the role of the cytoskeleton in a number of diverse diseases such as cancer and CKD, earmarking the cytoskeleton as a therapeutic target has been suggested previously. Indeed, compounds aimed at microtubule dynamics are among the most successful anticancer therapies available. When it comes to targeting the actin cytoskeleton, actin filament-specific therapeutics has never been tested in humans. Our insight that the GTPase dynamin directly regulates actin dynamics via its oligomerization cycle suggested that it might be possible to target the actin cytoskeleton using dynamin as a proxy. Using the small molecule Bis-T-23, which promotes actin-dependent dynamin oligomerization, we now report successful targeting of the podocyte actin cytoskeleton in diverse animal models of CKD.

Using a combination of diverse dynamin mutants, experimental organisms and Bis-T-23 we establish the physiological role of dynamin oligomerization in regulating actin cytoskeleton. Morpholino-mediated knockdown of *dnm2* in zebrafish decreased circulating eGFP-DBP, a phenotype that was rescued by presence of wild-type *Dyn2* but not by *Dyn1K/E* (impaired in actin binding) or *Dyn1690K* (impaired in oligomerization). Overexpression of both mutants induced proteinuria by forming hetero-oligomers with endogenous dynamin. This effect was reversed by Bis-T-23, but only in the presence of endogenous zebrafish *Dyn2*, providing direct evidence that Bis-T-23 promotes actin-dependent dynamin oligomerization in the kidney. In a complementary approach, we showed that *DYN1R725A* mice exhibited unusually long foot processes, further providing evidence that dynamin oligomerization regulates actin dynamics in podocytes. Accordingly, *DYN1R725A* mice were protected from LPS-induced proteinuria. In further support of Bis-T-23 targeting the actin cytoskeleton, this compound transiently lowered proteinuria in *ACTN4* mice.

The ability of Bis-T-23 to ameliorate proteinuria and improve glomerular morphology in extremely diverse models of transient kidney disease (LPS and PAN-induced proteinuria) and CKD (*ACTN4*, *PKC ε* KO, *CD2APKO* and STZ-induced diabetes) further validates the idea that actin dysregulation is a common downstream manifestation of podocyte injury. While actin cytoskeleton dynamics is classically linked to foot process effacement and reformation, it has been suggested that active remodeling of cortical actin regulates the spatiotemporal organization of cell surface molecules. Given the unique characteristics of dynamin as a regulatory GTPase that can bind membranes and directly crosslink actin filaments and stimulate actin polymerization, we suggest that dynamin oligomerization can amend injured podocytes by modulating their morphology (that is, reformation of proper foot processes) and signaling properties. Signaling can take the form of positive crosstalk between podocytes, endothelial cells, mesangial cells, and maybe

even progenitor cells of the glomerulus. Supporting this rationale, it has been shown that alterations in the signaling within podocytes initiated proteinuria via crosstalk between podocytes and endothelial cells, and that proteinuria preceded foot processes effacement. Further supporting a role for actin dynamics beyond morphological changes within foot processes, Bis-T-23 prevented and reversed early signs of glomerular injury. Together our study suggests that targeting dynamin's oligomerization cycle might break a vicious cycle of actin dysregulation triggered by missing or defective upstream signals.

In light of dynamin's central role in regulating podocyte actin dynamics, our study suggests that dynamin oligomerization represents a viable target in treating CKD. Currently no specific therapeutic option exists for proteinuria in CKD in general, and no specific treatment option exists for genetic forms of focal segmental glomerulosclerosis in particular. Given that the majority of podocyte injury in CKD can be traced back to the dysregulation of actin, the direct targeting of actin cytoskeleton dynamics in podocytes appears to be an attractive therapeutic approach for human proteinuric kidney disease

■ Projektleitung: Teng, Beina (Dr. rer. nat.), Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

**"A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone, in addition to standard of care, on the progression of kidney disease in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease (FIDELIO-DKD)" IMP 16244**

■ Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**"A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter, event-driven Phase III study to investigate the efficacy and safety of finerenone on the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes mellitus and the clinical diagnosis of diabetic kidney disease in addition to standard of care (FIGARO-DKD)" IMP 17530**

■ Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Seneszenz assoziierter sekretorischer Phänotyp tubulärer Epithelzellen: Einfluss auf die Regeneration im akuten und chronischen Nierenschaden**

■ Projektleitung: Schmitt, Roland (PD Dr. med.); Förderung: DFG

**CALM-FIM\_EUR - CONTROLLING AND LOWERING BLOOD PRESSURE WITH THE MOBIUSHD™ - A PROSPECTIVE MULTICENTER SAFETY STUDY**

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**DZHK Projekt Externe Kooperation "New vascular keys to EndMT and cardiac fibrosis"**

■ Projektleitung: von Vietinghoff, Sibylle (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Georg-August Universität Göttingen; Förderung: BMBF

**Efficacy and tolerability of nicotinamide as add-on therapy compared to placebo in dialysis-dependent patients with hyperphosphatemia (NOPHOS)**

■ Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Harnsäure und Therapie der Hyperurikämie bei Patienten in der German-Chronic-Kidney-Disease-Studie**

■ Projektleitung: Kielstein, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Therapeutische IL-17-Antagonisierung bei Atherosklerose und Niereninsuffizienz**

■ Projektleitung: von Vietinghoff, Sibylle (PD Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Stiftung

**Entwicklung des humanzellenbasierten Mikrofluidik-Mirkoblutgefäßmodells zum Ersatz von Tierversuchen**

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Laserzentrum Hannover e.V.; Förderung: BMBF

**Janssen - 28431754DNE3001 - Quintiles Pharma - Credence: A randomized, double-blind, event-driven, placebo-controlled multi-center study**

■ Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Selektive Immunadsorption von anti-HLA Antikörpern**

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Imuplas; Förderung: VDI Technologiezentrum

**EHEC - Analyse des EHEC Ausbruchs im Mai 2011**

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: UKE Hamburg, Robert-Koch Institut Berlin; Förderung: Bundesministerium für Gesundheit

**Molekulare und zelluläre Biologie des Urokinase/Urokinase Rezeptor vermittelten vaskulären Remodelings: Rolle bei der vaskulären Entzündung**

■ Projektleitung: Doumler, Inna (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

**Performance Characteristics of APS-21EH Dialyzer for free light chain removal by extended Haemodialysis in cast nephropathy with acute renal failure due to multiple myeloma as adjunct to induction chemotherapy**

■ Projektleitung: Kielstein, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**A randomized, multicenter, double-blind, parallel, placebo-controlled 2 diabetes study of the effects of Canagliflozin on renal endpoints in adult subjects with type 2 diabetes mellitus (28431754DIA4003)**

■ Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Charakterisierung der unkonventionellen T-Zellantwort bei Niereninsuffizienz**

■ Projektleitung: von Vietinghoff, Sibylle (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung

**Multiparametrische funktionelle MRT zur nicht-invasiven Beurteilung der akuten und chronischen Nierentransplantatschädigung im Mausmodell**

■ Projektleitung: Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**Analyse der Angiopoietin/Tie2 Signaltransduktion in Hinblick auf Gefäßpermeabilität und Inflammation, sowie die Analyse der akuten Regulation der Tie2 Expression während einer experimentellen Sepsis**

■ Projektleitung: David, Sascha (PD Dr. med.); Förderung: DFG

**Protokoll IM103116 - 'Evaluation of the Benefits and Risks in Maintenance Renal Transplant Recipients Following Conversion to Nulojix® (belatacept)-based Immunosuppression' - Swith**

■ Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Therapeutic modulation of the angiotensin receptor - Tie2 - in experimental kidney transplantation"**

■ Projektleitung: David, Sascha (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung



**Myeloische Zelldifferenzierung in der ischämischen Neovaskularisierung: Regulation von Monozyten- und Makrophagensubtypen durch die Notch Signaltransduktion und funktionelle Bedeutung für die postnatale Arteriogenese LI 948 5/1**

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**Analyse der nephroprotektiven Wirkmechanismen von Fibrinogen BB15-42**

■ Projektleitung: Sörensen-Zender, Inga (Dr. rer.nat.); Förderung: DFG

**Der Einfluss von Niereninsuffizienz auf das atherosklerotische Entzündungsinfiltrat**

■ Projektleitung: von Vietinghoff, Sibylle (PD Dr. med.); Förderung: DFG

**Urokinaserezeptor in intrazellulärer Proteolyse: die Rolle der DNA-Schadensantwort in Krebs und vaskulärem Altern**

■ Projektleitung: Kiyani, Julia (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

**BIOMARGIN**

■ Projektleitung: Gwinner, Wilfried (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Transplantationszentren Frankreich, Belgien, Laborpartner, SMEs; Förderung: EU

**BMBF / DLR - 01GU1105B GENEVA AAV basierte Gentherapie für die therapeutische Neovaskulierung bei chronisch-ischämischer Herzinsuffizienz**

■ Projektleitung: Limbourg, Florian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF

**A Multi-center, Longitudinal, Observational Study of Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) to Establish the Rate, Characteristics, and Determinants of Disease Progression - Otsuka 156-10-291**

■ Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**GCKD - Studie - Case payments**

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: Universitätsklinikum Erlangen

**Analyse des Knochenstoffwechsels von Dialysepatienten anhand von Surrogatparametern**

■ Projektleitung: Patecki, Margret (Dr. med.); Förderung: Stiftung

**Differenzierung adynamer Knochenstoffwechselstörungen versus Osteoporose bei postmenopausalen, dialysepflichtigen Frauen**

■ Projektleitung: Patecki, Margret (Dr. med.); Förderung: DGFN

**Mascara**

■ Projektleitung: Menne, Jan (Prof. Dr. med.); Förderung: EU

**Heisenberg Professur - Transplantationsnephrologie**

■ Projektleitung: Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

**Randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase II Studie zur Beurteilung und Wirksamkeit und Sicherheit eines Impfstoffs mit der Bezeichnung ASP0113 bei CMV**

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase 2-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Impfstoffs mit der Bezeichnung ASP0113 bei Cytomegalovirus (CMV)-seronegativen Nierentransplantatempfängern, die ein Organ eines CMV-seropositiven Spenders erhalten"**

■ Projektleitung: Haller, Hermann (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Originalpublikationen**

Afshar K, David S, Fuehner T, Gottlieb J, Gutzmer R. BRAF Inhibition in a Lung Transplant Recipient With Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol* 2015;1-3

Baisantray A, Bhayana S, Rong S, Ermeling E, Wrede C, Hegermann J, Pennekamp P, Sörensen-Zender I, Haller H, Melk A, Schmitt R. Autophagy Induces Prosenescent Changes in Proximal Tubular S3 Segments. *J Am Soc Nephrol* 2015;DOI: 10.1681/ASN.2014111059

Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, Remuzzi G, Rossing P, Schmieder RE, Nowack C, Kolkhof P, Joseph A, Pieper A, Kimmekamp-Kirschbaum N, Ruilope LM, Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study-Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(9):884-894

Balzer MS, Gross MM, Lichtinghagen R, Haller H, Schmitt R. Got Milk? Breastfeeding and Milk Analysis of a Mother on Chronic Hemodialysis. *PLoS One* 2015;10(11):e0143340

Beck H, Titze SI, Hübner S, Busch M, Schlieper G, Schultheiss UT, Wanner C, Kronenberg F, Krane V, Eckardt KU, Köttgen A, GCKD Investigators. Heart failure in a cohort of patients with chronic kidney disease: the GCKD study. *PLoS One* 2015;10(4):

Bertram A, Lovric S, Engel A, Beese M, Wyss K, Hertel B, Park JK, Becker JU, Kegel J, Haller H, Haubitz M, Kirsch T. Circulating ADAM17 Level Reflects Disease Activity in Proteinase-3 ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(11):2860-2870

Bhayadia R, Schmidt BM, Melk A, Hömme M. Senescence-Induced Oxidative Stress Causes Endothelial Dysfunction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(2):161-169

Budde K, Rath T, Sommerer C, Haller H, Reinke P, Witzke O, Suwelack B, Baeumer D, May C, Porstner M, Arns W. Renal, efficacy and safety outcomes following late conversion of kidney transplant patients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: the randomized APOLLO study. *Clin Nephrol* 2015;83(1):11-21

Budde K, Sommerer C, Rath T, Reinke P, Haller H, Witzke O, Suwelack B, Baeumer D, Sieder C, Porstner M, Arns W. Renal function to 5 years after late conversion of kidney transplant patients to everolimus: a randomized trial. *J Nephrol* 2015;28(1):115-123

de Leeuw PW, Alnima T, Lovett E, Sica D, Bisognano J, Haller H, Kroon AA. Bilateral or unilateral stimulation for baroreflex activation therapy. *Hypertension* 2015;65(1):187-192

de Leeuw PW, Bakris GL, Nadim MK, Haller H, Lovett EG, Bisognano JD. 8b.06: Baroreflex Activation Therapy Consistently Maintains Blood Pressure Reduction in a Large Resistant Hypertension Cohort for at Least 6 Years. *J Hypertens* 2015;33 Suppl 1:e108

Dong L, Nordlohne J, Ge S, Hertel B, Melk A, Rong S, Haller H, von Vietinghoff S. T Cell CX3CR1 Mediates Excess Atherosclerotic Inflammation in Renal Impairment. *J Am Soc Nephrol* 2015;DOI: 10.1681/ASN.2015050540

Erdbrügger U, Scheffner I, Mengel M, Schwarz A, Haller H, Gwinner W. Long-term impact of CMV infection on allografts and on patient survival in renal transplant patients with protocol biopsies. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;309(11):F925-32

Ghosh CC, Mukherjee A, David S, Milam KE, Hunter JT, Parikh SM. Angiopoietin-1 requires oxidant signaling through p47phox to promote endothelial barrier defense. *PLoS One* 2015;10(3):

Ghosh CC, Thamm K, Berghelli AV, Schrimpf C, Maski MR, Abid T, Milam KE, Rajakumar A, Santel A, Kielstein JT, Ahmed A, Thickett D, Wang K, Chase M, Donnino MW, Aird WC, Haller H, David S, Parikh SM. Drug Repurposing Screen Identifies Foxo1-Dependent Angiopoietin-2 Regulation in Sepsis. *Crit Care Med* 2015;43(7):e230-40

Gueler F, Shushakova N, Mengel M, Hueper K, Chen R, Liu X, Park JK, Haller H, Wensvoort G, Rong S. A novel therapy to attenuate acute kidney injury and ischemic allograft damage after allogenic kidney transplantation in mice. *PLoS One* 2015;10(1):e0115709

Guo SM, Han M, Chen MX, Ning Y, Pei GC, Li YQ, Dai W, Ge SW, Deng YJ, Guo YY, Li XQ, Haller H, Xu G, Rong S. Soluble Urokinase Receptor Levels Are Correlated with Focal Segmental Glomerulosclerosis Lesions in IgA Nephropathy: A Cohort Study from China. *PLoS One* 2015;10(9):e0138718

Hanke N, King BL, Vaske B, Haller H, Schiffer M. A Fluorescence-Based Assay for Proteinuria Screening in Larval Zebrafish (*Danio rerio*). *Zebrafish* 2015;12(5):372-376

Haverich A, Haller H. Organtransplantation in Deutschland: Kritische Betrachtung in Zeiten knapper Ressourcen. *Internist (Berl)* 2016;57(1):7-14

Hegermann J, Lünsdorf H, Ochs M, Haller H. Visualization of the glomerular endothelial glycocalyx by electron microscopy using cationic colloidal thorium dioxide. *Histochem Cell Biol* 2016;145(1):41-51

Hoffmann U, Neudörfel C, Daemen K, Keil J, Stevanovic-Meyer M, Lehner F, Haller H, Blume C, Falk CS. NK Cells of Kidney Transplant Recipients Display an Activated Phenotype that is Influenced by Immunosuppression and Pathological Staging. *PLoS One* 2015;10(7):e0132484

Hrubá P, Brabcová I, Gueler F, Krejčík Z, Stránecký V, Svobodová E, Malušková J, Gwinner W, Honsová E, Lodererová A, Oberbauer R, Zachoal R, Viklický O. Molecular diagnostics identifies risks for graft dysfunction despite borderline histologic changes. *Kidney Int* 2015;88(4):785-795

Hueper K, Gueler F, Bräsen JH, Gutberlet M, Jang MS, Lehner F, Richter N, Hanke N, Peperhove M, Martirosian P, Tewes S, Vo Chieu VD, Grosshennig A, Haller H, Wacker F, Gwinner W, Hartung D. Functional MRI detects perfusion impairment in renal allografts with delayed graft function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(12):F1444-51

Hueper K, Hensen B, Gutberlet M, Chen R, Hartung D, Barrmeyer A, Meier M, Li W, Jang MS, Mengel M, Wacker F, Rong S, Gueler F. Kidney Transplantation: Multiparametric Functional Magnetic Reso-

- nance Imaging for Assessment of Renal Allograft Pathophysiology in Mice. *Invest Radiol* 2016;51(1):58-65
- Ius F, Sommer W, Kieneke D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Erdfelder C, Verboom M, Kielstein J, Tecklenburg A, Greer M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. IgM-Enriched Human Intravenous Immunoglobulin-Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti-HLA Antibodies After Lung Transplantation. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001027
- Klemann C, Schröder A, Dreier A, Möhn N, Dippel S, Winterberg T, Wilde A, Yu Y, Thorenz A, Gueler F, Jorns A, Tolosa E, Leonhardt J, Haas JD, Prinz I, Vieten G, Petersen C, Kuebler JF. Interleukin 17, Produced by gammadelta T Cells, Contributes to Hepatic Inflammation in a Mouse Model of Biliary Atresia and Is Increased in Livers of Patients. *Gastroenterology* 2016;150(1):229-241.e5
- Klintworth A, Nolden T, Westhaus S, Rohrmann K, David S, Manns MP, Finke S, Ciesek S, von Hahn T. Cationic amphiphilic drugs enhance entry of lentiviral particles pseudotyped with rabies virus glycoprotein into non-neuronal cells. *Antiviral Res* 2015;124:122-131
- Kluba J, Linnenweber-Held S, Heim A, Ang AM, Raggub L, Broecker V, Becker JU, Schulz TF, Schwarz A, Ganzenmueller T. A rolling circle amplification screen for polyomaviruses other than BKPyV in renal transplant recipients confirms high prevalence of urinary JCPyV shedding. *Intervirology* 2015;58(2):88-94
- Kramann R, Fleig SV, Schneider RK, Fabian SL, DiRocco DP, Maarouf O, Wongboonsin J, Ikeda Y, Heckl D, Chang SL, Rennke HG, Waikar SS, Humphreys BD. Pharmacological GLI2 inhibition prevents myofibroblast cell-cycle progression and reduces kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2015;125(8):2935-2951
- Kugler C, Einhorn I, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Barg-Hock H, Bara C, Haller H, Haverich A. Postoperative weight gain during the first year after kidney, liver, heart, and lung transplant: a prospective study. *Prog Transplant* 2015;25(1):49-55
- Limbourg A, von Felden J, Jagavelu K, Krishnasamy K, Napp LC, Kapopara PR, Gaestel M, Schieffer B, Bauersachs J, Limbourg FP, Bavendiek U. MAP-Kinase Activated Protein Kinase 2 Links Endothelial Activation and Monocyte/macrophage Recruitment in Arteriogenesis. *PLoS One* 2015;10(10):e0138542
- Lukasz A, Beneke J, Thamm K, Kielstein JT, Menne J, Mikesch JH, Schmidt BMW, Haller H, Kümpers P, David S, Schiffer M. Involvement of Angiotensin-2 and Tie2 Receptor Phosphorylation in STEC-HUS Mediated by *Escherichia coli* O104:H4. *Mediators Inflamm* 2015;2015;DOI: 10.1155/2015/670248
- Maass PG, Aydin A, Luft FC, Schächterle C, Weise A, Stricker S, Lindschau C, Vaegler M, Qadri F, Toka HR, Schulz H, Krawitz PM, Parkhomchuk D, Hecht J, Hoffinger I, Wefeld-Neuenfeld Y, Bartels-Klein E, Mühl A, Kann M, Schuster H, Hitayat D, Bialer MG, Wienker TF, Ott J, Rittscher K, Liehr T, Jordan J, Plessis G, Tank J, Mai K, Naraghi R, Hodge R, Hopp M, Hattenbach LO, Busjahn A, Rauch A, Vandeput F, Gong M, Rüschenhoff F, Hübner N, Haller H, Mundlos S, Bilginturan N, Movsesian MA, Klussmann E, Toka O, Bähring S. PDE3A mutations cause autosomal dominant hypertension with brachydactyly. *Nat Genet* 2015;47(6):647-653
- Mancia G, Omboni S, Chazova I, Coca A, Girelli X, Haller H, Parati G, Pauletto P, Papek-Musialik D, Svychchenko Y, FELT Study Group. Effects of the lercanidipine-enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database. *J Hypertens* 2016;34(1):139-148
- Melk A, Baisanry A, Schmitt R. The Yin and Yang of Autophagy in Acute Kidney Injury. *Autophagy* 2016;DOI: 10.1080/15548627.2015.1135284
- Müller-Deile J, Schiffer L, Hiss M, Haller H, Schiffer M. A new rescue regimen with plasma exchange and rituximab in high-risk membranous glomerulonephritis. *Eur J Clin Invest* 2015;45(12):1260-1269
- Müller-Deile J, Schiffer M. Podocyte directed therapy of nephrotic syndrome-can we bring the inside out? *Pediatr Nephrol* 2016;31(3):393-405
- Neumann CL, Menne J, Schettler V, Hagenah GC, Brocks C, Haller H, Schulz EG. Long-term effects of 3-month telemetric blood pressure intervention in patients with inadequately treated arterial hypertension. *Telemed J E Health* 2015;21(3):145-150
- Ostermann AI, Herbers J, Willenberg I, Chen R, Hwang SH, Greite R, Morisseau C, Gueler F, Hammock BD, Schebb NH. Oral treatment of rodents with soluble epoxide hydrolase inhibitor 1-(1-propanoylpiperidin-4-yl)-3-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]urea (TPPU): Resulting drug levels and modulation of oxylipin pattern. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015;121(Pt A):131-137
- Pabst S, Bertram A, Zimmermann T, Schiffer M, de Zwaan M. Physician reported adherence to immunosuppressants in renal transplant patients: Prevalence, agreement, and correlates. *J Psychosom Res* 2015;79(5):364-371
- Raschenberger J, Kollerits B, Titze S, Köttgen A, Bärthlein B, Kicic AB, Forer L, Schönherr S, Weissensteiner H, Haun M, Wanner C, Eckardt KU, Kronenberg F, GCKD study Investigators. Association of relative telomere length with cardiovascular disease in a large chronic kidney disease cohort: the GCKD study. *Atherosclerosis* 2015;242(2):529-534
- Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, Panzer U, Peters H, Benck U, Mertens PR, Kuhlmann U, Witzke O, Gross O, Vielhauer V, Mann JF, Hilgers RD, Floege J, STOP-IgAN Investigators. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373(23):2225-2236
- Ruilope LM, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, Remuzzi G, Rossing P, Schmieder RE, Nowack C, Ferreira AC, Pieper A, Kimmekamp-Kirschbaum N, Bakris GL. Rationale, design, and baseline characteristics of ARTS-DN: a randomized study to assess the safety and efficacy of finerenone in patients with type 2 diabetes mellitus and a clinical diagnosis of diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2014;40(6):572-581
- Schanstra JP, Zürip B, Alkhalaf A, Argiles A, Bakker SJ, Beige J, Bilo HJ, Chatzikyrkou C, Dakna M, Dawson J, Delles C, Haller H,

- Haubitz M, Husi H, Jankowski J, Jerums G, Kleefstra N, Kuznetsova T, Maahs DM, Menne J, Mullen W, Ortiz A, Persson F, Rossing P, Ruggenenti P, Rychlik I, Serra AL, Siwy J, Snell-Bergeon J, Spasovski G, Staessen JA, Vlahou A, Mischak H, Vanholder R. Diagnosis and Prediction of CKD Progression by Assessment of Urinary Peptides. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):1999-2010
- Schiffer M, Teng B, Gu C, Shchedrina VA, Kasaikina M, Pham VA, Hanke N, Rong S, Gueler F, Schroder P, Tossidou I, Park JK, Staggs L, Haller H, Erschow S, Hilfiker-Kleiner D, Wei C, Chen C, Tardi N, Hakroush S, Selig MK, Vasilyev A, Merscher S, Reiser J, Sever S. Pharmacological targeting of actin-dependent dynamin oligomerization ameliorates chronic kidney disease in diverse animal models. *Nat Med* 2015;21(6):601-609
- Schildhorn C, Jacobi C, Weissbrodt A, Hermstedt C, Westhoff JH, Hömme M, Bhayadia R, Gretz N, Falk CS, Schmitt R, Brocker V, Kranzlin B, Melk A. Renal phenotype of young and old telomerase-deficient mice. *Mech Ageing Dev* 2015;150:65-73
- Schmidt JJ, Jahn J, Golla P, Hafer C, Kielstein JT, Kielstein H. Effect of therapeutic plasma exchange on plasma levels and total removal of adipokines and inflammatory markers. *BMC Obes* 2015;2:37-eCollection 2015
- Schmitt R. Hyperkalämie: Was dürfen wir von den neuen Kaliumsenkern erwarten? *Internist (Berl)* 2015;56(7):779-783
- Schreder A, Moschovakis GL, Halle S, Schlue J, Lee CW, Schippers A, David S, Bernhardt G, Ganser A, Pabst O, Förster R, Koenecke C. Differential Effects of Gut-Homing Molecules CC Chemokine Receptor 9 and Integrin-beta7 during Acute Graft-versus-Host Disease of the Liver. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2069-2078
- Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Framke T, Haller H, Schmitt C. Viral Origin, Clinical Course, and Renal Outcomes in Patients With BK Virus Infection After Living-Donor Renal Transplantation. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001066
- Simo R, Ballarini S, Cunha-Vaz J, Ji L, Haller H, Zimmel P, Wong TY. Non-traditional systemic treatments for diabetic retinopathy: an evidence-based review. *Curr Med Chem* 2015;22(21):2580-2589
- Sörensen-Zender I, Bhayana S, Susnik N, Rolli V, Batkai S, Baisantray A, Bahram S, Sen P, Teng B, Lindner R, Schiffer M, Thum T, Melk A, Haller H, Schmitt R. Zinc-alpha2-Glycoprotein Exerts Antifibrotic Effects in Kidney and Heart. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(11):2659-2668
- Sradnick J, Rong S, Luedemann A, Parmentier SP, Bartaun C, Todorov VT, Gueler F, Hugo CP, Hohenstein B. Extrarenal Progenitor Cells Do Not Contribute to Renal Endothelial Repair. *J Am Soc Nephrol* 2015;10.1681/ASN.2015030321
- Susnik N, Melk A, Schmitt R. Tubular Cell Aging and Kidney Repair. *Cell Cycle* 2015;14(22):3521-3522
- Thallas-Bonke V, Jha JC, Gray SP, Barit D, Haller H, Schmidt HH, Coughlan MT, Cooper ME, Forbes JM, Jandeleit-Dahm KA. Nox-4 deletion reduces oxidative stress and injury by PKC-alpha-associated mechanisms in diabetic nephropathy. *Physiol Rep* 2014;2(11):e12192
- Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, Querfeld U, Schmidt BM, Schaefer F, Wühl E, Melk A, 4C Study Consortium. Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors. *Am J Hypertens* 2015;28(12):1480-1488
- Titze S, Schmid M, Köttgen A, Busch M, Floege J, Wanner C, Kronenberg F, Eckardt KU, GCKD study investigators. Disease burden and risk profile in referred patients with moderate chronic kidney disease: composition of the German Chronic Kidney Disease (GCKD) cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(3):441-451
- Toka O, Tank J, Schächterle C, Aydin A, Maass PG, Elitok S, Bartels-Klein E, Hollfinger I, Lindschau C, Mai K, Boschmann M, Rahn G, Movsesian MA, Müller T, Doescher A, Gnath S, Mühl A, Toka HR, Wefeld-Neuenfeld Y, Utz W, Töpfer A, Jordan J, Schulz-Menger J, Klusmann E, Bähring S, Luft FC. Clinical effects of phosphodiesterase 3A mutations in inherited hypertension with brachydactyly. *Hypertension* 2015;66(4):800-808
- Vondran FW, Wintterle S, Bräsen JH, Haller H, Klempnauer J, Richter N, Lehner F, Schiffer M. Abdominalchirurgie trifft Nephrologie: Wichtige nephrologische Aspekte vor und nach Nieren- bzw. Lebertransplantation. *Zentrabl Chir* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1557918
- Weismüller TJ, Lerch C, Evangelidou E, Strassburg CP, Lehner F, Schrem H, Klempnauer J, Manns MP, Haller H, Schiffer M. A pocket guide to identify patients at risk for chronic kidney disease after liver transplantation. *Transpl Int* 2015;28(5):519-528
- Willenberg I, Meschede AK, Gueler F, Jang MS, Shushakova N, Schebb NH. Food Polyphenols Fail to Cause a Biologically Relevant Reduction of COX-2 Activity. *PLoS One* 2015;10(10):e0139147
- Willenberg I, Rund K, Rong S, Shushakova N, Gueler F, Schebb NH. Characterization of changes in plasma and tissue oxylin levels in LPS and CLP induced murine sepsis. *Inflamm Res* 2016;65(2):133-142
- Zannad F, Stough WG, Mahfoud F, Bakris GL, Kjeldsen SE, Kieval RS, Haller H, Yared N, De Ferrari GM, Pina IL, Stein K, Azizi M. Design considerations for clinical trials of autonomic modulation therapies targeting hypertension and heart failure. *Hypertension* 2015;65(1):5-15
- Zapf A, Gwinner W, Karch A, Metzger J, Haller H, Koch A. Non-invasive diagnosis of acute rejection in renal transplant patients using mass spectrometry of urine samples - a multicentre phase 3 diagnostic accuracy study. *BMC Nephrol* 2015;16:153

### Übersichtsarbeiten

Schmitt R, Susnik N, Melk A. Molecular aspects of renal senescence. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20(4):412-416

Süsal C, Seidl C, Schönemann C, Heinemann FM, Kauke T, Gombos P, Kelsch R, Arns W, Bauerfeind U, Hallensleben M, Hauser IA, Einecke G, Blasczyk R. Determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients: recommendations of the German Society for Immunogenetics. *Tissue Antigens* 2015;86(5):317-323

**Abstracts**

2015 wurden 55 Abstracts publiziert.

**Habilitationen**

Schiffer, Lena (PD Dr. med.): Die Bedeutung des Chemokins CXCL13 beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) mit renaler Beteiligung.

**Promotionen**

Bartels, Janina (Dr. med.): Deletion der Proteinkinase C Isoformen alpha und beta schützt vor diabetischen Nierenschäden im Mausmodell.

Behnert, Astrid (Dr. med.): The role of anti-phospholipase A2 receptor autoantibodies in membranous nephropathy.

Bhayana, Sagar (PhD Nephrology M.Sc. Biochemistry): The role of autophagy in senescence induction in the context of stress induced acute kidney injury.

Grinzoff, Nikolai (Dr. med.): Einfluss der Gabe von hochdosiertem, perioperativ appliziertem Erythropoietin auf die Funktionsaufnahme von Nierentransplantaten.

Krishnasamy, Kashyap Narayan (PhD M.Sc.): Microbial Gene Technology Regulation of macrophage maturation by Notch signalling.

Peukert, Konrad F. W. (Dr. med.): Charakterisierung peripherer invarianter natürlicher Killer-T-Zellen bei Niereninsuffizienz.

Schweer, Torben (Dr. med.): High impact of rejection therapy on the incidence of Post-Transplant-Diabetes mellitus (PTDM) after kidney transplantation.

Zylka, Franziska (Dr. med.): Akutes Nierenversagen nach großen kardiochirurgischen Eingriffen.

**Master**

Baniassad, Bitra: Mechanisms of hypoxia induced acute kidney injury (AKI) in different mouse strains.

**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.

## Klinik für Pneumologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Tobias Welte

Tel.: 0511/532-3530 • E-Mail: [welte.tobias@mh-hannover.de](mailto:welte.tobias@mh-hannover.de) • <http://mh-hannover.de/pneumo.html>

■ Keywords: Pneumologie, Infektiologie, Intensivmedizin

## Forschungsprofil

Die Klinik für Pneumologie deckt klinisch alle Teilbereiche der Pneumologie einschließlich der pneumologischen Infektiologie und Onkologie ab und ist wesentlich im Bereich der internistischen Intensivmedizin tätig.

Wissenschaftlich ist die Abteilung vor allem in folgenden Teilbereichen tätig:

- Akute und chronische bronchopulmonale Infektionen
- Kardiopulmonale Interaktion, vor allem pulmonale Hypertonie
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), schweres Asthma
- interstitielle Lungenerkrankungen
- interventionelle Bronchologie
- Multimodale Therapie thorakaler Tumoren, vor allem des Bronchialcarcinoms
- Lungentransplantation und extrakorporale Lungenersatzverfahren

Schwerpunkt der experimentellen infektiologischen Forschung unter Leitung von U. Maus sind Pathomechanismen der akuten bronchopulmonalen Infektion. Neben einem BMBF geförderten Forschungsprojekt zur Signifikanz einer gesteigerten 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. Im letzten Jahr wurde das Deutsche Bronchiektasenregister PROGNOSIS aufgebaut (siehe ausgewähltes Forschungsprojekt), das Teil des europäischen Bronchiektasenregisters EMBARC ist. F. Ringshausen leitet zudem zusammen mit der Klinik für Immunologie die ambulant stationäre Versorgung von Tuberkulosepatienten.

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. M.M. Hoepfer ist für die Pneumologie federführend am Antrag für eine klinische Forschergruppe mit den Kliniken für Kardiologie und Angiologie und HTTG beteiligt (Thema: (Prä-)terminales Herz- und Lungenversagen: mechanische Entlastung und Reparatur). Zusammen mit dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie hat er die pulmonale Ballondilatation für nicht operable Patienten mit chronischer pulmonaler Thromboembolie in Hannover etabliert.

H. Golpon ist in Zusammenarbeit mit der Klinik für Hämatologie/Onkologie und dem Bereich Thoraxchirurgie für die Behandlung thorakaler Tumoren zuständig. Er vertritt die Pneumologie im Tumorzentrum der MHH. Wissenschaftlich steht dabei die genetische Regulation von pulmonalen Tumoren im Mittelpunkt.

A. Prasse leitet den Forschungsbereich interstitielle Lungenerkrankung in enger Zusammenarbeit mit dem gleichnamigen 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 ist Hannover mit der Initiative "Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH) ein Standort des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL). DZL wurde im Oktober 2015 von einem internationalen Gutachtergremium evaluiert und wird zunächst bis Ende 2020 weitergefördert. T. Welte ist Mitglied des Leitungsgremiums des DZL (Board of Directors). Er ist gleichzeitig im internen Beirat des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) und wesentlich für die Zusammenarbeit verschiedener Zentren der Gesundheitsforschung zuständig.

T. Welte ist Past Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Vizepräsident der Deutschen Sepsis Gesellschaft und

Stiftungsratsvorsitzender der Stiftung des Kompetenznetzwerks ambulante Pneumonie (CAPNETZ). Er ist einer der Kandidaten für die Präsidentschaft der European Respiratory Society.

T. Welte ist Sprecher des Fachkollegs 1 (Entzündung) der DFG.

### **Ausgewähltes Forschungsprojekt**

#### **PROGNOSIS (The PROspective German NON-CF bronchiectasis patient registry)**

Nicht durch eine Mukoviszidose (cystische Fibrose, CF) bedingte Bronchiektasen (Non-CF-Bronchiektasen) stellen einen heterogenen Erkrankungskomplex mit vielen zugrunde liegenden Ursachen dar. Verlässliche und belastbare Daten zur

Prävalenz und Inzidenz von Non-CF-Bronchiektasen sind in Deutschland bislang nicht vorhanden.

Bronchiektasen werden häufig als Rare oder Orphan Disease bezeichnet, obwohl sie wahrscheinlich viel häufiger vorkommen als angenommen.

Bis heute gibt es keine zugelassene Therapie für diese Erkrankung.

Nach längerer Vorarbeit ist das deutsche Bronchiektasen-Register PROGNOSIS (The PROspective German Non-CF bronchiectasis patient registry) im dritten Quartal 2015 mit der Rekrutierung der ersten Patienten gestartet.

Die Ziele von PROGNOSIS sind unter anderem der Aufbau eines deutschlandweiten, repräsentativen, prospektiven, beobachtenden (nicht-interventionellen) und longitudinalen Patientenregisters, in dessen Datenbank innerhalb von 3 Jahren mindestens 750 Patienten von 25-35 Zentren sektorenübergreifend rekrutiert werden, um damit wichtige epidemiologische Fragen beantworten zu können. Des Weiteren soll eine deutschsprachige Leitlinie zur Diagnostik und zum Management von Non-CF-Bronchiektasen in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) e.V. erstellt werden.

PROGNOSIS liefert auch die deutschen Daten für das europäische Bronchiektasenregister EMBARC (European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration), das im Rahmen der Innovative Medicines Initiative (IMI) "Inhaled antibiotics in bronchiectasis and cystic fibrosis" von der EU und der European Respiratory Society finanziert wird. T. Welte und F. Ringshausen sind im Steering Committee von EMBARC.

Beide sind Workpackage Leader im IMI Projekt und für das Teilprojekt 4a "Phase Ib PK and safety study in BE patients with first assessment of efficacy (BAL30072)" zuständig.

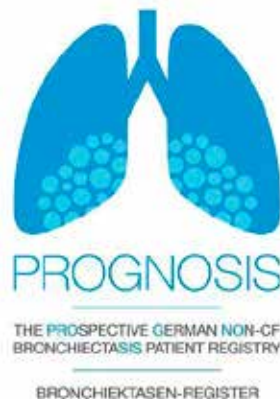


Abb. 1:

■ Projektleitung: Ringshausen, F.(Dr.), Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: CAPNETZ Stiftung; Förderung: EU, Wirtschaft

### Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

#### Deutsches Zentrum für Lungenforschung Geschäftsführung

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00201

#### Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Biomarker und Phänotypen

■ Projektleitung: Hohlfeld, J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Fraunhofer ITEM; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00201



### **Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen - Versorgungsforschung "BeoNet"**

■ Projektleitung: Lingner, H. (Dr.), Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Medizinische Psychologie; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00201

### **Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - Grundlagenforschung und Präventive Strategien**

■ Projektleitung: Maus, U.A. (Prof. Dr.)

### **Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - CAPNETZ Stiftung**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: CAPNETZ Stiftung Barten, G. (Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00204

### **Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden bei Kindern - PedCAPNETZ**

■ Projektleitung: Hansen, G. (Prof. Dr.), Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: CAPNETZ Stiftung; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00201

### **Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - Clinical Trial: GI-Hope, GM-CSF Inhalation zur Verbesserung der Wirtsabwehr und der Wiederherstellung der alveolären Barrierefunktion**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Seeger, W. (Prof. Dr.), Universität Gießen/Marburg; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL67201

### **Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen - Strategische Initiativen, Auslösende Mechanismen und Zelluläre Plastizität**

■ Projektleitung: Maus, U.A. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00201

### **Pulmonale Hypertonie - Translationale Forschung**

■ Projektleitung: Hoepfer, M.M. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Haverich, A. (Prof. Dr.), HTTG; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00201

### **Pulmonale Hypertonie - Biomarker**

■ Projektleitung: Hoepfer, M.M. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00201

### **Lungenerkrankungen im Endstadium - Transplantation**

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Prof. Dr.), Maus, U.A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Warnecke, G. (PD Dr.), Klinik für HTTG; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00201

### **Lungenerkrankungen im Endstadium - Clinical Trial: Auswirkungen von denovo spenderspezifischen Antikörpern auf die Überlebensrate von Patienten nach Lungentransplantation**

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00201

### **Lungenerkrankungen im Endstadium - Extracorporeale Membranoxygenierung**

■ Projektleitung: Hoepfer, M.M. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Haverich, A. (Prof. Dr.), Klinik für HTTG; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00201

### **Lungenerkrankungen im Endstadium -Versorgungsforschung "BeoNet"**

■ Projektleitung: Lingner, H. (Dr.), Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Medizinische Psychologie; Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Lungenforschung, 82DZL00201

### **Deutsch- französische Lungenschule - Einfluss von alpha1-Antitrypsin auf Veränderungen des mikrovaskulären Endothels bei der Ausprägung von chronisch entzündlichen pulmonalen Erkrankungen**

■ Projektleitung: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Dt. Französische Lungenschule, 01KX1316

**Randomized double blind placebo-controlled study to demonstrate that antibiotics are not needed in moderate acute exacerbations of COPD - The ABACOPD Study**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: CAPNETZ Stiftung, Rohde, G. (Prof. Dr.), Maastricht; Förderung: BMBF, klinisches Studienprogramm, 01KG1206

**Evaluierung der therapeutischen Effizienz neutraler Serinproteasen zur pulmonalen Infektabwehr mykobakterieller Infektionen in der Maus**

■ Projektleitung: Maus, U.A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ehlers, S. (Prof. Dr.), Forschungszentrum Borstel; Förderung: MA 2583/2-1 und EH 101/10-1

**Förderung der infektionsbiologischen Forschung der Abteilung für Experimentelle Pneumologie**

■ Projektleitung: Maus, U.A. (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsischer Verein zur Bekämpfung der Tuberkulose, Lungen- und Bronchialerkrankungen e. V.

**DZIF- Clinical Trial Unit**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung,

**Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Mechanisms and Biomarkers (IPF-AE)**

■ Projektleitung: Prasse, A. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, 01GM1210A

**avb6 Integrin**

■ Projektleitung: Prasse, A. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Biogen)

**Kosten und Nutzen der individualisierten Medizin, Patientenpräferenzen: Ein Discrete-Choice-Experiment und Evaluation von Managed Care Programmen**

■ Projektleitung: Golpon, H. (PD Dr.); Kooperationspartner: Prof. Dr. von der Schulenburg, Uni Hannover; Förderung: BMBF, 01 EH1201B

**The PROspective German NON-CF Bronchiectasis Patient Registry (PROGNOSIS)**

■ Projektleitung: Ringshausen, F. (Dr.); Förderung: Wirtschaft (Bayer Vital GmbH, Leverkusen)

**The PROspective German NON-CF Bronchiectasis Patient Registry (PROGNOSIS)**

■ Projektleitung: Ringshausen, F. (Dr.); Förderung: Wirtschaft (Insmed Deutschland GmbH, Frankfurt/M.)

**The PROspective German NON-CF Bronchiectasis Patient Registry (PROGNOSIS)**

■ Projektleitung: Ringshausen, F. (Dr.); Förderung: Wirtschaft (Grifols Deutschland GmbH, Frankfurt/M.)

**Phase Ib PK and safety study in BE patients with first assessment of efficacy (BAL30072), Inhaled Antibiotics in Cystic Fibrosis and Bronchiectasis (iABC)**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.), Ringshausen, F. (Dr.); Förderung: INNOVATIVE MEDICINES INITIATIVE (EFPIA)

**Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease, Germany, 2009-2014**

■ Projektleitung: Ringshausen, F. (Dr.); Förderung: Wirtschaft (Insmed Deutschland GmbH, Frankfurt/M.)

**Immunmodulatorische Effekte von Alpha1-Antitrypsin**

■ Projektleitung: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (CSL Behring GmbH)

**Effects of Prolastin Therapy on Peripheral Blood Monocyte Populations**

■ Projektleitung: Janciauskiene, S. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Grifols Deutschland GmbH, Frankfurt/M.)

**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, T. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

**Epidemiologische Studie zur Ambulant erworbenen Pneumonie**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: CAPNETZ Stiftung

**Clinical value of point of care multiplex-PCR testing in critically ill patients with pneumonia requiring ventilation**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Curetis AG)

**Das schwere akute Lungenversagen des Erwachsenen: Einfluss der Versorgungsqualität und individueller Patientenmerkmale auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Überlebenden (DACAPO)**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Universität Regensburg; Förderung: BMBF

**A phase 1, prospective multi-center, open-label study to assess the plasma pharmacokinetics and lung penetration of intravenous (iv) ceftolozane/tazobactam in critically ill patients (CXA-ICU-14-01)**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Cubist Pharmaceuticals)

**A randomised, double-blind, active-controlled parallel group study to evaluate the effect of 52 weeks of once daily treatment of orally inhaled tiotropium + olodaterol fixed dose combination compared with tiotropium on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) exacerbation in patients with severe to very severe COPD." (DYNAGITO)**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Boehringer Ingelheim)

**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, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Insmed Deutschland GmbH, Frankfurt/M.)

**Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study comparing ciprofloxacin DPI 32.5 mg BID intermittently administered for 28 days on / 28 days off or 14 days on / 14 days off versus placebo to evaluate the time to first pulmonary exacerbation and frequency of exacerbations in subjects with non-cystic fibrosis bronchiectasis (RESPIRE1)**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Bayer Vital GmbH, Leverkusen)

**Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study comparing ciprofloxacin DPI 32.5 mg BID intermittently administered for 28 days on / 28 days off or 14 days on / 14 days off versus placebo to evaluate the time to first pulmonary exacerbation and frequency of exacerbations in subjects with non-cystic fibrosis bronchiectasis (RESPIRE2)**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Bayer Vital GmbH, Leverkusen)

**A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of GS-6624 in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (RAINIER)**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Gilead Sciences, Inc)

**Bronchial Sample Collection for a Novel Genomic Test-1**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Veracyte Inc.)

**Investigating significant health trends in idiopathic pulmonary fibrosis nationwide prospective registry**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (GWD-TU Dresden)

**Post-Authorisations Safety Study (PASS) of Esbriet™ (Pirfenidone): A Prospective Observational Registry to Evaluate Long-Term Safety in a Real-World Setting**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Intermune)

**A double-blind, randomized, placebo-controlled cross over study of inhaled alginate oligosaccharide (OligoG) administered for 28 days in subjects with Cystic Fibrosis**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (AlgiPharma AS)

**A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Time to First Pulmonary Exacerbation, Safety and Efficacy of ARD-3150 (Dual Release Ciprofloxacin for Inhalation-DRCFI) Compared with Placebo in the Management of Chronic Lung Infections with Pseudomonas aeruginosa in Patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis, with 28 Day Open Extension and with Pharmacokinetic Sub-study**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Aradigm Corporation)

**A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) to Reduce Oral Corticosteroid Use in Patients With Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid plus Long-acting  $\beta$ 2 Agonist and Chronic Oral Corticosteroid Therapy (ZONDA)**

■ Projektleitung: Prof. Dr.; Förderung: Wirtschaft (AstraZeneca)

**A 2-arm, prospective, randomized, controlled, open-label, 12 month Phase III trial to evaluate the efficacy regarding renal function of Everolimus in combination with a centre specific standard immunosuppressive regimen consisting of CNI, purinantagonists and steroids versus a standard triple immunosuppressive regimen in lung transplant recipients. (4EverLung)**

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Novartis)

**Functional Lung MRI for early detection of lung (work package I) and bone marrow (work package II) transplant failure due to Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS)**

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Prof. Dr. J. Vogel-Claussen, Institut für diagnostische Radiologie; Förderung: BMBF, IFB-Tx

**Intensified immunological monitoring in de novo lung transplantation recipients with de novo tacrolimus based immunosuppression**

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: PD Dr. G. Warnecke, Klinik für HTTG; Förderung: BMBF, IFB-Tx

**A European multi-center, randomised, double-blind trial of Pirfenidone in bronchiolitis-obliterans-syndrome grade 1-2 in lung transplant recipients (EPOS)**

■ Projektleitung: Gottlieb, J. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Prof. Dr. M. Iversen, Ringshospital Copenhagen; Förderung: Wirtschaft (Ringshospital Copenhagen + Intermune)

**Bayer 16719-RESPITE - An open-label, international, multicentre, single-arm, uncontrolled, phase IIIb study of Riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) who demonstrate an insufficient response to treatment with approved dosages of phosphodiesterase 5- inhibitors(PDE-5i)**

■ Projektleitung: Hoeper, M.M. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Bayer Vital GmbH, Leverkusen)

**GS-US-357-1394 - Gilead - A phase 2, dose-ranging, randomised, double-blind, placebo-controlled study of GS-4997 in subjects with pulmonary arterial hypertension**

■ Projektleitung: Hoeper, M.M. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Gilead Sciences, Inc)

**A multi-centre, multinational, open-label, single-dose acute hemodynamic study followed by a multi-centre, multinational, randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled, phase IIa study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and preliminary efficacy (proof-of-concept) of NS-304 in the treatment of Pulmonary arterial hypertension in subjects aged 18 years and over.**

■ Projektleitung: Hoeper, M.M. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Actelion, Basel)

**Exposure Registry Riociguat in patients with pulmonary hypertension Datenbank**

■ Projektleitung: Hoeper, M.M. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Bayer Vital GmbH, Leverkusen)

**Long-term single arm open-label study to assess the safety and tolerability of ACT-293987 in patients with pulmonary arterial hypertension**

■ Projektleitung: Hoeper, M.M. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Actelion, Basel)

**Stiftungsprofessur für pulmonale Hypertonie**

■ Projektleitung: Welte, T. (Prof. Dr.) Hoeper, M.M. (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft (Actelion, Basel)

**Originalpublikationen**

Afshar K, David S, Fuehner T, Gottlieb J, Gutzmer R. BRAF Inhibition in a Lung Transplant Recipient With Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol* 2015;1-3

Aumann I, Kreis K, Damm K, Golpon H, Welte T, Graf von der Schulenburg JM. Treatment-related experiences and preferences of patients with lung cancer: a qualitative analysis. *Health Expect* 2015;DOI: 10.1111/hex.12417

Authors/Task Force Members:, Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Authors/Task Force Members. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119

Bach JP, Gold M, Mengel D, Hattesoehl A, Lubbe D, Schmid S, Takkenberg B, Rieke J, Maddula S, Baumbach JJ, Nell C, Boeselt T, Michelis J, Alferink J, Heneka M, Oertel W, Jessen F, Janciauskiene S, Vogelmeier C, Dodel R, Koczulla AR. Measuring Compounds in Exhaled Air to Detect Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *PLoS One* 2015;10(7):e0132227

Badorrek P, Hohlfeld JM, Krug N, Joshi A, Raut A. Efficacy and safety of a novel nasal steroid, S0597, in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115(4):325-329.e1

Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J, Kahlmeter G, Menichetti F, Nicolau DP, Paiva JA, Tumbarello M, Welte T, Wilcox M, Zahar JR, Poulakou G. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. *Intensive Care Med* 2015;41(5):776-795

Behr J, Bonella F, Bonnet R, Gläser S, Grohe C, Günther A, Koschel D, Kreuter M, Kirsten D, Krügel C, Markart P, Müller-Quernheim J, Neurohr C, Pfeifer M, Prasse A, Schönfeld N, Schreiber J, Wirtz H, Witt C, Costabel U. Positionspapier zur Bedeutung der forcierten Vitalkapazität für Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF). *Pneumologie* 2015;69(8):455-458

Behr J, Kreuter M, Hoeper MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, Andreas S, Claussen M, Grohe C, Wilkens H, Randerath W, Skowasch D, Meyer FJ, Kirschner J, Gläser S, Herth FJ, Welte T, Huber RM, Neurohr C, Schwaiblmair M, Kohlhauf M, Höffken G, Held M, Koch A, Bahmer T, Pittrow D. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015;46(1):186-196

Blanco I, Lipsker D, Lara B, Janciauskiene S. Neutrophilic Panniculitis Associated with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: an Update. *Br J Dermatol* 2015;DOI: 10.1111/bjd.14309

Csanadi A, Kayser C, Donauer M, Gump V, Aumann K, Rawluk J, Prasse A, zur Hausen A, Wiesemann S, Werner M, Kayser G. Prognostic Value of Malic Enzyme and ATP-Citrate Lyase in Non-Small Cell Lung Cancer of the Young and the Elderly. *PLoS One* 2015;10(5):e0126357

D'Armini AM, Ghofrani HA, Kim NH, Mayer E, Morsolini M, Pulido-Zamudio T, Simonneau G, Wilkins MR, Curram J, Davie N, Hoeper MM. Use of responder threshold criteria to evaluate the response to

treatment in the phase III CHEST-1 study. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(3):348-355

Decker S, Gottlieb J, Cruz DL, Müller CW, Wilhelmi M, Krettek C, Wilhelmi M. Percutaneous dilatational tracheostomy (PDT) in trauma patients: a safe procedure. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2015;DOI: 10.1007/s00068-015-0578-9

Drick N, Patecki M, Arelin V, Schmidt JJ, Wahl O, Kielstein JT. Erfolgreiche Hämodialyse bei lebensbedrohlicher Carbamazepinintoxikation: Vorstellung neuer Leitlinien anhand eines Fallberichts. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2015;110(7):551-554

Dumke R, Schnee C, Pletz MW, Rupp J, Jacobs E, Sachse K, Rohde G, Capnetz Study Group. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia* spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011-2012. *Emerg Infect Dis* 2015;21(3):426-434

Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, De Rijcke K, Dembski B, Drevinek P, Heijerman HG, Innes JA, Lindblad A, Marshall B, Olesen HV, Reimann AL, Sole A, Viviani L, Wagner TO, Welte T, Blasi F. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2015;

Fätkenheuer G, Cornely OA, Kern WV, Salzberger B, Stallmach A, Welte T. Kliniken brauchen mehr internistisch ausgebildete Infektiologen. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(3):210-212

Ferrarotti I, Poplawska-Wisniewska B, Trevisan MT, Koepke J, Dresel M, Koczulla R, Ottaviani S, Baldo R, Gorrini M, Sala G, Cavallon L, Welte T, Chorostowska-Wynimko J, Luisetti M, Janciauskiene S. How Can We Improve the Detection of Alpha1-Antitrypsin Deficiency? *PLoS One* 2015;10(8):e0135316

Freise J, Bernau I, Meier S, Zeidler H, Kuipers JG. Optimierte Untersuchung auf C.-Trachomatis-DNA in Synovialflüssigkeit für die klinische Praxis. *Z Rheumatol* 2015;74(9):824-828

Frenzel E, Wrenger S, Brügger B, Salipalli S, Immenschuh S, Aggarwal N, Lichtinghagen R, Mahadeva R, Marcondes AM, Dinarello CA, Welte T, Janciauskiene S. alpha1-Antitrypsin Combines with Plasma Fatty Acids and Induces Angiopoietin-like Protein 4 Expression. *J Immunol* 2015;195(8):3605-3616

Fritzsching B, Zhou-Suckow Z, Trojanek JB, Schubert SC, Schatterny J, Hirtz S, Agrawal R, Muley T, Kahn N, Sticht C, Gunkel N, Welte T, Randell SH, Länger F, Schnabel P, Herth FJ, Mall MA. Hypoxic epithelial necrosis triggers neutrophilic inflammation via IL-1 receptor signaling in cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(8):902-913

Frost AE, Barst RJ, Hoepfer MM, Chang HJ, Frantz RP, Fukumoto Y, Galie N, Hassoun PM, Klose H, Matsubara H, Morrell NW, Peacock AJ, Pfeifer M, Simonneau G, Tapson VF, Torres F, Dario Vizza C, Lawrence D, Yang W, Felsler JM, Quinn DA, Ghofrani HA. Long-term safety and efficacy of imatinib in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(11):1366-1375

Fuehner T, Clajus C, Fuge J, Jonigk D, Welte T, Haverich A, Greer M, Gottlieb J. Lung Transplantation after Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration* 2015;90(3):243-250

Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiery JL, Grunig E, Oudiz RJ, Vonk-Noordegraaf A, White RJ, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JH, Langley J, Rubin LJ, AMBITION Investigators. Initial Use of Ambisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373(9):834-844

Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoepfer M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46(4):903-975

Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoepfer M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol* 2015;73(12):1127-1206

Gnatiuc L, Buist AS, Kato B, Janson C, Ait-Khaled N, Nielsen R, Koul PA, Nizankowska-Mogilnicka E, Obaseki D, Idolor LF, Harrabi I, Burney PG, BOLD Collaboration. Gaps in using bronchodilators, inhaled corticosteroids and influenza vaccine among 23 high- and low-income sites. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19(1):21-30

Gohrbandt B, Simon AR, Warnecke G, Fischer S, Hagl C, Niehaus A, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Strueber M. Lung Preservation With Perfadex or Celsior in Clinical Transplantation: A Retrospective Single-Center Analysis of Outcomes. *Transplantation* 2015;99(9):1933-1939

Gohrbandt B, Warnecke G, Fischer S, Simon AR, Gottlieb J, Niehaus A, Böthig D, Haverich A, Strueber M. Retrograde in situ versus antegrade pulmonary preservation in clinical lung transplantation: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(1):55-62

Gottlieb J, Zamora MR, Hodges T, Musk AW, Sommerwerk U, Dilling D, Arcasoy S, DeVincenzo J, Karsten V, Shah S, Bettencourt BR, Cehelsky J, Nochur S, Gollob J, Vaishnav A, Simon AR, Glanville AR. ALN-RSV01 for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome after respiratory syncytial virus infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(2):213-221

Gren ST, Rasmussen TB, Janciauskiene S, Hakansson K, Gerwien JG, Grip O. A Single-Cell Gene-Expression Profile Reveals Inter-Cellular Heterogeneity within Human Monocyte Subsets. *PLoS One* 2015;10(12):e0144351

- Hadem J, Gottlieb J, Seifert D, Fegbeutel C, Sommer W, Greer M, Wiesner O, Kielstein JT, Schneider AS, Ius F, Fuge J, Kühn C, Tudorache I, Haverich A, Welte T, Warnecke G, Hoepfer MM. Prolonged Mechanical Ventilation following Lung Transplantation - A Single-Center Study. *Am J Transplant* 2015;DOI: 10.1111/ajt.13632
- Harms A, Fuehner T, Warnecke G, Haverich A, Gottlieb J, Trummer A. Epithelial and Erythrocyte Microvesicles From Bronchoalveolar Lavage Fluid Are Elevated and Associated With Outcome in Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Transplantation* 2015;99(11):2394-2400
- Hartmann C, Behrendt AK, Henken S, Wölbeling F, Maus UA, Hansen G. Pneumococcal pneumonia suppresses allergy development but preserves respiratory tolerance in mice. *Immunol Lett* 2015;164(1):44-52
- Hecker A, Küllmar M, Wilker S, Richter K, Zakrzewicz A, Atanasova S, Mathes V, Timm T, Lerner S, Klein J, Kaufmann A, Bauer S, Padberg W, Kummer W, Janciauskiene S, Fronius M, Schweda EK, Lochnit G, Grau V. Phosphocholine-Modified Macromolecules and Canonical Nicotinic Agonists Inhibit ATP-Induced IL-1 $\beta$  Release. *J Immunol* 2015;195(5):2325-2334
- Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C, Hoepfer MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC. Comparison of C-arm Computed Tomography and Digital Subtraction Angiography in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(1):53-63
- Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, Shimmin D, Sole A, Elborn JS, Ellemunter H, Aurora P, Hogardt M, Wagner TO, ECORN-CF Study Group. Erratum to Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulm Med* 2015;2015:698460
- Hoepfer MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015;24(136):272-282
- Hoepfer MM, Behr J, Held M, Grunig E, Vizza CD, Vonk-Noordeggraaf A, Lange TJ, Claussen M, Grohe C, Klose H, Olsson KM, Zelniker T, Neurohr C, Distler O, Wirtz H, Opitz C, Huscher D, Pittrow D, Gibbs JS. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Fibrosing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *PLoS One* 2015;10(12):e0141911
- Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol* 2015;203:612-613
- Holz O, Biller H, Mueller M, Kane K, Rosano M, Hanrahan J, Hava DL, Hohlfeld JM. Efficacy and safety of inhaled calcium lactate PUR118 in the ozone challenge model-a clinical trial. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015;16:21
- Holz O, Roepcke S, Watz H, Tegtbu U, Lahu G, Hohlfeld JM. Constant-load exercise decreases the serum concentration of myeloperoxidase in healthy smokers and smokers with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1393-1402
- Holz O, Tan L, Schaumann F, Müller M, Scholl D, Hidi R, McLeod A, Krug N, Hohlfeld JM. Inter- and intrasubject variability of the inflammatory response to segmental endotoxin challenge in healthy volunteers. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;35:50-59
- Homburg U, Renz H, Timmer W, Hohlfeld JM, Seitz F, Luer K, Mayer A, Wacker A, Schmidt O, Kuhlmann J, Turowska A, Roller J, Kutz K, Schluter G, Krug N, Garn H. Safety and tolerability of a novel inhaled GATA3 mRNA targeting DNzyme in patients with TH2-driven asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(3):797-800
- Ius F, Sommer W, Kieneke D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemieni T, Salman J, Erdfelder C, Verboom M, Kielstein J, Tecklenburg A, Greer M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. IgM-Enriched Human Intravenous Immunoglobulin-Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti-HLA Antibodies After Lung Transplantation. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001027
- Ius F, Sommer W, Kieneke D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemieni T, Salman J, Greer M, Hallensleben M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Human Intravenous Immunoglobulins With Rituximab vs. Therapeutic Plasma Exchange With Rituximab for Pre-Emptive Treatment of Early Donors Specific Antibodies After Lung Transplantation: Preliminary Result. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(4, Supplement):S121
- Ius F, Sommer W, Tudorache I, Avsar M, Siemieni T, Salman J, Molitoris U, Gras C, Juettner B, Puntigam J, Optenhoefel J, Greer M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Hoepfer MM, Haverich A, Kuehn C, Warnecke G. Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and midterm results. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(1):49-58
- Ius F, Sommer W, Tudorache I, Avsar M, Siemieni T, Salman J, Puntigam J, Optenhoefel J, Greer M, Welte T, Wiesner O, Haverich A, Hoepfer M, Kuehn C, Warnecke G. Veno-veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure with severe haemodynamic impairment: technique and early outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20(6):761-767
- Jonigk D, Izykowski N, Rische J, Braubach P, Kühnel M, Warnecke G, Lippmann T, Kreipe H, Haverich A, Welte T, Gottlieb J, Laenger F. Molecular Profiling in Lung Biopsies of Human Pulmonary Allografts to Predict Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Am J Pathol* 2015;185(12):3178-3188
- Kayser G, Csanadi A, Kakanou S, Prasse A, Kassem A, Stickeler E, Passlick B, Zur Hausen A. Downregulation of MTSS1 expression is an independent prognosticator in squamous cell carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 2015;112(5):866-873
- Knippenberg S, Brumshagen C, Aschenbrenner F, Welte T, Maus UA. Arginase 1 activity worsens lung-protective immunity against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Eur J Immunol* 2015;45(6):1716-1726
- Knippenberg S, Ueberberg B, Maus R, Bohling J, Ding N, Tort Tarres M, Hoymann HG, Jonigk D, Izykowski N, Paton JC, Ogunniyi AD, Lindig S, Bauer M, Welte T, Seeger W, Guenther A, Sisson TH,

- Gauldie J, Kolb M, Maus UA. Streptococcus pneumoniae triggers progression of pulmonary fibrosis through pneumolysin. *Thorax* 2015;70(7):636-646
- Koepke J, Dresel M, Schmid S, Greulich T, Beutel B, Schmeck B, Vogelmeier CF, Janciauskiene S, Koczulla AR. Therapy with plasma purified alpha1-antitrypsin (Prolastin(R)) induces time-dependent changes in plasma levels of MMP-9 and MPO. *PLoS One* 2015;10(1):e0117497
- Kolditz M, Ewig S, Klapdor B, Schütte H, Winning J, Rupp J, Suttorp N, Welte T, Rohde G, CAPNETZ study group. Community-acquired pneumonia as medical emergency: predictors of early deterioration. *Thorax* 2015;70(6):551-558
- Kolditz M, Ewig S, Schütte H, Suttorp N, Welte T, Rohde G, CAPNETZ study group. Assessment of oxygenation and comorbidities improves outcome prediction in patients with community-acquired pneumonia with a low CRB-65 score. *J Intern Med* 2015;278(2):193-202
- Kramer R, Sauer-Heilborn A, Welte T, Guzman CA, Abraham WR, Höfle MG. Cohort Study of Airway Mycobiome in Adult Cystic Fibrosis Patients: Differences in Community Structure between Fungi and Bacteria Reveal Predominance of Transient Fungal Elements. *J Clin Microbiol* 2015;53(9):2900-2907
- Kramer R, Sauer-Heilborn A, Welte T, Jauregui R, Brettar I, Guzman CA, Höfle MG. High individuality of respiratory bacterial communities in a large cohort of adult cystic fibrosis patients under continuous antibiotic treatment. *PLoS One* 2015;10(2):e0117436
- Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, Kornmann O, Beeh KM, Kappler D, Korn S, Ignatenko S, Timmer W, Rogon C, Zeitvogel J, Zhang N, Bille J, Homburg U, Turowska A, Bachert C, Werfel T, Buhl R, Renz J, Garn H, Renz H. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase. *N Engl J Med* 2015;372(21):1987-1995
- Kugler C, Einhorn I, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Barg-Hock H, Bara C, Haller H, Haverich A. Postoperative weight gain during the first year after kidney, liver, heart, and lung transplant: a prospective study. *Prog Transplant* 2015;25(1):49-55
- Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, Kristoffersen KB, Wei L, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Tamm M, Bhatnagar N, Bucher HC, Luyt CE, Chastre J, Tubach F, Mueller B, Schuetz P. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. *Crit Care* 2015;19:74
- Lachmann N, Ackermann M, Frenzel E, Liebhaber S, Brenig S, Happel C, Hoffmann D, Klimenkova O, Lüttge D, Buchegger T, Kühnel MP, Schambach A, Janciauskiene S, Figueiredo C, Hansen G, Skokowa J, Moritz T. Large-scale hematopoietic differentiation of human induced pluripotent stem cells provides granulocytes or macrophages for cell replacement therapies. *Stem Cell Reports* 2015;4(2):282-296
- Landi C, Bargagli E, Carleo A, Bianchi L, Gagliardi A, Cillis G, Perari MG, Refini RM, Prasse A, Bini L, Rottoli P. A functional proteomics approach to the comprehension of sarcoidosis. *J Proteomics* 2015;128:375-387
- Laue T, Wrann C, Hoffmann-Castendiek B, Pietsch D, Hubner L, Kielstein H. Altered NK cell function in obese healthy humans. *BMC Obesity* 2015;2(1):1
- Le DD, Funck U, Wronski S, Heck S, Tschernig T, Bischoff M, Sester M, Herr C, Bals R, Welte T, Braun A, Dinh QT. Steroid Treatment Reduces Allergic Airway Inflammation and Does Not Alter the Increased Numbers of Dendritic Cells and Calcitonin Gene-Related Peptide-Expressing Neurons in Airway Sensory Ganglia. *Neuroimmunomodulation* 2015;DOI: 10.1159/000440622
- Lenzen H, Cieplik N, Elkharsawi AR, Negm AA, Avsar M, Bara CL, Gottlieb J, Manns MP, Lankisch TO. Gastrointestinal Endoscopy Is Safe in Patients Before and After Lung or Heart Transplantation. *Transplantation* 2015;99(7):1529-1534
- Leuchte HH, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA, Grünig E, Halank M, Held M, Klose H, Rosenkranz S, Schermuly RT, Wilkens H, Hoepfer MM. Riociguat: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase. Neuer Wirkmechanismus zur Behandlung der pulmonal-arteriellen und der nicht operablen chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie. *Pneumologie* 2015;69(3):135-143
- Mandal J, Malla B, Steffensen R, Costa L, Egli A, Trendelenburg M, Blasi F, Kostikas K, Welte T, Torres A, Louis R, Boersma W, Milenkovic B, Aerts J, Rohde GG, Lacombe A, Rentsch K, Roth M, Tamm M, Stolz D. Mannose-binding lectin protein and its association to clinical outcomes in COPD: a longitudinal study. *Respir Res* 2015;16:150
- Manuel O, Lopez-Medrano F, Keiser L, Welte T, Cordero E, Hirsch HH. Influenza and other respiratory virus infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl. 7):102-108
- Marra AM, Egenlauf B, Ehlken N, Fischer C, Eichstaedt C, Nagel C, Bossone E, Cittadini A, Halank M, Gall H, Olsson KM, Lange TJ, Grünig E. Change of right heart size and function by long-term therapy with riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2015;195:19-26
- Mashaqi B, Ismail I, Siemeni TT, Ruemke S, Fleissner F, Zhang R, Wiegmann B, Filitz J, Gottlieb J, Haverich A. Local Anesthetics delivered through Pleural Drainages improve Pain and Lung Function after Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1558994
- Matamala N, Martinez MT, Lara B, Perez L, Vazquez I, Jimenez A, Barquin M, Ferrarotti I, Blanco I, Janciauskiene S, Martinez-Delgado B. Alternative transcripts of the SERPINA1 gene in alpha-1 antitrypsin deficiency. *J Transl Med* 2015;13:211
- McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, Lemarie JC, Naeije R, Packer M, Souza R, Tapson VF, Tolson J, Al Hiti H, Meyer G, Hoepfer MM. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46(2):405-413



- Micek ST, Kollef MH, Torres A, Chen C, Rello J, Chastre J, Antonelli M, Welte T, Clair B, Ostermann H, Calbo E, Wunderink R, Menichetti F, Schramm G, Menon V. Pseudomonas aeruginosa Nosocomial Pneumonia: Impact of Pneumonia Classification. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36(10):1190-1197
- Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, Antonelli M, Welte T, Clair B, Ostermann H, Calbo E, Torres A, Menichetti F, Schramm GE, Menon V. An international multicenter retrospective study of Pseudomonas aeruginosa nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care* 2015;19:219
- Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM, Vogel-Claussen J, Haverich A, Schäfer A, Bauersachs J. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol* 2015;DOI: 10.1007/s00392-015-0941-1
- Nowak D, Gohlke H, Hering T, Herth FJ, Jany B, Raupach T, Welte T, Loddenkemper R. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) zur elektronischen Zigarette (E-Zigarette). *Gesundheitswesen* 2015;77(7):508-511
- Nowak D, Gohlke H, Hering T, Herth FJ, Jany B, Raupach T, Welte T, Loddenkemper R. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) zur elektronischen Zigarette (E-Zigarette). *Pneumologie* 2015;69(3):131-134
- Olsson KM, Frank A, Fuge J, Welte T, Hoepfer MM, Bitter T. Acute hemodynamic effects of adaptive servoventilation in patients with pre-capillary and post-capillary pulmonary hypertension. *Respir Res* 2015;16:137
- Olsson KM, Palazzini M. Challenges in pulmonary hypertension: managing the unexpected. *Eur Respir Rev* 2015;24(138):674-681
- Olsson KM, Sommer L, Fuge J, Welte T, Hoepfer MM. Capillary pCO<sub>2</sub> helps distinguishing idiopathic pulmonary arterial hypertension from pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *Respir Res* 2015;16:34
- Pletz MW, Ewig S, Heppner HJ, Welte T. Stellungnahme zur Empfehlung der Pneumokokken-Impfung für Erwachsene. *Pneumologie* 2015;69(11):633-637
- Pletz MW, Welte T. Pneumococcal conjugate vaccine for adults: „It's tough to make predictions,“. *Eur Respir J* 2015;46(5):1265-1268
- Prasse A. Die idiopathische Lungenfibrose. *Pneumologie* 2015;69(10):608-615
- Rademacher J, de Roux A, Ringshausen FC. PROGNOSIS - das deutsche Bronchiektasen-Register. *Pneumologie* 2015;69(7):391-393
- Rademacher J, Ringshausen FC. Bronchiektasen. *Newsletter Immundefekte* 2015;4(10):
- Rademacher J, Ringshausen FC. Bronchiektasen. *Luftpost* 2015;(Sommer)
- Rademacher J, Ringshausen FC. Bronchiektasen. *COPD in Deutschland* 2015;(2)
- Rademacher J, Schulz A, Hedtfeld S, Stanke F, Ringshausen F, Welte T, Tümmler B. Nasal potential difference of carriers of the W493R ENaC variant with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2016;47(1):322-324
- Rademacher J, Schweigert M. Therapie von Bronchiektasen. *Zentralbl Chir* 2015;140(1):113-26; quiz 127-8
- Renne J, Lauermann P, Hinrichs JB, Schonfeld C, Sorrentino S, Gutberlet M, Jakob P, Haverich A, Warnecke G, Welte T, Wacker FK, Gottlieb J, Vogel-Claussen J. Chronic Lung Allograft Dysfunction: Oxygen-enhanced T1-Mapping MR Imaging of the Lung. *Radiology* 2015;276(1):266-273
- Ringshausen FC, de Roux A, Diel R, Hohmann D, Welte T, Rademacher J. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *Eur Respir J* 2015;46(6):1805-1807
- Rohde GG, Koch A, Welte T, ABACOPD study group. Randomized double blind placebo-controlled study to demonstrate that antibiotics are not needed in moderate acute exacerbations of COPD - the ABACOPD study. *BMC Pulm Med* 2015;15:5
- Salzberger B, Welte T. Multiresistente Erreger. *Internist (Berl)* 2015;56(11):1231-1232
- Schablon A, Nienhaus A, Ringshausen FC, Preisser AM, Peters C, PLOS ONE Staff. Correction: Occupational Screening for Tuberculosis and the Use of a Borderline Zone for Interpretation of the IGRA in German Healthcare Workers. *PLoS One* 2015;10(11):e0142541
- Schell-Chaple HM, Puntillo KA, Matthay MA, Liu KD, National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Body temperature and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Crit Care* 2015;24(1):15-23
- Schellong SM, Welte T. Dyspnoe. Die häufigsten Leitbeschwerden und ihre Differenzialdiagnose. *Internist (Berl)* 2015;56(8):864
- Schmidt JJ, Bertram A, Kühn-Velten WN, Suhling H, Wiesner O, Schneider A, Kielstein JT. Treatment of amitriptyline intoxications by extended high cut-off dialysis. *Clin Kidney J* 2015;8(6):796-799
- Schmidt K, Damm K, Prenzler A, Golpon H, Welte T. Preferences of lung cancer patients for treatment and decision-making: a systematic literature review. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015;DOI: 10.1111/ecc.12425
- Schoenfeld C, Cebotari S, Hinrichs J, Renne J, Kaireit T, Olsson KM, Voskrebenez A, Gutberlet M, Hoepfer MM, Welte T, Haverich A, Wacker F, Vogel-Claussen J. MR Imaging-derived Regional Pulmonary Parenchymal Perfusion and Cardiac Function for Monitoring Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Pulmonary Endarterectomy. *Radiology* 2015;DOI: 10.1148/radiol.2015150765
- Schuetz P, Balk R, Briel M, Kutz A, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, Kristoffersen KB, Wei L, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Tamm M, Bhatnagar N, Bucher HC, Luyt CE, Chastre J, Tubach F, Mueller B, Lacey MJ, Ohsfeldt RL, Scheibling CM, Schneider JE. Economic evaluation of procalcitonin-guided

- antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(4):583-592
- Schupp JC, Binder H, Jäger B, Cillis G, Zissel G, Müller-Quernheim J, Prasse A. Macrophage activation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2015;10(1):e0116775
- Schupp JC, Tchapchet S, Lützen N, Engelhard P, Müller-Quernheim J, Freudenberg MA, Prasse A. Immune response to *Propionibacterium acnes* in patients with sarcoidosis-in vivo and in vitro. *BMC Pulm Med* 2015;15:75
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G, McLaughlin VV, GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373(26):2522-2533
- Sole-Lleonart C, Roberts JA, Chastre J, Poulakou G, Palmer LB, Blot S, Felton T, Bassetti M, Luyt CE, Pereira JM, Riera J, Welte T, Qiu H, Rouby JJ, Rello J, ESGCIP Investigators. Global survey on nebulization of antimicrobial agents in mechanically ventilated patients: A call for international guidelines. *Clin Microbiol Infect* 2015;DOI: 10.1016/j.cmi.2015.12.016
- Sommer W, Ius F, Salman J, Avsar M, Tudorache I, Kühn C, Wiegmann B, Marsch G, Kaufeld T, Zinne N, Fuehner T, Greer M, Gottlieb J, Boethig D, Haverich A, Welte T, Warnecke G. Survival and spirometry outcomes after lung transplantation from donors aged 70 years and older. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(10):1325-1333
- Sommer W, Knöfel AK, Madrahimov N, Avsar M, Jonigk D, Salman J, Dreckmann K, Jansson K, Salguero G, Maus UA, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Allogeneic CD4+CD25high T cells regulate obliterative bronchiolitis of heterotopic bronchus allografts in both porcine and humanized mouse models. *Transplantation* 2015;99(3):482-491
- Strunk AK, Ciesek S, Schmidt JJ, Kühn C, Hoepfer MM, Welte T, Kielstein JT. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ethambutol and rifampicin in a tuberculosis patient with acute respiratory distress syndrome undergoing extended daily dialysis and ECMO treatment. *Int J Infect Dis* 2016;42:1-3
- Suhling H, Knuth C, Haverich A, Lingner H, Welte T, Gottlieb J. Employment after lung transplantation-a single-center cross-sectional study. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(13):213-219
- Toncheva AA, Potaczek DP, Schedel M, Gersting SW, Michel S, Krajnov N, Gaertner VD, Klingbeil JM, Illig T, Franke A, Winkler C, Hohfeld JM, Vogelberg C, von Berg A, Bufe A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Genunei J, Muntau AC, Kabesch M. Childhood asthma is associated with mutations and gene expression differences of ORMDL genes that can interact. *Allergy* 2015;70(10):1288-1299
- Verleden SE, Todd JL, Sato M, Palmer SM, Martinu T, Pavlisko EN, Vos R, Neyrinck A, Van Raemdonck D, Saito T, Oishi H, Keshavjee S, Greer M, Warnecke G, Gottlieb J, Haverich A. Impact of CLAD Phenotype on Survival After Lung Retransplantation: A Multicenter Study. *Am J Transplant* 2015;15(8):2223-2230
- Walter K, Steinwede K, Aly S, Reinheckel T, Bohling J, Maus UA, Ehlers S. Cathepsin G in Experimental Tuberculosis: Relevance for Antibacterial Protection and Potential for Immunotherapy. *J Immunol* 2015;195(7):3325-3333
- Welte T. Prevention is better than cure: time to change the focus of community-acquired pneumonia management. *Eur Respir J* 2015;45(6):1524-1525
- Welte T, Dellinger RP, Ebel H, Ferrer M, Opal SM, Schliephake DE, Wartenberg-Demand A, Werdan K, Löffler K, Torres A. Concept for a study design in patients with severe community-acquired pneumonia: A randomised controlled trial with a novel IGM-enriched immunoglobulin preparation - The CIGMA study. *Respir Med* 2015;109(6):758-767
- Welte T, Zhang XH. Interleukin-17 Could Promote Breast Cancer Progression at Several Stages of the Disease. *Mediators Inflamm* 2015;2015:804347
- Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, Erpenbeck VJ, Lösche C, Jung T, Krug N, Badorrek P, Hohfeld JM. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(1):96-103.e9
- Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P, Bickenbach J, Barchfeld T, Becker H, Dubb R, Fuchs H, Heppner HJ, Janssens U, Jehser T, Karg O, Kilger E, Köhler HD, Köhnlein T, Max M, Meyer FJ, Müllges W, Putensen C, Schreiter D, Storre JH, Windisch W. Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. *Pneumologie* 2015;69(12):719-756
- Windisch W, Storre JH, Köhnlein T. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD. *Expert Rev Respir Med* 2015;9(3):295-308
- Windisch W, Storre JH, Köhnlein T. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for COPD. *Expert Rev Respir Med* 2015;9(3):295-308
- Zellweger JP, Sotgiu G, Block M, Dore S, Altet N, Blunski R, Bogyi M, Bothamley G, Bothe C, Codeca L, Costa P, Dominguez J, Duarte R, Floe A, Fresard I, Garcia-Garcia JM, Goletti D, Halm P, Hellwig D, Henninger E, Heykes-Uden H, Horn L, Kruczak K, Latorre I, Pache G, Rath H, Ringshausen FC, Ruiz AS, Solovic I, Souza-Galvao ML, Widmer U, Witte P, Lange C, TBNET. Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-gamma Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1176-1184

**Buchbeiträge, Monografien**

Rademacher J, Ringshausen FC. Bronchiektasen. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, Sieber CC, Swoboda W, Neubauer A, Kemkes-Matthes B, Manns M, Rupp J, Hasenfuß G, Floege J, Hallek M, Welte T, Lerch M, Märker-Hermann E, Weilemann LS[Hrsg.]: DGIM Innere Medizin. Berlin Heidelberg: Springer, 2015. S. 1-7 (Springer Reference Medizin)

Rademacher J, Ringshausen FC. Non-CF-Bronchiektasen. In: Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Berufsverband Deutscher Internisten[Hrsg.]: Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin Leitlinien. Loseblattsammlung München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer, 2015.

### Abstracts

2015 wurden 216 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Frenzel, Eileen (Dr. rer. nat.): A novel role for Alpha1-Antitrypsin (A1AT) in the regulation of lipid metabolism fatty acid-bound and fatty acid-free forms of A1AT.

Janßen, Ole (Dr. med.): Niedrig dosierte inhalative Endotoxin Provokation bei gesunden Probanden als Modell in der klinischen Atemwegforschung.

### Wissenschaftspreise

Prasse, A. (Prof. Dr.): IPF Award 2015 der European Respiratory Society.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Welte, Tobias (Prof. Dr.): Chief Editor European Respiratory Monograph Editorial Board European Respiratory Journal Editorial Board Respiratory Medicine Editorial Board Thoracic and Cardiovascular Surgeon Herausgeberboard Deutsches Ärzteblatt Herausgeberboard Der Internist Herausgeberboard Der Pneumologe.

Hoeper, M.M. (Prof. Dr.): Editorial Board Lancet Respiratory Medicine Editorial Board American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Editorial Board European Respiratory Journal Editorial Board Journal of the American College of Cardiology.

## Klinik für Pädiatrische 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 Leukämien

### Forschungsprofil

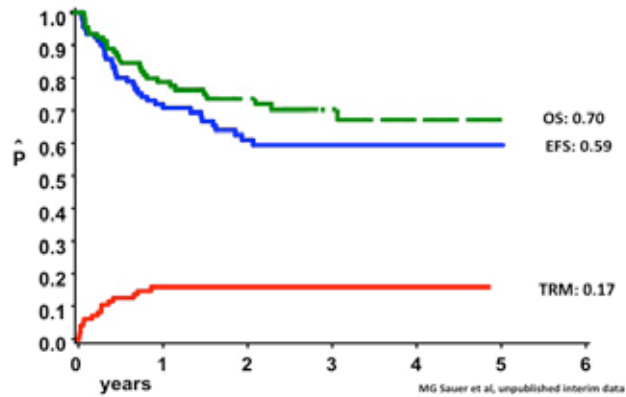
Das Forschungsprofil der Klinik für Pädiatrische Hämatologie & Onkologie wird maßgeblich durch die klinische und translationale Forschung, Epidemiologie und Grundlagenforschung auf dem Gebiet der akuten Leukämien, der lymphoproliferativen Erkrankungen nach Organtransplantation und der angeborenen Erkrankungen 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.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit akuter myeloischer Leukämie**

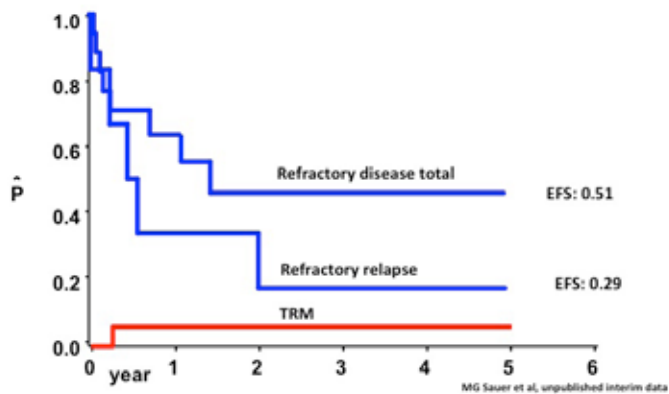
Die Therapie von Kindern mit bösartigen Erkrankungen findet in Deutschland seit mehreren Jahrzehnten in sogenannten Therapieoptimierungsstudien statt. Die in diesen Studien einheitlich festgelegten diagnostischen Richtlinien und Behandlungskonzepte haben entscheidend dazu beigetragen, dass der Großteil der Kinder mit Krebserkrankungen heute geheilt werden kann. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation vom allogenen Spender, sei es ein passender Familienspender oder Fremdspender, spielt eine wesentliche Rolle in der risikoadaptierten Behandlungsstrategie bei Kindern mit Leukämien. Während größere Fallzahlen und eine etablierte Bestimmung kleinster submikroskopisch persistierender Leukämiezellen unter Therapie (MRD) bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Kindesalter den Stellenwert der Transplantation seit vielen Jahren bereits gut definiert, war das bei der akut myeloischen Leukämie (AML) nicht der Fall. Möglichkeiten der Therapieintensivierung haben die Überlebensraten mit Chemotherapie alleine verbessert. Die überlegene Leukämiekontrolle durch die Transplantation wurde durch die höhere Komplikationsrate dieses Therapieverfahrens nivelliert.

Nach mehrjähriger Vorbereitungsphase konnte die hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen im Rahmen einer prospektiv kontrollierten und vor Ort monitorierten Studie seit 2010 standardisiert werden. Eine wesentliche Schwäche der Transplantationsmedizin in der pädiatrischen Onkologie bestand bis dahin in einer mangelnden standardisierten Indikationsstellung, Spenderauswahl, Stammzellquelle, der im Konditionierungsverfahren verwendeten Chemotherapeutika und der Prophylaxe einer Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (GVHD). Seit 2012 werden in dieser Transplantationsstudie fast 100% aller Kinder aus Deutschland, Österreich und Tschechien erfasst, die eine Indikation zur Transplantation bei AML haben. Dazu wurden 22 Zentren nach GCP-Kriterien geschult, geprüft, initiiert und überwacht. Im Januar 2016 wurden die angestrebten Rekrutierungszahlen erreicht. Obwohl die Nachbeobachtungszeiten noch kurz sind, wurde folgendes inhaltlich erreicht und gelernt: a) Mit einem standardisierten, myeloablativen Transplantationsverfahren kann nach Transplantation ein ereignisfreies Überleben von 59% und ein Gesamtüberleben von 70% erreicht werden. Die transplantationsbedingte Mortalität liegt bei 17% (Abb. 1).



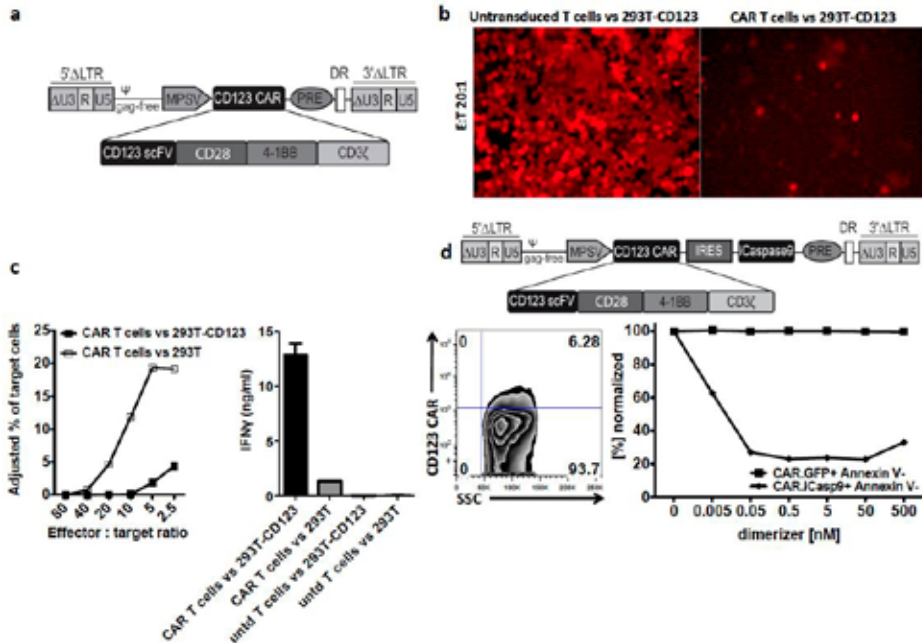
**Abb. 1:** Aktuelles ereignisfreies Überleben (blau), Überleben (grün) und Inzidenz der therapieassoziierten Mortalität (rot) nach Transplantation in kompletter Remission (80% in CR2) aus AML SCT-BFM 2007.

b) Seit Öffnung der Studie und risikoadaptierter Einbettung des Transplantationskonzeptes in die Gesamttherapie wurde das Gesamtüberleben von Kindern mit AML um 10% gesteigert und liegt augenblicklich bei 74%. c) Bei Verwendung eines identischen Transplantationskonzeptes bei Kindern über 12 Jahre wurde eine nicht zu akzeptierende TRM (treatment related mortality) von 31% beobachtet. Bei jüngeren Kindern ist diese mit 10% sensationell niedrig (Gesamtgruppe: 17%). Deswegen werden ältere Kinder und Jugendliche in Zukunft eine weniger toxische Konditionierung erhalten. d) Refraktäre Leukämien erreichten in der historischen Kontrolle selbst mit Transplantation nur eine Überlebensrate von 6%, ohne Transplantation konnte kein einziges Kind geheilt werden. Das im Transplantationskonzept verwendete Konditionierungsverfahren, gekoppelt an eine prophylaktische Donorlymphozyteninfusion (DLI) post transplantationem, führte zu einem ereignisfreien Überleben von 51% bei einer TRM-Rate von 4% in dieser Hochrisikogruppe (Abb. 2).



**Abb. 2:** Aktuelles ereignisfreies Überleben (blau) und therapieassoziierten Mortalität (rot) nach Transplantation therapierefraktärer pädiatrischer AML aus AML SCT-BFM 2007.

Unsere und aktuelle Daten weiterer europäischer und amerikanischer Studiengruppen legen nahe, dass bei der AML die Therapieintensivierung sowohl im Rahmen der Primärtherapie, als auch im Kontext der Transplantation, Grenzen erreicht hat. Ein wesentliches kuratives Element der Transplantation besteht in den allogenen vermittelten Immunprozessen (graft versus leukemia Effekte, GVL), die jedoch unspezifisch sind und damit zu schweren, teils lebensbedrohlichen Komplikationen führen können (GVHD). Verschieden Ansätze zielen daraufhin, diese antileukämischen Effekte zu erhalten oder gar spezifisch zu forcieren und gleichzeitig die unspezifische Alloreaktivität zu vermeiden oder abzuschwächen. An der MHH werden im Rahmen von Forschungsverbänden grundlagenorientiert, translationell oder mit unmittelbarer klinischer Umsetzung adoptive Immuntherapieverfahren für die AML entwickelt. Gefördert durch den Sonderforschungsbereich für innovative Transplante (SFB 738) wird in Zusammenarbeit mit dem Institut für experimentelle Hämatologie (Prof. Axel Schambach) und experimentelle Immunologie (Prof. Andreas Krüger) Möglichkeiten erarbeitet, aus Stammzellen vordifferenzierte und genetische modifizierte (mit gegen Leukämieantigene gerichteten chimären Antigenrezeptoren transduzierte) Vorläufer-T-Zellen als universell einsetzbare „off the shelf“ Zelltherapieprodukte zu entwickeln. In Vorbereitung auf eine klinische Umsetzung werden mit dem Institut für Transfusionsmedizin (Prof. Britta Eiz-Vesper) und dem Institut für Zelltherapie (Prof. Ulrike Köhl) aus humanem Nabelschnurrestblut gewonnene Stammzellen mit den entsprechenden Rezeptoren (CARs gegen CD123) modifiziert. Dabei werden besonders für die klinische Anwendung geeignete Genfähren getestet (Prof. Axel Schambach), die sogenannte Suicidgene enthalten, um das in den Patienten gegebene Zellprodukt im Falle von unerwünscht auftretenden Nebenwirkungen wieder eliminieren zu können (Abb. 3). Diese translationalen Ansätze werden im Rahmen des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrums Transplantation (IFB-TX) großzügig gefördert. Um wichtige Ansätze auch für eine größere Patientenzahl zugänglich zu machen, besteht eine enge Kooperation mit unseren internistischen Kollegen (Prof. Michael Heuser und Prof. Arnold Ganser).



**Abb. 3:** a) Konstruiertes alpharetrovirales Konstrukt zur Transduktion von T-Zellen, welche b) AML-assoziierte Antigene (CD123) auf Zielzellen spezifisch erkennen und entsprechende Population lysieren (links Negativkontrolle, rechts Positivpopulation). c) Prozentsatz der lysierten Zellen wird in der linken Abbildung dargestellt, während rechts die spezifische IFN-Gamma-Freisetzung im Vergleich zu den Negativkontrollen dokumentiert ist. d) Darstellung des verwendeten Konstrukts mit Suizidgenkomponente, welche in den transduzierten T-Zellen eine rasche Abtötung der Zellen erlaubt.

■ Projektleitung: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Dr. Axel Schambach, Institut für experimentelle Hämatologie, MHH, Hannover Prof. Dr. Andreas Krüger, Institut für experimentelle Immunologie, MHH, Hannover Prof. Dr. Britta Eiz-Vesper, Institut für Transfusionsmedizin, MHH, Hannover Prof. Dr. Ulrike Köhl, Institut für Zelltherapeutika, MHH, Hannover Prof. Dr. Michael Heuser, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Immunologie und Stammzelltransplantation Prof. Dr. Bruce Blazar, University of Minnesota, Minneapolis, USA Prof. Dr. Marcel van den Brink, Memorial-Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA Prof. Dr. Malcom Brenner, Baylor College of Medicine, Houston, USA; Förderung: Fesenius, DFG, Deutsche Krebshilfe, BMBF, Deutsche José Carreras-Leukämienstiftung

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **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)

### **Entschlüsselung des deregulierten, komplexen Transkriptionsnetzwerks bei der Entstehung von Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (PD Dr. med.), Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

### **Analyse nicht-kodierender RNAs als zentrale Regulatoren von Hämatopoese und Leukämogenese**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (PD Dr. med.); Förderung: DFG, (Emmy Noether-Programm)

### **Funktionelle genomische Analyse der leukämischen Evolution bei Kindern mit Down Syndrom durch CRISPR-Cas Genomeditierung**

■ Projektleitung: Heckl, Dirk (Dr. rer. nat.), Jan-Henning Klusmann (PD Dr. med.); Förderung: DFG

### **Prävention der myeloischen Leukämien bei Kindern mit Down Syndrom und transient-myeloproliferativem Syndrom (TMD) / TMD Prävention 2007. (EudraCT number 2006-002962-20)**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

### **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

### **Identifizierung von Onkogenen auf Chromosom 21 durch RNA interference anhand der myeloischen Leukämie bei Kindern mit Down Syndrom, II Phase**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

**Immunotherapy with CD19  $\zeta$  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.

**Etablierung des lentiviralen CRISPR-Interferenz Systems zur Analyse nicht-codierender RNAs während der Leukämogenese**

■ Projektleitung: Damian Witte (Stipendiat), Jan-Henning Klusmann (PD Dr. med.); Förderung: Mildred-Scheel Doktorandenprogramm der Deutschen Krebshilfe

**Entschlüsselung multifaktorieller Onkogenetzwerke in myeloischen Leukämien mittels funktioneller Genomik**

■ Projektleitung: Heckl, Dirk (Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V., (Max-Eder-Nachwuchsgruppenprogramm)

**Allogeneic HLA-matched EBV-specific T cells for patients with EBV-associated post-transplant malignancies**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.), Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF, IFB Transplantation II (IFB-Tx II)

**Untersuchungen zur Machbarkeit und Logistik einer pharmakokinetischen Studie zu Treosulfan im Rahmen der Stammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation und MEDAC

**Ped-PTLD 2013 - Register zur systematischen Erfassung, Dokumentation und Erforschung der lymphoproliferativen Erkrankung nach Organtransplantation im Kindesalter (PTLD)**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (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 (Prof. Dr. med.); Förderung: Wilhelm-Vaillant-Stiftung

**Identification of adenoviral T-cell epitopes and generation of adenovirus-specific T cells for adoptive immunotherapy**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.), Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.), Heim, Albert (PD Dr. med.); Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung der DLFH

**Translational Studie zur Verbesserung der Therapie von Kindern mit Down Syndrom und Myeloischer Leukämie (ML-DS) durch Valproat**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (PD Dr. med.); Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung



**Genetische Risikofaktoren für die Entstehung und das Therapieansprechen einer transplantationsassoziierten 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 (Prof. Dr. med.), Mynarek, Martin (Dr. med.); Förderung: B. Braun Stiftung

**Überregionales Klinisch pädiatrisches Prüfzentrum; Pädiatrische Hämatologie und Onkologie**

■ Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.), Beier, Rita (Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e. V.

**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.); Kooperationspartner: Sauer, Martin (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, MHH; 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.

**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.

**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

**MTBP Defizienz: Ein neues Krebsprädispositionssyndrom**

■ Projektleitung: Kratz, Christian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Steinemann, Doris (Prof. Dr. rer. nat.), MHH sowie Boos, Dominik (Prof. Dr. rer. nat), Duisburg-Essen; Förderung: Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

**Implementierung eines pädiatrischen Palliativ- und Brückenteams zur Verbesserung der multidisziplinären ambulanten häuslichen Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit onkologischen und lebensverkürzenden Erkrankungen im Großraum Hannover; 2. Projektphase mit dem Ziel der Verstärkung**

■ Projektleitung: Sander, Annette (Dr. med.), 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 (PD 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

**Bedeutung der T-Zell-vermittelten Tumorkontrolle durch Freisetzung und Kreuzpräsentation von Epstein-Barr-Virus- (EBV) assoziierten Antigenen aus infizierten malignen B-Zellen nach Rituximab Therapie**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.), Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: Wilhelm Sander Stiftung

**Examination of monoclonal antibody MARB8 to control Epstein-Barr virus-associated tumors**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.), Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: Stiftung Immuntherapie

**Monitoring virus-spezifischer T-Zellen bei Kindern nach Stammzelltransplantation zur Therapiesteuerung bei Virusinfektionen**

■ Projektleitung: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.), Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Elternverein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

**Next level sequencing to identify mutations in the progression from transient to overt megakaryoblastic leukemia in patients with Down syndrome**

■ Projektleitung: Klusmann, Jan-Henning (PD Dr. med.); Förderung: Netzwerk für die Versorgung schwerkranker Kinder und Jugendlicher e.V.

**Etablierung einer Probeninfrastruktur für Metabolomforschung zur akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen**

■ Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

**Genomweite Assoziationsanalysen zum frühen Therapieansprechen der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kinder- und Jugendalters**

■ Projektleitung: Stanulla, Martin (Prof. Dr. med.); Förderung: Deutsche José Carrera Leukämie 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

**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;

**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

**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

**Plerixafor**

- Projektleitung: Reinhardt, Dirk (Prof. Dr. med.); Förderung: Genzyme

**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

**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: derzeit keine

**Pathophysiologic mechanisms in classical and newly defined forms of inherited thrombocytopenia**

- Projektleitung: Ballmaier, Matthias (Dr. rer. nat.), Germeshausen, Manuela (Dr. rer. nat.); Förderung: derzeit keine

**TRANSCALL: Translational Research in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia**

- Projektleitung: Stanulla, Martin, (Prof. Dr. med.), Coordinator; 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.); Förderung: Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

**Urin-Proteomik bei Hodgkin'scher Erkrankung**

- Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.), Mischak-Weissinger, Eva (Prof. Dr.med.); Förderung: Eigenmittel

**MC-FLUDT.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

**MC-FLUDT.17/NM: Treosulfan-based conditioning in paediatric patients with haematological malignancies**

- Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.); Förderung: Medac AG

**Durchführung der klinischen Prüfung Studie: ALL SCTped 2012 FORUM**

- Projektleitung: Sykora, Karl-Walter (Prof. Dr. med.); Förderung: Medizin Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt

## Originalpublikationen

Akbas A, Tiede C, Lemound J, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H, Hussein K. Post-transplant lymphoproliferative disorders with naso- and oropharyngeal manifestation. *Transpl Int* 2015;28(11):1299-1307

Alsadeq A, Strube S, Krause S, Carlet M, Jeremias I, Vokuhl C, Loges S, Aguirre-Ghiso JA, Trauzold A, Cario G, Stanulla M, Schrappe M, Schewe DM. Effects of p38alpha/beta inhibition on acute lymphoblastic leukemia proliferation and survival in vivo. *Leukemia* 2015;29(12):2307-2316

Bachas C, Schuurhuis GJ, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink MM, den Boer ML, de Bont ES, Kwidama ZJ, Reinhardt D, Creutzig U, de Haas V, Kaspers GJ, Cloos J. Gene expression profiles associated with pediatric relapsed AML. *PLoS One* 2015;10(4):e0121730

Balbach ST, Makarova O, Bonn BR, Zimmermann M, Rohde M, Oschlies I, Klapper W, Rössig C, Burkhardt B. Proposal of a genetic classifier for risk group stratification in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals differences from adult T-cell lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;DOI: 10.1038/leu.2015.203

Ballmaier M, Holter W, Germeshausen M. Flow cytometric detection of MPL (CD110) as a diagnostic tool for differentiation of congenital thrombocytopenias. *Haematologica* 2015;100(9):e341-344

Bartholomae S, Gruhn B, Debatin KM, Zimmermann M, Creutzig U, Reinhardt D, Steinbach D. Coexpression of Multiple ABC-Transporters is Strongly Associated with Treatment Response in Childhood Acute Myeloid Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(2):242-247

Basak GW, Wiktor-Jedrzejczak W, Labopin M, Schoemans H, Ljungman P, Kobbe G, Beguin Y, Lang P, Koenecke C, Sykora KW, Te Boome L, van Biezen A, van der Werf S, Mohty M, de Witte T, Marsh J, Dreger P, Kroger N, Duarte R, Ruutu T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in solid organ transplant recipients: a retrospective, multicenter study of the EBMT. *Am J Transplant* 2015;15(3):705-714

Bode SF, Ammann S, Al-Herz W, Bataneant M, Dvorak CC, Gehring S, Gennery A, Gilmour KC, Gonzalez-Granado LI, Gross-Wielsch U, Iversen M, Lingman-Framme J, Matthes-Martin S, Mesters R, Meyts I, van Montfrans JM, Pachlopnik Schmid J, Pai SY, Soler-Palacin P, Schuermann U, Schuster V, Seidel MG, Speckmann C, Stepensky P, Sykora KW, Tesi B, Vraetz T, Waruiru C, Bryceson YT, Moshous D, Lehmborg K, Jordan MB, Ehl S, Inborn Errors Working Party of the EBMT. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica* 2015;100(7):978-988

Boer JM, van der Veer A, Rizopoulos D, Fiocco M, Sonneveld E, de Groot-Kruseman HA, Kuiper RP, Hoogerbrugge P, Horstmann M, Zaliava M, Palmi C, Trka J, Fronkova E, Emerenciano M, do Socorro Pombo-de-Oliveira M, Mlynarski W, Szczepanski T, Nebral K, Attarbaschi A, Venn N, Sutton R, Schwab CJ, Enshaei A, Vora A, Stanulla M, Schrappe M, Cazzaniga G, Conter V, Zimmermann M, Moorman AV, Pieters R, den Boer ML. Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: an international collaborative study. *Leukemia* 2016;30(1):32-38

Boztug H, Sykora KW, Slatte M, Zecca M, Veys P, Lankester A, Cant A, Skinner R, Wachowiak J, Glogova E, Pötschger U, Peters C. European Society for Blood and Marrow Transplantation Analysis of Treosulfan Conditioning Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents With Hematological Malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(1):139-148

Brunkhorst L, Franke D, Kirschstein M, Kratz CP, Das AM. Hepatomegalie mit fokalen Läsionen und Nephromegalie bei einem Kleinkind: Initialsymptome einer Typ-I-Tyrosinämie. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(11):1156-1159

Chao MM, Ebell W, Bader P, Beier R, Burkhardt B, Feuchtinger T, Handgretinger R, Hanenberg H, Koehl U, Kratz C, Kremens B, Lang P, Meisel R, Mueller I, Roessig C, Sauer M, Schlegel PG, Schulz A, Strahm B, Thol F, Sykora KW. Consensus of German transplant centers on hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia. *Klin Padiatr* 2015;227(3):157-165

Chao MM, Kuehl JS, Strauss G, Hanenberg H, Schindler D, Neitzel H, Niemeyer C, Baumann I, von Bernuth H, Rascon J, Nagy M, Zimmermann M, Kratz CP, Ebell W. Outcomes of mismatched and unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia conditioned with chemotherapy only. *Ann Hematol* 2015;94(8):1311-1318

Creutzig U. Pionier in der Kinderonkologie: Prof. Dr. med. Günther Schellong im Alter von 89 Jahren verstorben. *Wir* 2015;(4):16-17

Creutzig U, Dworzak M, Zimmermann M, Bourquin JP, Gruhn B, Fleischhack G, Graf N, Klingebiel T, Kremens B, Lehrnbecher T, von Neuhoff C, von Stackelberg A, Stray J, Reinhardt D. Randomised Introduction of 2-CDA as Intensification during Consolidation for Children with High-risk AML-results from Study AML-BFM 2004. *Klin Padiatr* 2015;227(3):116-122

Creutzig U, Dworzak MN, Zimmermann M, Bourquin JP, Gruhn B, Fleischhack G, Graf N, Klingebiel T, Kremens B, Lehrnbecher T, von Neuhoff C, Stackelberg AV, Stary J, Reinhardt D. Additional treatment with 2-Chloro-2-Deoxyadenosine during consolidation in children with high-risk acute myeloid leukemia does not improve survival. *Leukemia* 2015;29(11):2260-2263

Creutzig U, Eggert A. Die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie trauert um Günther Schellong. *Klin Padiatr* 2015;227(6-7):305-306

Creutzig U, Rössig C, Dworzak M, Stary J, von Stackelberg A, Wössmann W, Zimmermann M, Reinhardt D. Exchange Transfusion and Leukapheresis in Pediatric Patients with AML With High Risk of Early Death by Bleeding and Leukostasis. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(4):640-645

Creutzig U, Tallen G, Calaminus G. Onkologische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter: die Leitsymptome im Überblick. *pädiatrie hautnah* 2015;27(6):28-34

Dantonello TM, Stark M, Timmermann B, Fuchs J, Selle B, Linderkamp C, Handgretinger R, Hagen R, Feuchtgruber S, Kube

- S, Kosztyla D, Kazanowska B, Ladenstein R, Niggli F, Ljungman G, Bielack SS, Klingebiel T, Koscielniak E, Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe [CWS]. Tumour volume reduction after neoadjuvant chemotherapy impacts outcome in localised embryonal rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):16-23
- de Rooij JD, Beuling E, van den Heuvel-Eibrink MM, Obulkasim A, Baruchel A, Trka J, Reinhardt D, Sonneveld E, Gibson BE, Pieters R, Zimmermann M, Zwaan CM, Fornerod M. Recurrent deletions of IKZF1 in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2015;100(9):1151-1159
- Emmrich S, Engeland F, El-Khatib M, Henke K, Obulkasim A, Schöning J, Katsman-Kuipers JE, Michel Zwaan C, Pich A, Stary J, Baruchel A, de Haas V, Reinhardt D, Fornerod M, van den Heuvel-Eibrink MM, Klusmann JH. miR-139-5p controls translation in myeloid leukemia through EIF4G2. *Oncogene* 2015;DOI: 10.1038/onc.2015.247
- Feucht J, Opher K, Lang P, Kayser S, Hartl L, Bethge W, Matthes-Martin S, Bader P, Albert MH, Mäcker-Kolhoff B, Greil J, Einsele H, Schlegel PG, Schuster FR, Kremens B, Rossig C, Gruhn B, Handgretinger R, Feuchtinger T. Adoptive T-cell therapy with hexon-specific Th1 cells as a treatment of refractory adenovirus infection after HSCT. *Blood* 2015;125(12):1986-1994
- Fischer U, Forster M, Rinaldi A, Risch T, Sungalee S, Warnatz HJ, Bornhauser B, Gombert M, Kratsch C, Stutz AM, Sultan M, Tchinda J, Worth CL, Amstislavskiy V, Badarinarayan N, Baruchel A, Bartram T, Basso G, Canpolat C, Cario G, Cave H, Dakaj D, Delorenzi M, Dobay MP, Eckert C, Ellinghaus E, Eugster S, Frimantas V, Ginzel S, Haas OA, Heidenreich O, Hemmrich-Stanisak G, Hezaveh K, Holl JJ, Hornhardt S, Husemann P, Kachroo P, Kratz CP, Kronnie GT, Marovca B, Niggli F, McHardy AC, Moorman AV, Panzer-Grumayer R, Petersen BS, Raeder B, Ralsler M, Rosenstiel P, Schafer D, Schrappe M, Schreiber S, Schutte M, Stade B, Thiele R, Weid Nv, Vora A, Zaliova M, Zhang L, Zichner T, Zimmermann M, Lehrach H, Borkhardt A, Bourquin JP, Franke A, Korbel JO, Stanulla M, Yaspo ML. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nat Genet* 2015;47(9):1020-1029
- Forster M, Szymczak S, Ellinghaus D, Hemmrich G, Rühlemann M, Kraemer L, Mucha S, Wienbrandt L, Stanulla M, UFO Sequencing Consortium within I-BFM Study Group, Franke A. Vy-PER: eliminating false positive detection of virus integration events in next generation sequencing data. *Sci Rep* 2015;5:11534
- Frishman-Levy L, Shemesh A, Bar-Sinai A, Ma C, Ni Z, Frenkel S, Muench V, Bruckmueller H, Vokuhl C, Debatin KM, Eckert C, Stanulla M, Schrappe M, Campbell KS, Loewenthal R, Schewe DM, Hochman J, Meyer LH, Kaufman D, Cario G, Porgador A, Izraeli S. Central nervous system acute lymphoblastic leukemia: role of natural killer cells. *Blood* 2015;125(22):3420-3431
- Grausenburger R, Bastelberger S, Eckert C, Kauer M, Stanulla M, Frech C, Bauer E, Stoiber D, von Stackelberg A, Attarbaschi A, Haas OA, Panzer-Grumayer R. Genetic alterations in glucocorticoid signaling pathway components are associated with adverse prognosis in children with relapsed ETV6/RUNX1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2015;DOI: 10.3109/10428194.2015.1088650
- Hoseini SS, Hapke M, Herbst J, Wedekind D, Baumann R, Heinz N, Schiedlmeier B, Vignali DA, van den Brink MR, Schambach A, Blazar BR, Sauer MG. Inducible T-cell receptor expression in precursor T cells for leukemia control. *Leukemia* 2015;29(7):1530-1542
- Hoseini SS, Sauer MG. Molecular cloning using polymerase chain reaction, an educational guide for cellular engineering. *J Biol Eng* 2015;9:2-1611-9-2. eCollection 2015
- Inaba H, Zhou Y, Abela O, Adachi S, Auvrignon A, Beverloo HB, de Bont E, Chang TT, Creutzig U, Dworzak M, Elitzur S, Fynn A, Forestier E, Hasle H, Liang DC, Lee V, Locatelli F, Masetti R, De Moerloose B, Reinhardt D, Rodriguez L, Van Roy N, Shen S, Taga T, Tomizawa D, Yeoh AE, Zimmermann M, Raimondi SC. Heterogeneous cytogenetic subgroups and outcomes in childhood acute megakaryoblastic leukemia: a retrospective international study. *Blood* 2015;126(13):1575-1584
- Junk S, Cario G, Wittner N, Stanulla M, Scherer R, Schlegelberger B, Schrappe M, von Neuhoff N, Lauten M. Bortezomib Treatment can Overcome Glucocorticoid Resistance in Childhood B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Lines. *Klin Padiatr* 2015;227(3):123-130
- Klein K, Kaspers G, Harrison CJ, Beverloo HB, Reedijk A, Bongers M, Cloos J, Pession A, Reinhardt D, Zimmerman M, Creutzig U, Dworzak M, Alonso T, Johnston D, Hirsch B, Zapotocky M, De Moerloose B, Fynn A, Lee V, Taga T, Tawa A, Auvrignon A, Zeller B, Forestier E, Salgado C, Balwierz W, Popa A, Rubnitz J, Raimondi S, Gibson B. Clinical Impact of Additional Cytogenetic Aberrations, cKIT and RAS Mutations, and Treatment Elements in Pediatric t(8;21)-AML: Results From an International Retrospective Study by the International Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *J Clin Oncol* 2015;33(36):4247-4258
- König J, Grigull L, Fritsch HW, Klawonn F. IT-Unterstützung zur Diagnosefindung seltener Erkrankungen - Umfassende Datenanalyse bei komplexen Fällen. *Kliniker* 2015;44(1):16-21
- Kowalczyk MS, Tirosh I, Heckl D, Rao TN, Dixit A, Haas BJ, Schneider RK, Wagers AJ, Ebert BL, Regev A. Single-cell RNA-seq reveals changes in cell cycle and differentiation programs upon aging of hematopoietic stem cells. *Genome Res* 2015;25(12):1860-1872
- Kramann R, Fleig SV, Schneider RK, Fabian SL, DiRocco DP, Maarouf O, Wongboonsin J, Ikeda Y, Heckl D, Chang SL, Rennke HG, Waikar SS, Humphreys BD. Pharmacological GLI2 inhibition prevents myofibroblast cell-cycle progression and reduces kidney fibrosis. *J Clin Invest* 2015;125(8):2935-2951
- Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhaase J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schluter G, Gencik M, Uberlacker B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency

among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer* 2015;112(8):1392-1397

Kratz CP, Stanulla M, Cave H. Genetic predisposition to acute lymphoblastic leukemia: Overview on behalf of the I-BFM ALL Host Genetic Variation Working Group. *Eur J Med Genet* 2016;59(3):111-115

Kunz JB, Rausch T, Bandapalli OR, Eilers J, Pechanska P, Schuessle S, Assenov Y, Stütz AM, Kirschner-Schwabe R, Hof J, Eckert C, von Stackelberg A, Schrappe M, Stanulla M, Koehler R, Avigad S, Eilitzur S, Handgretinger R, Benes V, Weischenfeldt J, Korb J, Muckenthaler MU, Kulozik AE. Pediatric T-cell lymphoblastic leukemia evolves into relapse by clonal selection, acquisition of mutations and promoter hypomethylation. *Haematologica* 2015;100(11):1442-1450

Lana T, de Lorenzo P, Bresolin S, Bronzini I, den Boer ML, Cave H, Fronkova E, Stanulla M, Zaliava M, Harrison CJ, de Groot H, Valsecchi MG, Biondi A, Basso G, Cazzaniga G, te Kronnie G. Refinement of IKZF1 status in pediatric Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29(10):2107-2110

Malinowska-Ozdowy K, Frech C, Schöneegger A, Eckert C, Cazzaniga G, Stanulla M, zur Stadt U, Mecklenbräuer A, Schuster M, Kneidinger D, von Stackelberg A, Locatelli F, Schrappe M, Horstmann MA, Attarbaschi A, Bock C, Mann G, Haas OA, Panzer-Grümayer R. KRAS and CREBBP mutations: a relapse-linked malicious liaison in childhood high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29(8):1656-1667

Overmann L, Firnkorn M, Michaelis S, Müller S, Schaeffeler E, Schrappe M, Cario G, Stanulla M, Schwab M, Handgretinger R, Mezger M. No association between the presence of killer-cell immunoglobulin-like receptor genes and susceptibility to childhood ALL. *Blood* 2015;125(21):3355-3357

Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, Lang P, Sykora KW, Schrum J, Kremens B, Ehlert K, Albert MH, Meisel R, Matthes-Martin S, Gungor T, Holter W, Strahm B, Gruhn B, Schulz A, Woessmann W, Poetschger U, Zimmermann M, Klingebiel T. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015;33(11):1265-1274

Renne J, Linderkamp C, Wacker F, Berthold LD, Weidemann J. Prevalence and configuration of pulmonary nodules on multi-row CT in children without malignant diseases. *Eur Radiol* 2015;25(9):2651-2656

Rother AK, Schwerk N, Brinkmann F, Klawonn F, Lechner W, Grigull L. Diagnostic Support for Selected Paediatric Pulmonary Diseases Using Answer-Pattern Recognition in Questionnaires Based on Combined Data Mining Applications-A Monocentric Observational Pilot Study. *PLoS One* 2015;10(8):e0135180

Sauer MG. Kognitive Defizite nach Blut-Stammzell-Transplantation im Kindesalter. *Strahlenther Onkol* 2015;191(5):456-457

Schott JW, Jaeschke NM, Hoffmann D, Maetzig T, Ballmaier M, Godinho T, Cathomen T, Schambach A. Deciphering the impact of parameters influencing transgene expression kinetics after repeated cell transduction with integration-deficient retroviral vectors. *Cytometry A* 2015;87(5):405-418

Schütte P, Mörcke A, Zimmermann M, Bleckmann K, Reismüller B, Attarbaschi A, Mann G, Bodmer N, Niggli F, Schrappe M, Stanulla M, Kratz CP. Preexisting conditions in pediatric ALL patients: Spectrum, frequency and clinical impact. *Eur J Med Genet* 2016;59(3):143-151

Schweitzer J, Zimmermann M, Rasche M, von Neuhoff C, Creutzig U, Dworzak M, Reinhardt D, Klusmann JH. Improved outcome of pediatric patients with acute megakaryoblastic leukemia in the AML-BFM 04 trial. *Ann Hematol* 2015;94(8):1327-1336

Slatter MA, Boztug H, Pötschger U, Sykora KW, Lankester A, Yaniv I, Sedlacek P, Glogova E, Veys P, Gennery AR, Peters C. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(12):1536-1541

Tallen G, Creutzig U. Handlungsempfehlung zur Primärdiagnostik von muskuloskelettalen Schmerzen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2016;164(2):142-146

Tiphaine AB, Hjalgrim LL, Nersting J, Breikreutz J, Nelken B, Schrappe M, Stanulla M, Thomas C, Bertrand Y, Leverger G, Baruchel A, Schmiegelow K, Jacqz-Aigrain E. Evaluation of a pediatric liquid formulation to improve 6-mercaptopurine therapy in children. *Eur J Pharm Sci* 2015;83:1-7

Vijayakrishnan J, Henrion M, Moorman AV, Fiege B, Kumar R, da Silva Filho MI, Holroyd A, Koehler R, Thomsen H, Irving JA, Allan JM, Lightfoot T, Roman E, Kinsey SE, Sheridan E, Thompson PD, Hoffmann P, Nöthen MM, Mühleisen TW, Eisele L, Bartram CR, Schrappe M, Greaves M, Hemminki K, Harrison CJ, Stanulla M, Houlston RS. The 9p21.3 risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia is explained by a rare high-impact variant in CDKN2A. *Sci Rep* 2015;5:15065

Weber ML, Schneider DT, Offemüller S, Kaatsch P, Einsiedel HG, Benesch M, Claviez A, Ebinger M, Kramm C, Kratz C, Lawlor J, Leuschner I, Merkel S, Metzler M, Nustede R, Petsch S, Seeger KH, Schlegel PG, Suttrop M, Zolk O, Brecht IB. Pediatric Colorectal Carcinoma is Associated With Excellent Outcome in the Context of Cancer Predisposition Syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(4):611-617

Wieland I, Kentouche K, Jentzsch M, Lothschutz D, Graf N, Sykora KW. Long-term remission of recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) after Rituximab in children and young adults. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(5):823-829

Wimmer K, Brugieres L, Duval A, Muleris M, Kratz CP, Vasen HF. Constitutional or biallelic? Settling on a name for a recessively inherited cancer susceptibility syndrome. *J Med Genet* 2015;DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103249

Zaliova M, Zimmermannova O, Dörge P, Eckert C, Möricke A, Zimmermann M, Stuchly J, Teigler-Schlegel A, Meissner B, Koehler R, Bartram CR, Karawajew L, Rhein P, Zuna J, Schrappe M, Cario G, Stanulla M. ERG deletion is associated with CD2 and attenuates the negative impact of IKZF1 deletion in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29(5):1222

Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, Abrahamsson J, Adachi S, Aplenc R, De Bont ES, De Moerloose B, Dworzak M, Gibson BE, Hasle H, Leverger G, Locatelli F, Ragu C, Ribeiro RC, Rizzari C, Rubnitz JE, Smith OP, Sung L, Tomizawa D, van den Heuvel-Eibrink MM, Creutzig U, Kaspers GJ. Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33(27):2949-2962

### Übersichtsarbeiten

Ackermann M, Liebhaber S, Klusmann JH, Lachmann N. Lost in translation: pluripotent stem cell-derived hematopoiesis. *EMBO Mol Med* 2015;7(11):1388-1402

Heckl D, Charpentier E. Toward Whole-Transcriptome Editing with CRISPR-Cas9. *Mol Cell* 2015;58(4):560-562

Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. Broad spectrum antiviral T cells for viral complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transl Med* 2015;3(Suppl 1):S4

### Buchbeiträge, Monografien

Sykora KW. Stoffwechselkrankheiten. In: Herr W, Bader P[Hrsg.]: Hämatopoetische Stammzellen Grundlagen und klinische Einsatzgebiete; mit 50 Tabellen. Köln: Dt. Ärzte-Verl., 2015. S. 301-305

Zhang X, Klawonn F, Grigull L, Lechner W. VoQs: A Web Application for Visualization of Questionnaire Surveys. In: Fromont E, De Bie T, van Leeuwen M[Hrsg.]: Advances in Intelligent Data Analysis XIV: 14th International Symposium, IDA 2015, Saint Etienne, France, October 22-24, 2015. Proceedings. Cham [u.a.]: Springer, 2015. S. 334-343

### Abstracts

2015 wurden 65 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Klusmann, Jan-Henning Cornelius (PD Dr. med.): Bedeutung der transkriptionellen und posttranskriptionellen Genregulation für die Entstehung von myeloischen Leukämien.

### Promotionen

Bünthe, Ulrike (Dr. med.): Untersuchung der Bedeutung der minimalen Resterkrankung in Hochrisikopatienten mit T-Zell akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter Begleitstudie der Therapiestudie ALL-BFM 2000.

Koch, Mia Lee (Dr. med.): Die Bedeutung des ETS Skriptionsfaktors Erg in der Homöostase von hämatopoetischen Stammzellen.

Kotlarz, Daniel Michael (PhD): Molecular characterization of two primary immunodeficiencies highlights basic principles of cytokine receptor-mediated signaling.

Rasche, Mareike (Dr. med.): Das Gegenspiel von miR-99a~125b-2 und der TGF $\beta$ -Signalkaskade bei der akuten megakaryoblastären Leukämie von Kindern mit Down-Syndrom.

Rother, Ann-Katrin (Dr. med.): Entwicklung und Evaluation eines auf elterlichen Beobachtungen basierenden Fragebogens zur Data Mining gestützten Diagnostik ausgewählter pädiatrisch-pneumologischer Erkrankungen ein Pilotprojekt.

Stachorski, Lena (Dr. rer. nat. Dipl.Biol.): Characterization of oncogenes on human chromosome 21 identified by shRNA-based viability screening a GATA1-centered genetic network.

### Master

Wolf, Jessica (M.Sc.): Erarbeitung eines Qualitätssicherungskonzepts für Studententätigkeiten vor Start klinischer Prüfungen für Universitätskliniken am Beispiel der Medizinischen Hochschule Hannover.

### Stipendien

Witte, Damian: Etablierung des lentiviralen CRISPR-Interferenz Systems zur Analyse nicht-codierender RNAs während der Leukämogenese Mildred-Scheel Doktorandenprogramm der Deutschen Krebshilfe.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kratz, Christian (Prof. Dr. med.): Professional Societies 2005 Deputy chair of the 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.

## Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Pädiatrische Intensivmedizin

### ■ Direktor: Prof. Dr. Philipp Beerbaum

Tel.: 0511/532-6750 • E-Mail: beerbaum.philipp@mh-hannover.de • www.kinderkardiologie.mh-hannover.de

- Keywords: Arterial hypertension, aortic pulse wave velocity, magnetic resonance imaging, 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 Stiffness 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 populationsspezifischen 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. Marschollek [MHH und TU Braunschweig])

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Contribution of fetal but not adult pulmonary mesothelium to mesenchymal lineages in lung homeostasis and fibrosis**

#### **Introduction**

Fibrosis is a common component of disease processes of many organs. Fibroblast expansion and activation to form myofibroblasts leads to increased deposition of extracellular matrix, which distorts normal organ architecture and function. In the lung, obliterative fibrosis is the hallmark of interstitial lung diseases, the most common of which is idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a progressive, fatal lung disease that affects about 0.04% of the population. The origin of fibroblasts and myofibroblasts that secrete extracellular matrix proteins in interstitial lung diseases such as IPF is incompletely defined.

Among the proposed sources has been the mesothelial lining of the lung. The mesothelium is a polarized epithelial sheet that covers the surface of most visceral organs and is required for their normal development. During organ development, the mesothelium undergoes epithelial to mesenchymal transition (EMT) to form mesenchymal cells that contribute to organogenesis. This EMT process becomes quiescent at the completion of organogenesis, but can be reactivated by disease processes.

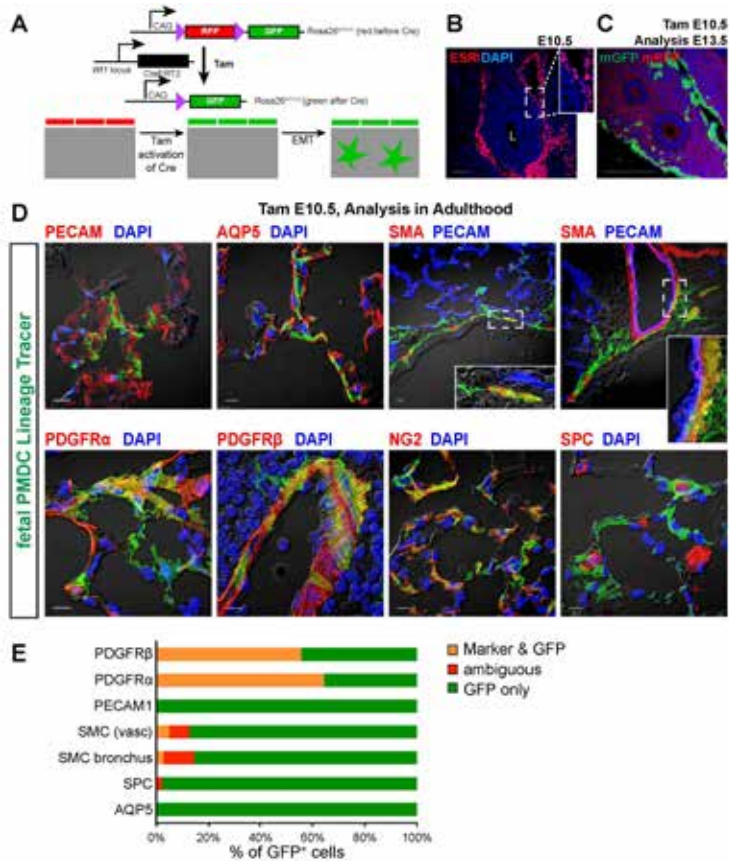
The developing lung is also enveloped within a mesothelial lining, the visceral pleura, composed of pulmonary mesothelial cells (PMCs). These cells, like other mesothelial cells, express the transcription factor *Wt1*, and *Wt1*-driven expression of constitutive Cre or inducible CreERT2 alleles can be used to trace the fate of PMCs during lung development, postnatal lung homeostasis, and lung disease.

PMCs have been proposed to contribute to a subset of myofibroblasts in IPF. However, previous studies did not determine the extent to which PMC-derived fibroblasts or myofibroblasts contribute to lung fibrosis. In this study we assessed the fate of PMC-derived cells during lung development, homeostasis, and lung fibrosis in murine lung fibrosis models.

#### **Results**

##### **Fate of PMC-derived cells in the developing lung**

We used Cre-loxP lineage tracing technology to study the fate of PMC-derived cells in the developing lung (Fig. 1A). Lung *WT1* and *Wt1*-driven Cre expression was confined to the mesothelium (Fig. 1B). Pulse activation of *Wt1*CreERT2/+ by administration of tamoxifen at E10.5 selectively and indelibly recombined Cre-activated reporter alleles, labeling lung mesothelium and its derivatives (Fig. 1C). Pulmonary mesothelium-derived cells (PMCDCs) were found within the lung mesenchyme (Fig. 1C), consistent with having undergone an epithelial to mesenchymal transition. We raised embryo to adulthood and analyzed lungs using confocal microscopy (Fig. 1D). Labeled PMCDCs were distributed throughout the mesenchyme of the adult lung, but not in the lung epithelia. PMCDCs, marked by the mGFP lineage tracer, were quantitatively analyzed for co-expression of differentiation markers of ECs (PECAM1), SMCs (SM-MHC; SMA; Calponin), and lung epithelium (SPC; AQP5; Fig. 1D-E). Although some ECs in heart and gut derive from mesothelium, we did not observe this in the lung. A small fraction (~15%) of mGFP+ cells were intimately related to bronchial or vascular SMCs,



**Abb. 1:** Fetal PMCs in the developing lung

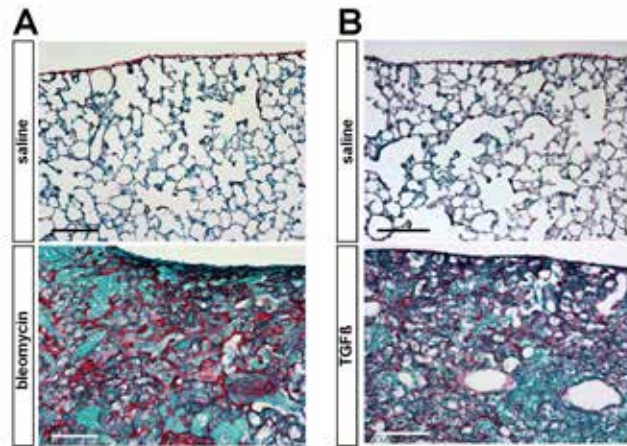
of which only a subset clearly expressed the SMC lineage marker. The lung epithelium practically did not express the mGFP lineage tracer. A minority of cells were classified as "ambiguous" because we could not resolve if the PMDC was expressing the marker or adjacent to the expressing cell. Thus, whereas prior studies reported that pulmonary mesothelium differentiates into subsets of lung endothelial and SMCs, our study shows that the large majority of PMDCs do not acquire these fates during normal lung development and homeostasis.

We investigated other potential PMC fates using this lineage tracing system. Most mGFP+ cells co-expressed PDGFR $\beta$  or PDGFR $\alpha$  (Fig. 1D-E). PDGFR $\alpha$  is expressed by fibroblasts, and in the heart the fetal mesothelium (epicardium) is a major source of fibroblasts. PDGFR $\beta$  is a marker of pericytes, and many mGFP+ cells also co-expressed the pericyte marker NG2.

Together, our data show that the majority of fetal PMDCs differentiate into mesenchymal cells that express PDGFR $\alpha$  or PDGFR $\beta$ /NG2 in the adult lung, suggestive of their differentiation into fibroblasts and pericytes, respectively.

Postnatal PMDCs do not contribute to lung parenchyma in lung fibrosis models

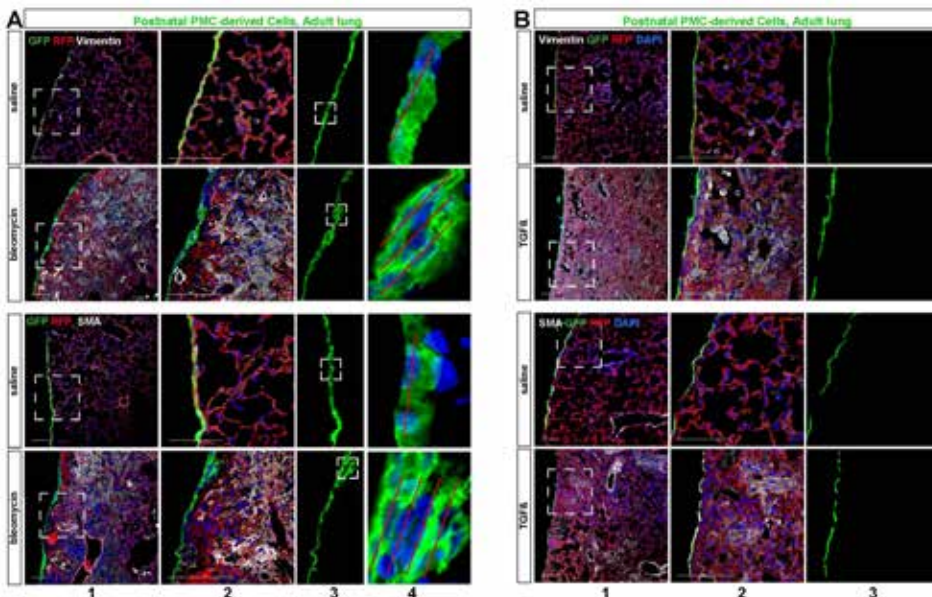
To examine the contribution of adult PMDCs to pathological lung fibrosis, we used two independent models of lung injury, which recapitulate some features of IPF. First, we used chronic instillation of bleomycin. Following bleomycin treatment, we observed substantial lung injury with "honeycombing" characteristic of pulmonary fibrosis, along with cellular infiltration and collagen deposition (Fig. 2A) in histological sections.



**Abb. 2:** Models of interstitial lung fibrosis

Second, we used intratracheal activated  $TGF\beta 1$  adenovirus administration, which robustly stimulated pulmonary fibrosis, scarring, and collagen deposition in  $TGF\beta 1$  adenovirus-treated lungs (Fig. 2B).

To evaluate the cellular contribution of postnatal PMCs to lung fibrosis in these models, we labeled PMCs prior to induction of lung injury by treating P4  $Wt1CreERT2/+;Rosa26mTmG$  mice with tamoxifen. When the mice reached adulthood, we established pulmonary fibrosis by bleomycin or  $TGF\beta$  treatment, and examined the contribution of PMDCs to the cellular infiltrate found within the parenchyma of the fibrotic lung. Bleomycin-treated lung mesothelium had thickened foci that were multiple cell layers thick (Fig. 3A, columns 3-4). Interestingly,  $TGF\beta 1$  did not induce mesothelial thickening (Fig. 3B, column 3). However, PMDCs marked by GFP expression, were not found within the lung parenchyma, even in areas with extensive infiltration by vimentin+ or SMA+ fibroblasts/myofibroblasts (Fig. 4A-B). Thus, our data indicate that postnatal PMDCs do not contribute to the cells engaged in pulmonary fibrosis in adult lung injury by bleomycin or  $TGF\beta 1$ .

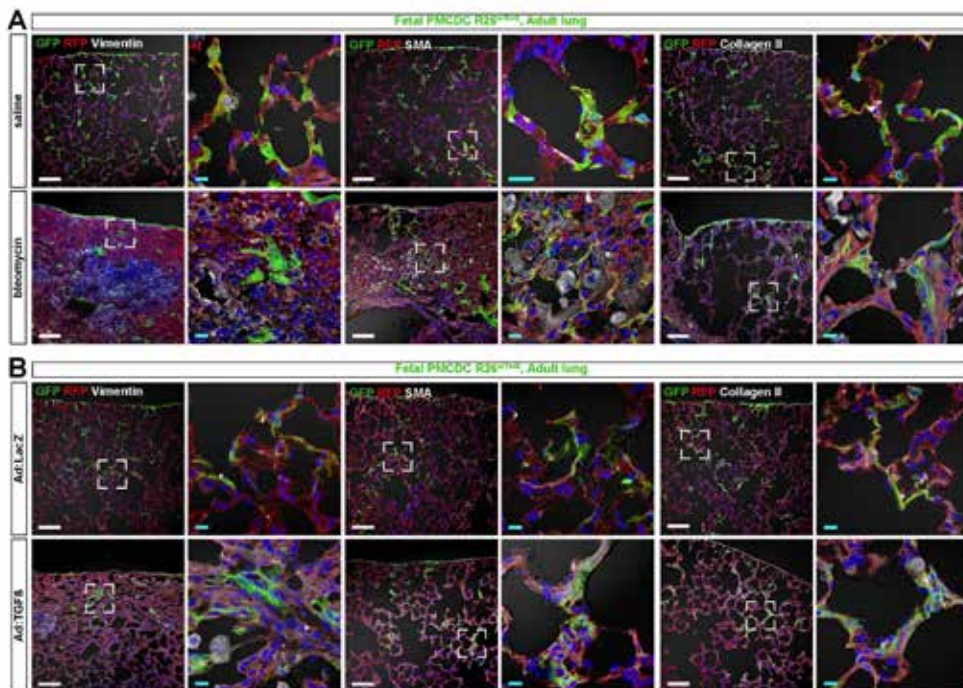


**Abb. 3:** Bleomycin induced infiltration with myofibroblasts but did not stimulate formation of mesenchymal cells from postnatal PMCs

Fetal PMDCs participate in adult lung fibrosis

Our data suggested that fetal PMCs differentiate into adult lung mesenchymal cells that express PDGFR  $\alpha$  or PDGFR  $\beta$ . Therefore we hypothesized that fetal PMDCs contribute to adult lung fibrosis. We tested this hypothesis by generating adult mice in which fetal PMDCs were genetically labeled and then subjecting them to bleomycin- or TGF $\beta$  1-induced lung injury. We found fetal PMDCs within areas of lung fibrosis in both injury models, and these PMDCs expressed vimentin, SMA, and collagen, markers of fibroblasts and myofibroblasts (Fig. 4A-B).

Together these observations show activation and expansion of fetal PMDCs in pulmonary fibrosis in the applied models.



**Abb. 4:** Fetal PMDCs participate in adult lung fibrosis

### Summary

We used fetal or postnatal genetic pulse-labeling of PMCs to assess their fate in murine development, normal lung homeostasis, and models of pulmonary fibrosis. We found that most fetal PMC-derived mesenchymal cells (PMDCs) expressed markers of pericytes and fibroblasts, only a small minority expressed smooth muscle markers, and none expressed endothelial cell markers. Postnatal PMCs did not contribute to lung mesenchyme during normal lung homeostasis or in models of lung fibrosis. However, fetal PMDCs were abundant and actively proliferating within fibrotic regions in lung fibrosis models, suggesting that they actively participate in the fibrotic process.

■ Projektleitung: Dr. Alexander von Gise; Kooperationspartner: Pu, William T. (Prof. Dr.), Department of Cardiology, Boston Children's Hospital, USA; Förderung: 123

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **BIO-TPG-Studie. Biomarkeranalysen in Blut und Geweben von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie/Angeborenen Herzfehlern und im Tiermodell für angiooblitative PAH mit Rechts-herzversagen**

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: Kinderherzen-Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.

### **ESAC-Projekt. A novel Aldosterone-Galectin-3 axis in pulmonary vascular disease and right heart failure**

■ Projektleitung: Calvier, Laurent (Dr.), Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: European Section of the Aldosterone Council

### **BeHEARD (2 Projekte).I SNP discovery and target gene sequencing in a large PAH Patient cohort**

■ Projektleitung: Legchenko, Ekaterina (MSc), Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: Rare Genomics Institute

### **Einsatz von Wach-ECMO bei pädiatrischen Patienten im kardiopulmonalen Versagen**

■ Projektleitung: Schmidt, Florian (Dr.), Köditz, Harald (Dr.); Förderung: LOM

### **Einflüsse extracorporaler Unterstützungssysteme auf das Gerinnungssystem bei pädiatrischen Intensivpatienten (inklusive Neugeborener)**

■ Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.), Schmidt, Florian (Dr.), Köditz, Harald (Dr.), Sasse, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Wieland, Ivonne (Dr.), Päd. Hämatologie und Onkologie, MHH; Förderung: LOM

### **Minimal invasiver Lungenersatz über die Nabelschnur bei neugeborenen Lämmern**

■ Projektleitung: Schmidt, Florian (Dr.), Köditz, Harald (Dr.), Kübler, Jochen (Dr.); Kooperationspartner: Kinderchirurgie MHH, Tierärztl. Hochschule Hannover, Tierlabor MHH; Förderung: MEDOS AG/LIFE-Systems

### **Evaluation der Ultraschalldilutionsmethode zur HZV-Bestimmung bei herzkranken Kindern**

■ Projektleitung: Böhne, Martin (Dr.); Kooperationspartner: Bertram, Harald (PD Dr.) PAK/PAI, Horke, Alexander (Dr.), HTTG, Sumpelmann, Robert (Prof. Dr.) MHH, Anästhesie; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Päd. Kardiologie e.V.

### **SIRS und Sepsis auf der pädiatrischen Intensivstation. Entwicklung eines prädiktiven Modells für Auftreten von SIRS/Sepsis auf der Intensivstation**

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.), Jack, Thomas (Dr.) Böhne, Martin (Dr.); Kooperationspartner: Helmholtz Institut für Infektionsforschung: Studienzentrum Hannover; Förderung: Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung

### **SIRS und Sepsis auf der pädiatrischen Intensivstation. Datawarehouseprojekt Mlife/Cobra: Automatisierte Erfassung nosokomialer Infektionen. Entwicklung neuer unterschiedlicher (real-time) Risk-Scores für päd. Intensivpatienten**

■ Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.), Köditz, Harald (Dr.), Sasse, Michael (Dr.), Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Marschollek, Michael (Prof.), Haarbrandt, Birger, Kohlmann, Martin (Dr.), Reichartz, Institut für Medizininformatik MHH/TU Braunschweig; Förderung: LOM, laufende DRM-Anträge

### **Gerinnungsstörungen und Gerinnungsmanagement auf der pädiatrischen Intensivstation: Erworbenes vWJS bei Patienten mit congenitalen Vitien**

■ Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.), Happel, Christoph (Dr.); Kooperationspartner: Birschmann, Ingild (Dr.), Herz- und Diabeteszentrum NW Bad Oeynhausen, Abtlg. Klinische Chemie. Wieland, Ivonne, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der MHH.; Förderung: LOM

**Gerinnungsstörungen und Gerinnungsmanagement auf der pädiatrischen Intensivstation: Einflüsse extracorporaler Unterstützungssysteme auf das Gerinnungssystem bei pädiatrischen Patienten**

■ Projektleitung: Jack, Thomas (Dr.), Schmidt, Florian (Dr.), Köditz, Harald (Dr.), Sasse, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Wieland, Ivonne (Dr.), Päd. Hämatologie und Onkologie, MHH; Förderung: LOM

**Status von Patienten mit angeborenen Herzfehlern in Deutschland- Auswertung von Versorgungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen**

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr.); Kooperationspartner: Kooperation: DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Köln); Förderung: LOM

**Langzeitverhalten unterschiedlicher Conduits im rechtsventrikulären Ausflusstrakt**

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr.); Kooperationspartner: Herzzentrum NRW Bad Oeynhausen (Dr. Sandica), Sana-Klinik Stuttgart (Prof. Dr. Nicolas Doll), Universitatea de Stat de Medicina si Farmacie „Nicolae Testemitanu“, Republic of Moldova (Prof. Dr. Anatol Ciubotaru), Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Kiel (Prof. Dr. med. Krämer), Universität Heidelberg (Prof. Dr. med. Tsvetomir Loukanov), Universität Erlangen (Prof. Dr. med. Anton Cesnjevar), Chennai Lifeline Frontier Hospital, Indien (Prof. Dr. med Kotturatu. Mammen Cherian); Förderung: LOM

**ARISE (Aortic Valve Replacement using Individualised Regenerative allografts: Bridging the Therapeutic Gap)**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: PD Böthig, Dietmar; Medizinische Hochschule Hannover (Prof. Dr. med. Dr. h.c. A. Haverich); 2. Corlife, Hannover (Dr. Michael Harder); 3. Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, United Kingdom (Prof. Dr. John Pepper); 4. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer, Spain (Prof. José Luis Pomar); 5. Leiden Universitair Medisch Centrum, Netherlands (Prof. Dr. Mark Hazekamp, Prof. J. Klautz); 6. Università degli Studi di Padova, Italy (Prof. Dr. med. Giovanni Stellin); 7. Azienda Ospedaliera di Padova, Italy (Dr. Massimo Padalino); 8. Katholieke Universiteit Leuven, Belgium (Prof. Dr. med. Bart Meyns) 9. Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover (Prof. Dr. iur. Nils Hoppe); Förderung: EU

**LEONARDO- Klinische Evaluation einer nahtlosen Anastomosenkupplung „corVCD“ bei einem kompletten Aortenbogensatz**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh, (PD Dr.); Kooperationspartner: PD Böthig, Dietmar; Corlife oHG, Feodor-Lynen-Str. 23, 30625 Hannover (Dr. Harder)

**Leben mit einer Herzklappenprothese im rechtsventrikulären Ausflusstrakt: Erkenntnisse unter Verwendung des Nationalen Registers für angeborene Herzfehler**

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr.); Kooperationspartner: Kompetenznetz Angeborene Herzfehler/ Nationales Register Angeborene Herzfehler (Dr. Bauer); Förderung: Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V. (2016 genehmigt)

**Krisenintervention auf der Kinderintensivstation**

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Kooperationskliniken des Pädiatrischen Intensivnetzwerks Norddeutschland; Förderung: Kleine Herzen Hannover e.V., LOM

**Protein C und Purpura fulminans**

■ Projektleitung: Sasse, Michael (Dr.); Kooperationspartner: Schwörer, Guntram (Dr.), Böhne, Martin (Dr.); Förderung: Fa. Baxalta

**pedAKS: Prospektive Beobachtungsstudie zur Optimierung der Diagnostik und Therapie eines pathologisch erhöhten intra-abdominellen Druckes (IAD) bei kritisch kranken Kindern und Jugendlichen**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.), Sasse, Michael (Dr.), Horke, Alexander (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

**pedAKS-Projekt: Intra-abdominelle Hypertonie (IAH) und Abdominelles Kompartmentsyndrom (AKS) bei kritisch kranken Kindern unter und nach extrakorporaler Zirkulation (HLM, ECMO etc.)**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Horke, Alexander (Dr.), Köditz, Harald (Dr.), 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.); Kooperationspartner: Jack, Thomas (Dr.), Böhne, Martin (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

**pedAKS-Projekt: Evaluation und Validierung eines intra-gastralen Druckmonitors zur kontinuierlichen Überwachung des intra-abdominellen Druckes bei kritisch kranken Kindern und Jugendlichen**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Dennhard, Niels (Dr.), Kübler, Joachim (Dr.), Zöllner, Christoph (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

**pedAKS-Projekt: Evaluation und Validierung der dynamischen Gewebep erfusionsmessung als non-invasives Instrument zur Abschätzung der Mikro zirkulation bei kritisch kranken Kindern**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Köditz, Harald (Dr.), Böhne, Martin (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

**pedAKS-Projekt: Entwicklung alters-, gewichts- und geschlechtsadaptierter Perzentilen zur Beschreibung grenzwertiger abdomineller Perfusionsdrücke und renaler Filtrationsgradienten bei kritisch kranken Kindern mit erhöhtem intra-abdominellem Druck**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Sasse, Michael (Dr.), Jack, Thomas (Dr.), Horke, Alexander (Dr.); Förderung: MHH Programm Junge Akademie

**pedAKS-Projekt: Evaluation und Identifikation von Biomarkern zur Früherkennung okkult er Ischämie- und/oder Reperfusionssyndrome bei kritisch kranken Kindern**

■ Projektleitung: Kaussen, Torsten (Dr.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr.), Beerbaum, Philipp (Prof. Dr.), Sasse, Michael (Dr.); 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.); Kooperationspartner: Kübler, Joachim (Dr.), Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr.)

**International Registry of Open Abdomen (IROA) - Multizentrische Erhebung zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des offenen Abdomen (Pädiatrische Subanalyse)**

■ Projektleitung: Coccolino, Federico (Dr.); Kooperationspartner: Kaussen, Torsten (Dr.), Ansaloni, Luca (Dr.)

**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.); Kooperationspartner: Pu, William T (Prof.), Latini, Alexandra (PhD); Förderung: MHH: HiLF, LOM, private Spenden (AvG); BCH:NIH (WTP)

**Assessment of mesenchymal contributions from fetal and adult pulmonary mesothelium to lung development, homeostasis, and fibrosis**

■ Projektleitung: von Gise, Alexander (Dr.); Kooperationspartner: Pu, William T (Prof.); Förderung: MHH: LOM (AvG); BCH:NIH (WTP)

**Epicardium is required for cardiac recruitment of yolk sac macrophages, precursors of resident macrophages of the adult heart**

■ Projektleitung: von Gise, Alexander (Dr.); Kooperationspartner: Pu, William T (Prof.); Förderung: MHH: LOM (AvG); BCH:NIH (WTP)

**ESPOIR - European clinical study for the application of regenerative heart valves**

■ Projektleitung: Böthig, Dietmar (PD Dr.); Förderung: EU

**PPARgamma-Regulation bei Pulmonalvaskulären Erkrankungen - Vorteilhafte Wirkung auf pulmonalarterielle glatte Muskelzellen**

■ Projektleitung: Hansmann, Georg (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**Originalpublikationen**

Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, Hanna BD, Rosenzweig EB, Raj JU, Cornfield D, Stenmark KR, Steinhorn R, Thébaud B, Fineman JR, Kuehne T, Feinstein JA, Friedberg MK, Earing M, Barst RJ, Keller RL, Kinsella JP, Mullen M, Deterding R, Kulik T, Mallory G, Humpl T, Wessel DL, American Heart Association Council on Cardiopulmonary Critical Care Perioperative and Resuscitation, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the American Thoracic Society. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132(21):2037-2099

Authors/Task Force Members: Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Authors/Task Force Members. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119

Bertram H, Emmel M, Ewert P, Grohmann J, Haas NA, Jux C, Kehl HG, Kitzmüller E, Kretschmar O, Müller G, Wiebe W, Investigators Of The Working Group Interventional Cardiology Of The German Society Of Pediatric Cardiology. Stenting of Native Right Ventricular Outflow Tract Obstructions in Symptomatic Infants. *J Interv Cardiol* 2015;28(3):279-287

Feng X, Morandi A, Boehne M, Imvised T, Ure BM, Kuebler JF, Lacher M. 3-Dimensional (3D) laparoscopy improves operating time in small spaces without impact on hemodynamics and

psychomental stress parameters of the surgeon. *Surg Endosc* 2015;29(5):1231-1239

Feng X, Morandi A, Boehne M, Imvised T, Ure BM, Kuebler JF, Lacher M. Erratum to: 3-Dimensional (3D) laparoscopy improves operating time in small spaces without impact on hemodynamics and psychomental stress parameters of the surgeon. *Surg Endosc* 2015;29(5):1240

Gaddum NR, Keehn L, Guilcher A, Gomez A, Brett S, Beerbaum P, Schaeffter T, Chowienzyk P. Altered dependence of aortic pulse wave velocity on transmural pressure in hypertension revealing structural change in the aortic wall. *Hypertension* 2015;65(2):362-369

Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46(4):903-975

Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol* 2015;73(12):1127-1206

Haas NA, Happel CM, Blanz U, Laser KT, Kantzis M, Kececioglu D, Sandica E. „Intraoperative hybrid stenting of recurrent coarctation and arch hypoplasia with large stents in patients with univentricular hearts“. *Int J Cardiol* 2016;204:156-163



- Haas NA, Happel CM, Mauti M, Sahyoun S, Tebart LZ, Kececioglu D, Laser KT. Substantial radiation reduction in pediatric and adult congenital heart disease interventions with a novel X-ray imaging technology. *IJC Heart & Vasculature* 2015;6:101-109
- Haas NA, Kock L, Happel CM, Kececioglu D, Kantzis M, Laser KT. First in man closure of a fenestrated ventricular septal defect (VSD) with a new paravalvular leak device (Occlutech PLD). *Int J Cardiol* 2015;201:137-138
- Haas NA, Laser KT, Bach S, Kantzis M, Happel CM, Fischer M. Decompressive atrioseptostomy (DAS) for the treatment of severe pulmonary hypertension secondary to restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016;203:845-847
- Koestenberger M, Burmas A, Ravekes W, Avian A, Gamillscheg A, Grangl G, Grillitsch M, Hansmann G. Echocardiographic Reference Values for Right Atrial Size in Children with and without Atrial Septal Defects or Pulmonary Hypertension. *Pediatr Cardiol* 2015;DOI: 10.1007/s00246-015-1332-0
- 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
- McLeod K, Sermesant M, Beerbaum P, Pennec X. Spatio-Temporal Tensor Decomposition of a Polyaffine Motion Model for a Better Analysis of Pathological Left Ventricular Dynamics. *IEEE Trans Med Imaging* 2015;DOI: 10.1109/TMI.2015.2405579
- Orwat S, Diller GP, Kempny A, Radke R, Peters B, Kühne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy KO, Beerbaum P, Sarikouch S, Baumgartner H, German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 2016;102(3):209-215
- Sandica E, Boethig D, Blanz U, Goerg R, Haas NA, Laser KT, Kececioglu D, Bertram H, Sarikouch S, Westhoff-Bleck M, Beerbaum P, Horke A. Bovine Jugular Veins versus Homografts in the Pulmonary Position: An Analysis across Two Centers and 711 Patients-Conventional Comparisons and Time Status Graphs as a New Approach. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64(1):25-35
- Sasse M, Dziuba F, Jack T, Köditz H, Kaussen T, Bertram H, Beerbaum P, Boehne M. In-line Filtration Decreases Systemic Inflammatory Response Syndrome, Renal and Hematologic Dysfunction in Pediatric Cardiac Intensive Care Patients. *Pediatr Cardiol* 2015;36(6):1270-1278
- Schmidt F, Jack T, Sasse M, Kaussen T, Bertram H, Horke A, Seidemann K, Beerbaum P, Koeditz H. „Awake Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation“ in Pediatric Cardiogenic Shock: A Single-Center Experience. *Pediatr Cardiol* 2015;36(8):1647-1656
- Schuster A, Paul M, Bettencourt N, Hussain ST, Morton G, Kutty S, Bigalke B, Chiribiri A, Perera D, Nagel E, Beerbaum P. Myocardial feature tracking reduces observer-dependence in low-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *PLoS One* 2015;10(4):e0122858
- Schuster A, Stahnke VC, Unterberg-Buchwald C, Kowallick JT, Lamata P, Steinmetz M, Kutty S, Fasshauer M, Staab W, Sohns JM, Bigalke B, Ritter C, Hasenfuss G, Beerbaum P, Lotz J. Cardiovascular magnetic resonance feature-tracking assessment of myocardial mechanics: Intervendor agreement and considerations regarding reproducibility. *Clin Radiol* 2015;70(9):989-998
- Sommer W, Ius F, Salman J, Avsar M, Tudorache I, Kühn C, Wiegmann B, Marsch G, Kaufeld T, Zinne N, Fuehner T, Greer M, Gottlieb J, Boethig D, Haverich A, Welte T, Warnecke G. Survival and spirometry outcomes after lung transplantation from donors aged 70 years and older. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(10):1325-1333
- Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, Beerbaum P, Bucciarelli-Ducci C, Bonello B, Sieverding L, Schwitler J, Helbing WA. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: an expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *Cardiol Young* 2015;25(5):819-838
- Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, Beerbaum P, Bucciarelli-Ducci C, Bonello B, Sieverding L, Schwitler J, Helbing WA, EACVI, Galderisi M, Miller O, Sicari R, Rosa J, Thaulow E, Edvardsen T, Brockmeier K, Qureshi S, Stein J. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: an expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):281-297
- von Gise A, Stevens SM, Honor LB, Oh JH, Gao C, Zhou B, Pu WT. Contribution of Fetal, but Not Adult, Pulmonary Mesothelium to Mesenchymal Lineages in Lung Homeostasis and Fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54(2):222-230
- Weber SC, Weiss K, Bühler C, Hansmann G, Koehne P, Sallmon H. Natural History of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants after Discharge. *J Pediatr* 2015;167(5):1149-1151
- Wilson R, Beerbaum P, Giglio S. Community and hospital acquired *Clostridium difficile* in South Australia - ribotyping of isolates and a comparison of laboratory detection methods. *Lett Appl Microbiol* 2015;60(1):33-36

### Übersichtsarbeiten

- Giagnorio R, Deindl P, Brinkmann E, Ehrenberg K, Jonigk D, Hansmann G. Neonatologie. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen und chronisch progressive pulmonale Hypertonie im ersten Lebensjahr. *Kinder- und Jugendmedizin* 2015;15(5):362-373
- Giagnorio R, Deindl P, Brinkmann E, Ehrenberg K, Jonigk D, Hansmann G. Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen und chronisch progressive pulmonale Hypertonie im ersten Lebensjahr. *Kinder- und Jugendmedizin* 2015;15(5):362-373

**Buchbeiträge, Monografien**

Bertram H, Dewald O, Lindinger A. Partielle und totale Lungenvennenfehlmündung. In: Weil J[Hrsg.]: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Kardiologie. 2. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 409-418

Bertram H, Eicken A, Weil J, Sachweh JS. Pulmonalatriesie mit Ventrikelseptumdefekt. In: Weil J[Hrsg.]: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Kardiologie. 2. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 141-148

Bertram H, Hofbeck M, Horke A. Pulmonalatriesie mit intaktem Ventrikelseptum. In: Reinhardt D, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin[Hrsg.]: Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München [u.a.]: Urban & Fischer, Aktualisierungslfg. 2015. S. M18, 1-9

Bertram H, Hofbeck M, Horke A. Pulmonalatriesie mit intaktem Ventrikelseptum. In: Weil J[Hrsg.]: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Kardiologie. 2. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 149-158

Bertram H, Weil J, Sachweh JS. Double Outlet Right Ventricle (DORV). In: Reinhardt D, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin[Hrsg.]: Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München [u.a.]: Urban & Fischer, Aktualisierungslfg. 2015. S. M16, 1-7

Bertram H, Weil J, Sachweh JS. Double Outlet Right Ventricle (DORV). In: Weil J[Hrsg.]: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Kardiologie. 2. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 133-140

Bertram H, Weil J, Sachweh JS. Fallot-Tetralogie. In: Weil J[Hrsg.]: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Kardiologie. 2. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 113-122

**Herausgeberschaften**

Hansmann G[Hrsg.]: Neugeborenen-Notfälle Erstversorgung und Intensivmedizin; mit 55 Tabellen; [Online: Refresher-Fragen]. 2, vollständig überarb. u. akt. erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2016. XXXIV, 518 S. Ill., graph. Darst.

**Abstracts**

2015 wurden 31 Abstracts publiziert.

**Stipendien**

Kausen, Torsten (Dr.): 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

Legschenko, Ekaterina: Doktorandin im phd-Programm "Molecular Medicine" des Hannover Biomedical Research School (HBRS)

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Berbaum, Philipp (Prof. Dr.): 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). Mitglied des "EuroCMR Congenital Examination Board", European Association for Cardiovascular Imaging Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Herzstiftung und der Stiftung Deutsche Herzforschung

Hansmann, Georg (Prof. Dr.): 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".

Sasse, Michael (Dr.): Sprecher Pädiatrie Deutsche Sepsis Gesellschaft (DSG). Mitglied wissenschaftliches Komitee des DSG-Kongresses. Vorsitzender Deutscher Rat für Wiederbelebung im Kindesalter. Vorstandsmitglied des Exekutivkomitees des German Resuscitation Council (GRC). Vorsitzender der Arbeitsgruppe Pädiatrie des GRC. Vorstandsmitglied Deutsche Interdisziplinäre Gesellschaft für Intensivmedizin (DIVI). Mitglied Fortbildungskommission. Mitglied des wissenschaftlichen Kommittees des DIVI-Kongresses. Mitglied der Delphi-Kommission der GNPI. Mitglied der Leitlinienkommission Sepsis im Kindesalter der GNPI.

Bertram, Harald (PD Dr.): 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.): 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.): 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.): 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 Editorial board member der Zeitschrift "Journal of Peritoneum" Mitglied in den Fachgesellschaften: DGKJ, DGPK, DGAI, DEGUM

Schmidt, Florian (Dr.): 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: [Kinderheilkunde2@mh-hannover.de](mailto:Kinderheilkunde2@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/3565.html](http://www.mh-hannover.de/3565.html)

■ 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.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### Senescence in vascular regeneration

Unsere Lebenserwartung wird wesentlich vom Zustand unserer Blutgefäße bestimmt. Insbesondere Kinder und Jugendliche mit einer chronischen Nierenerkrankung zeigen bereits früh kardiovaskuläre Veränderungen, die eine deutlich höhere Sterblichkeit dieser Patientengruppe im Vergleich zur Normalbevölkerung bedingt. Zahlreiche Interventionen zielen daher darauf ab, Herz und Gefäße „jung und gesund“ zu erhalten. Auf der Suche nach Möglichkeiten, das Gefäßsystem in einem jugendlichen Zustand zu bewahren, befasst sich die Arbeitsgruppe von Frau Professor Dr. Dr. Anette Melk mit der Fragestellung, wie zelluläre Mechanismen des Alterns die Entwicklung und das Fortschreiten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beeinflussen.

Zelluläre Seneszenz gilt molekulares Korrelat zellulärer Alterung und spielt außer in der physiologischen Alterung auch eine wichtige Rolle bei der Antwort auf bestimmte Stressreize und bei Krankheitsprozessen. Man davon aus, dass zelluläre Seneszenz den Pool an somatischen Zellen erschöpft, die in der Lage sind, sich zu teilen und dabei zu erneuern. Eigenschaften die aber unverzichtbar sind für die Organreparatur und damit Organintegrität. Dabei bewirkt zelluläre Seneszenz unterschiedlichste schädliche strukturelle Veränderungen, wie eine erhöhte Adhäsion an extrazelluläre Matrix, den Verlust von Zell-Zell-Kontakten sowie dramatische Veränderungen in Chromatinstruktur und Genexpression. Darüber hinaus sind seneszente Zellen in der Lage, unterschiedlichste Proteine zu sezernieren, wie z.B. degenerierende Proteine, inflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren, die zu einer beschleunigten Gewebeeralterung führen und eine komplexe Rolle für die Progredienz chronischer Krankheiten spielen.

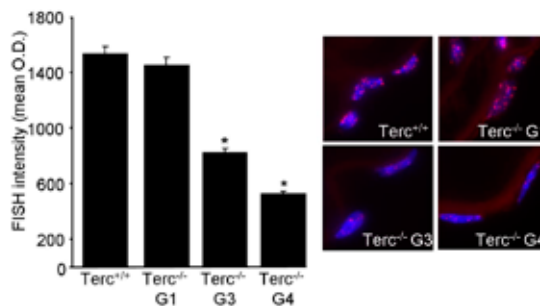
Im Menschen erreichen somatische Zellen Seneszenz über zwei wesentliche Signalwege: Telomerverkürzung und die Expression des Zellzyklusinhibitors p16INK4a. In Nagern ist hingegen v.a. stress-induzierte Seneszenz mit Anstieg der p16INK4a Expression für Veränderungen im Alter verantwortlich. Obwohl seneszente Zellen eine relativ intakte Struktur beibehalten, sind sie dennoch in ihrer Funktionalität stark eingeschränkt. Ein Zustand im Gefäßsystem, der bei intakter Struktur mit einer gestörten Funktion einhergeht, ist die sogenannte endotheliale Dysfunktion. Hierbei reagiert das Endothel nicht mehr in gewohnter Weise auf verschiedene Stressfaktoren, was zu einer verringerten Vasodilatation

führt. Die endotheliale Dysfunktion stellt eine Frühform der Atherosklerose dar. Die Hypothese der Untersuchung war daher, dass das Vorliegen von seneszenten Endothelzellen zur endothelialen Dysfunktion führt.

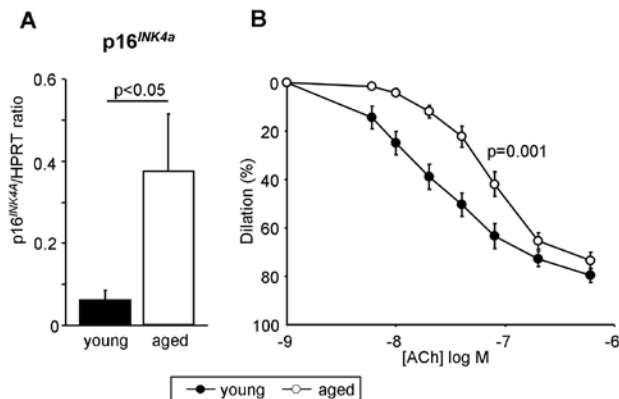
Um diesen Zusammenhang zu untersuchen, wurde die Endothel-abhängige Vasodilatation in Mausaorten gemessen. Zusätzlich zu Untersuchungen an Gefäßen junger und alter Wildtyp-Mäuse, bedienten sich die Forscher sogenannter Telomerase-knockout (*Terc*<sup>-/-</sup>) Mäuse, die ab der 3. Generation eine signifikante Telomerverkürzung in Endothelzellen aufweisen (siehe Abbildung 1). Telomerase ist ein Enzym, das in der Lage ist, die repetitive und im Vertebraten konservierten Telomerasequenz TTAGGG zu erhalten.

Aorten von alten Mäusen mit hoher p16INK4a Expression zeigten eine signifikant schlechtere Endothel-abhängige Vasodilatation (siehe Abbildung 2). Dies war in gleichem Maße in Gefäßen junger *Terc*<sup>-/-</sup> Tiere mit kritisch kurzen Telomeren nachweisbar (siehe Abbildung 3). In alten und insbesondere in Gefäßen mit starker Telomerverkürzung fand sich eine starke Belastung mit oxidativem Stress. Die Behandlung der Aorten mit Antioxidantien führte zu einer akuten Verbesserung der Endothel-abhängige Vasodilatation auf das Niveau junger Wildtyp-Mäuse (siehe Abbildung 4).

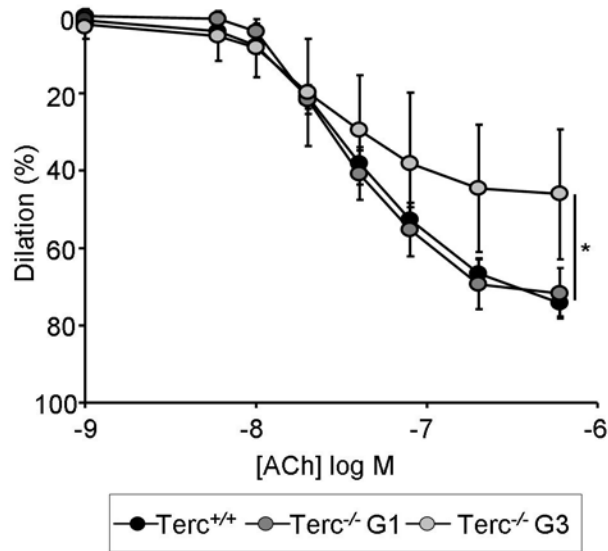
Zusammenfassend wurde damit ein direkter funktioneller Zusammenhang zwischen dem Vorliegen kritisch kurzer Telomere und endothelialer Dysfunktion etabliert. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass zusätzlich zur bisherigen Vermutung, dass oxidativer Stress Telomerverkürzung bewirkt, kurze Telomere selbst auch eine Zunahme von oxidativen Stress bewirken. Dieses neue Verständnis der Gefäßschädigung als degenerativem Alterungsprozess erlaubt die Entwicklung von Strategien, die die gefäßeigene Regenerationsfähigkeit erhalten.



**Abb. 1:** Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) zur Telomerlängenbestimmung: Signifikant kürzere Telomere in Endothelzellen von Telomerase knockout (*Terc*<sup>-/-</sup>) Mäusen ab Generation 3 (G3).



**Abb. 2:** Zelluläre Seneszenz ist mit Beeinträchtigung der Endothelfunktion assoziiert. A erhöhte Expression des Seneszenzmarkers p16INK4a in Aorten alter Mäuse. B Signifikant geringere endothelabhängige Vasodilatation in Aorten alter Mäuse



**Abb. 3:** Telomerverkürzung führt zur Beeinträchtigung der Endothelfunktion. Signifikant geringere endothelabhängige Vasodilatation in Aorten von jungen Terc<sup>-/-</sup> Mäusen der Generation 3 (G3).

■ 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)

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Development of miRNA as a novel therapeutic strategy to prevent liver disease in children with alpha-1-antitrypsin deficiency - Vorstudie zur Datenerfassung

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: Alnylum Pharma

### Role of nuclear mitochondrial DNA mutations in the aetiology of acute liver failure in young children

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

### Development of a next generation sequencing as a diagnostic tool for rare liver diseases in children und Genexpression und phänotypische Charakterisierung des M. Wilson

■ Projektleitung: Pfister, Eva-Doreen (Dr. med), Amelie Stahlke; Illig, Thomas (Prof. Dr. rer nat.), Skawran, B, (Dr rer nat.), Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Förderung: Appenrodt Stiftung

### Immunhistochemie im Leberbiopsat bei M. Wilson

■ Projektleitung: Pfister, Eva-Doreen (Dr. med), von Neuhoff, Nils (Dr. rer nat.); Förderung: 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: IFB Transplantation Astellas Pharma (IIT), Appenrodtstiftung, Helmholtz Zentrum, Kröner-Fresenius Stiftung

**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: Astella Pharma

**Lipid Zusammensetzung, Lipid-raft-associated Proteine und Enzyme Trafficking bei M. Fabry**

■ Projektleitung: Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Naim Hassan (Prof. Dr. rer. nat.; Physiologische Chemie, Tierärztliche Hochschule Hannover), Chimenti C. (Rom); Förderung: Shire

**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: Structmed Programm

**Ernährungsphysiologische Untersuchungen bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen**

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Potthast, Arne, Meyer, Uta; Förderung: Vitaflo International Ltd.

**Regulation des Energiestoffwechsel unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen: Rolle der Sirtuine**

■ Projektleitung: Das, Anibh M (Prof. Dr. med.); Potthast, Arne; Kooperationspartner: Heales, S (Institute for Child Health, London); 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

**Einfluss einer Wachstumshormontherapie auf die Körperproportionen bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz**

■ Projektleitung: Franke, Doris (Dr. med.), Živičnjak, Miroslav (Ph.D.); Förderung: Hexal AG

**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.); Soetja, Birga (Dipl. Biologin); Förderung: Dr. August und Erika Appenrodt Stiftung

**Kardiovaskuläre Komorbidität und Störungen im Mineralstoffwechsel - zwei Seiten einer Medaille: eine prospektive Studie bei Kindern und Jugendlichen mit progredienter chronischer Niereninsuffizienz; Verbundprojekt im Rahmen der multizentrischen europäischen Studie 4C-Study**

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.); Leifheit-Nestler, Maren (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fischer, Dagmar-Christiane (Dr. rer. nat.), Universität Rostock; Förderung: Pfizer

**The Hyp mouse as an animal model of post transplantation hypophosphatemia: effects of cinacalcet on the FGF-23 vitamin D - PTH axis**

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr.med.); Leifheit-Nestler, Maren (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Fischer, Dagmar-Christiane (Dr. rer. nat.), Universität Rostock; Förderung: Amgen

**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.), Ruben, Stephan (Arzt); 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

**Wachstum und Neuromotorik bei Kindern mit Zystinose und mit anderen chronischen Erkrankungen: Eine prospective Fallkontroll-Studie**

■ Projektleitung: Haffner, Dieter (Prof. Dr. med.), Živičnjak, Miroslav (PhD); Kooperationspartner: Querfeld, Uwe (Prof. Dr. med.), Charite Berlin, Hoyer, Peter (Prof. Dr. med.), Univ.-Kinderklinik Essen, Marquardt, Thorsten (Prof. Dr. med.), Univ.-Kinderklinik Münster, Weber, Lutz (Prof. Dr. med.), Univ.-Kinderklinik Köln, Billing, Heiko (PD Dr. med.), Univ.-Kinderklinik Tübingen, Oh, Jun (PD Dr. med.), Univ.-Kinderklinik Hamburg; Förderung: Raptor

**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

**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; Schwerk, 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.) IMTTS; 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)

#### **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)

#### **Geschlecht - Macht - Wissen in der Transplantation**

■ Projektleitung: Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.); Kooperationspartner: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.) Institut für Med. Soziologie, Falk, C. (Prof. Dr.) Institut für Transplantationsimmunologie, Schmidt, B. (PD Dr.) Nephrologie, Miemietz, B (Dr.) Gleichstellungsbüro, Babitsch, B. (Prof. Dr.) Universität Osnabrück; Förderung: Nds. Ministerium für Wissenschaft und Kultur

#### **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, Thuid (Dr. med.); Förderung: Novartis

#### **Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative | Paediatric Renal Transplant Registry**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel-Grunow, Thuid (Dr. med.), Melk, Anette (Prof. Dr. med. Dr. Ph.D.); Förderung: GPN

#### **EARLY PRO-TECT Alport / Frühe prospektive Therapiestudie zur Verzögerung des Nierenversagens bei Kindern mit Alport Syndrom**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Lerch, Christian (Dr. med.); Förderung: DFG

#### **Immunomonitoring by virus-specific T cells and evaluation as a prognostic marker for virus induced diseases after solid organ transplantation (IVIST-Study)**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel-Grunow, Thuid (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

**Development of a new immune monitoring-panel including virus-specific T cells (Tvis), cytokines and donor specific antibodies (DSA) for future OPTimization and individualization of IMMUNosuppression after paediatric kidney transplantation (OPTIMMUN-study)**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Ahlenstiel-Grunow, Thuid (Dr. med.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

**Predicting responsiveness to steroid therapy in nephrotic syndrome (PRESTINS)**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.), Drube, Jens (Dr. med.); Förderung: Jackstädt-Stiftung

**Erfassung der Versorgungsstruktur und -qualität von Patienten mit Cystinose in Deutschland**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr. med.); Förderung: Orphan Europe, Raptor

**Anthropometrische Veränderungen bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel vor und nach Therapie mit Wachstumshormon**

■ Projektleitung: Živičnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.)

**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: Živičnjak, Miroslav (Ph.D.), Franke, Doris (Dr. med.)

**Anthropometrische und psychomotorische Untersuchungen vor und nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Kindern mit Morbus Hurler**

■ Projektleitung: Živičnjak, Miroslav (Ph.D.), Grigull Lorenz (PD Dr. med.)

**Entwicklungsneurologische Untersuchungen bei Kindern mit angeborenen lysosomalen Speichererkrankungen nach Stammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Hartmann, Hans (Dr. med.), Prüfe, Jenny (PhD), Illsinger, Sabine (PD Dr. med), Das, Anibh M. (Prof. Dr. med.)

**Originalpublikationen**

Baisantry A, Bhayana S, Rong S, Ermeling E, Wrede C, Hegermann J, Pennekamp P, Sörensen-Zender I, Haller H, Melk A, Schmitt R. Autophagy Induces Prosenescent Changes in Proximal Tubular S3 Segments. J Am Soc Nephrol 2015;DOI: 10.1681/ASN.2014111059

Bhayadia R, Schmidt BM, Melk A, Hömme M. Senescence-Induced Oxidative Stress Causes Endothelial Dysfunction. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016;71(2):161-169

Brunkhorst L, Franke D, Kirschstein M, Kratz CP, Das AM. Hepatomegalie mit fokalen Läsionen und Nephromegalie bei einem Kleinkind. Monatsschr Kinderheilkd 2015;(11)1156-1159

Brunkhorst L, Franke D, Kirschstein M, Kratz CP, Das AM. Hepatomegalie mit fokalen Läsionen und Nephromegalie bei einem Kleinkind: Initialsymptome einer Typ-I-Tyrosinämie. Monatsschr Kinderheilkd 2015;163(11):1156-1159

- Brunkhorst LC, Fichtner A, Höcker B, Burmeister G, Ahlenstiel-Grunow T, Krupka K, Bald M, Zapf A, Tönshoff B, Pape L. Efficacy and Safety of an Everolimus- vs. a Mycophenolate Mofetil-Based Regimen in Pediatric Renal Transplant Recipients. *PLoS One* 2015;10(9):e0135439
- Büscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tönshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S, German Pediatric Nephrology Association (GPN). Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):245-253
- Chiorean L, Cui XW, Tannapfel A, Franke D, Stenzel M, Kosiak W, Schreiber-Dietrich D, Jüngert J, Chang JM, Dietrich CF. Benign liver tumors in pediatric patients - Review with emphasis on imaging features. *World J Gastroenterol* 2015;21(28):8541-8561
- Damm L, Leiss U, Habeler U, Ehrich J. Improving Care through Better Communication: Continuing the Debate. *J Pediatr* 2015;167(2):501-2.e5
- Damm L, Leiss U, Habeler U, Ehrich J. Improving Care through Better Communication: Understanding the Benefits. *J Pediatr* 2015;166(5):1327-1328
- Derlin T, Baumann U, Bengel FM. Molecular imaging of glutamate-carboxypeptidase II (prostate-specific membrane antigen) in malignant epithelioid hemangioendothelioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(12):1943-1944
- Dong L, Nordlohne J, Ge S, Hertel B, Melk A, Rong S, Haller H, von Vietinghoff S. T Cell CX3CR1 Mediates Excess Atherosclerotic Inflammation in Renal Impairment. *J Am Soc Nephrol* 2015;DOI: 10.1681/ASN.2015050540
- Doyon A, Fischer DC, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, Sözeri B, Bacchetta J, Balat A, Büscher A, Candan C, Cakar N, Donmez O, Dusek J, Heckel M, Klaus G, Mir S, Özcelik G, Sever L, Shroff R, Vidal E, Wühl E, Gondan M, Melk A, Querfeld U, Haffner D, Schaefer F, 4C Study Consortium. Markers of bone metabolism are affected by renal function and growth hormone therapy in children with chronic kidney disease. *PLoS One* 2015;10(2):e0113482
- Ebner K, Feldkoetter M, Ariceta G, Bergmann C, Buettner R, Doyon A, Duzova A, Goebel H, Haffner D, Hero B, Hoppe B, Illig T, Jankauskiene A, Klopp N, König J, Litwin M, Mekahli D, Ranchin B, Sander A, Testa S, Weber LT, Wicher D, Yuzbasioglu A, Zerres K, Dötsch J, Schaefer F, Liebau MC, ESCAPE Study Group, GPN Study Group. Rationale, design and objectives of ARegPKD, a European ARPKD registry study. *BMC Nephrol* 2015;16:22
- Ehrich J, Pettoello-Mantovani M, Lenton S, Damm L, Goldhagen J. Participation of Children and Young People in Their Health Care: Understanding the Potential and Limitations. *J Pediatr* 2015;167(3):783-784
- Ehrich J, Stengritt D, Jaeger D, Namazova-Baranova L, Pettoello-Mantovani M, Lenton S. The dilemma of International Pediatric Congresses in Europe: starting the debate. *J Pediatr* 2015;166(2):504-6.e1
- Ehrich JH, Kerbl R, Pettoello-Mantovani M, Lenton S. Opening the Debate on Pediatric Subspecialties and Specialist Centers: Opportunities for Better Care or Risks of Care Fragmentation? *J Pediatr* 2015;167(5):1177-1178.e2
- Ehrich JH, Tenore A, del Torso S, Pettoello-Mantovani M, Lenton S, Grossman Z. Diversity of Pediatric Workforce and Education in 2012 in Europe: A Need for Unifying Concepts or Accepting Enjoyable Differences? *J Pediatr* 2015;167(2):471
- Eisenberger T, Decker C, Hiersche M, Hamann RC, Decker E, Neuber S, Frank V, Bolz HJ, Fehrenbach H, Pape L, Toenshoff B, Maché C, Latta K, Bergmann C. An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease. *PLoS One* 2015;10(2):e0116680
- Ferrara P, Corsello G, Basile MC, Nigri L, Campanozzi A, Ehrich J, Pettoello-Mantovani M. The Economic Burden of Child Maltreatment in High Income Countries. *J Pediatr* 2015;167(6):1457-1459
- Förster J, Ahlenstiel-Grunow T, Zapf A, Mynarek M, Pape L. Pubertal Development in Pediatric Kidney Transplant Patients Receiving Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors or Conventional Immunosuppression. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001037
- Gerber-Grote A, Lenton S, Amelung V, Pettoello-Mantovani M, Ehrich J. Starting the Debate on the Role of Health Economics to Support Child Friendly Health Care in Europe. *J Pediatr* 2015;167(4):944-945.e2
- Goldhagen J, Mercer R, Robinson G, Duran E, Webb E, Ehrich J. Establishing a child rights, health equity, and social justice-based practice of pediatrics. *J Pediatr* 2015;166(4):1098-9.e1-3
- Goldschmidt I, Di Nanni A, Streckenbach C, Schnell K, Danne T, Baumann U. Improvement of BMI after Lifestyle Intervention Is Associated with Normalisation of Elevated ELF Score and Liver Stiffness in Obese Children. *Biomed Res Int* 2015;2015:457473
- Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucl C, Li J, Shehadeh LA, Hare JM, David V, Martin A, Fornoni A, Di Marco GS, Kentrup D, Reuter S, Mayer AB, Pavenstädt H, Stypmann J, Kuhn C, Hille S, Frey N, Leifheit-Nestler M, Richter B, Haffner D, Abraham R, Bange J, Sperl B, Ullrich A, Brand M, Wolf M, Faul C. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab* 2015;22(6):1020-1032
- Gui J, Potthast A, Rohrbach A, Borns K, Das AM, von Versen Höyneck F. Gestational diabetes induces alterations of sirtuins in fetal endothelial cells. *Pediatr Res* 2015;DOI: 10.1038/pr.2015.269
- Häusler M, Aksoy A, Alber M, Altunbasak S, Angay A, Arsene OT, Craiu D, Hartmann H, Hiz-Kurul S, Ichiyama T, Iliescu C, Jovic-Jakubi B, Korinthenberg R, Köse G, Lukban MB, Ozkan M, Patcheva I, Teichler J, Vintan M, Yaramis A, Yasar C, Yis U, Yuksel D, Anlar B. A Multinational Survey on Actual Diagnostics and Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Neuropediatrics* 2015;46(6):377-384
- Höcker B, Zencke S, Krupka K, Fichtner A, Pape L, Dello Strologo L, Guzzo I, Topaloglu R, Kranz B, König J, Bald M, Webb NJ, Noyan A, Dursun H, Marks S, Yalcinkaya F, Thiel F, Billing H, Pohl M, Fehrenbach H, Bruckner T, Tönshoff B. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Renal

Transplantation and the Impact of Chemoprophylaxis With (Val-)Ganciclovir. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000000888

Hoenecke J, Hartmann H, Melk A. Arterial hypertension in children with hemolytic uremic syndrome after kidney transplantation. *Pediatr Transplant* 2015;19(5):504-509

Junge N, Tiedau M, Verboom M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schlue J, Goldschmidt I, Pfister ED, Baumann U. Human leucocyte antigens and pediatric autoimmune liver disease: diagnosis and prognosis. *Eur J Pediatr* 2015;DOI: 10.1007/s00431-015-2662-x

Korkmaz E, Lipska-Zietkiewicz BS, Boyer O, Gribouval O, Fourrage C, Tabatabaei M, Schnaidt S, Gucer S, Kaymaz F, Arici M, Dinckan A, Mir S, Bayazit AK, Emre S, Balat A, Rees L, Shroff R, Bergmann C, Mourani C, Antignac C, Ozaltin F, Schaefer F, PodoNet Consortium. ADCK4-Associated Glomerulopathy Causes Adolescence-Onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(1):63-68

Kosfeld A, Kreuzer M, Daniel C, Brand F, Schäfer AK, Chadt A, Weiss AC, Riehmer V, Jeanpierre C, Klintschar M, Bräsen JH, Amann K, Pape L, Kispert A, Al-Hasani H, Haffner D, Weber RG. Whole-exome sequencing identifies mutations of TBC1D1 encoding a Rab-GTPase-activating protein in patients with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). *Hum Genet* 2016;135(1):69-87

Kreuzer M, Gähler D, Rakenius AC, Prüfe J, Jack T, Pfister ED, Pape L. Dialysis-dependent acute kidney injury in children with end-stage liver disease: prevalence, dialysis modalities and outcome. *Pediatr Nephrol* 2015;30(12):2199-2206

Kreuzer M, Prüfe J, Oldhafer M, Bethe D, Dierks ML, Mütter S, Thumfart J, Hoppe B, Büscher A, Rascher W, Hansen M, Pohl M, Kemper MJ, Drube J, Rieger S, John U, Taylan C, Dittrich K, Hollenbach S, Klaus G, Fehrenbach H, Kranz B, Montoya C, Lange-Sperandio B, Rucknbrodt B, Billing H, Staude H, Heindl-Rusai K, Brunkhorst R, Pape L. Transitional Care and Adherence of Adolescents and Young Adults After Kidney Transplantation in Germany and Austria: A Binational Observatory Census Within the TRANSNephro Trial. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(48):e2196

Lehnhardt A, Karnatz C, Ahlenstiel-Grunow T, Benz K, Benz MR, Budde K, Büscher AK, Fehr T, Feldkötter M, Graf N, Höcker B, Jungraithmayr T, Klaus G, Koehler B, Konrad M, Kranz B, Montoya CR, Müller D, Neuhaus TJ, Oh J, Pape L, Pohl M, Royer-Pokora B, Querfeld U, Schneppenheim R, Staude H, Sparta G, Timmermann K, Wilkening F, Wygoda S, Bergmann C, Kemper MJ. Clinical and molecular characterization of patients with heterozygous mutations in wilms tumor suppressor gene 1. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(5):825-831

Leifheit-Nestler M, Grosse Siemer R, Flasbart K, Richter B, Kirchoff F, Ziegler WH, Klintschar M, Becker JU, Erbersdobler A, Aufricht C, Seeman T, Fischer DC, Faul C, Haffner D. Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;DOI: 10.1093/ndt/gfv421

Lenton S, Ehrich J. Approach to Child-Friendly Health Care-The Council of Europe. *J Pediatr* 2015;167(1):216-218

Liebau MC, Haffner D. Zystennieren im Kindesalter: Diagnostische und therapeutische Herausforderung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(4):343-351

Lindner C, Thomsen I, Wahl B, Ugur M, Sethi MK, Friedrichsen M, Smoczek A, Ott S, Baumann U, Suerbaum S, Schreiber S, Bleich A, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bennusson N, Hazanov H, Mehr R, Boysen P, Rosenstiel P, Pabst O. Diversification of memory B cells drives the continuous adaptation of secretory antibodies to gut microbiota. *Nat Immunol* 2015;16(8):880-888

Mann JP, De Vito R, Mosca A, Alisi A, Armstrong MJ, Raponi M, Baumann U, Nobili V. Portal inflammation is independently associated with fibrosis and metabolic syndrome in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2016;63(3):745-753

Mehls O, Lindberg A, Haffner D, Schaefer F, Wühl E, German KIGS Board, ESCAPE Trial Group. Long-term growth hormone treatment in short children with CKD does not accelerate decline of renal function: results from the KIGS registry and ESCAPE trial. *Pediatr Nephrol* 2015;30(12):2145-2151

Melk A, Baisanry A, Schmitt R. The Yin and Yang of Autophagy in Acute Kidney Injury. *Autophagy* 2016;DOI: 10.1080/15548627.2015.1135284

Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, Fischler B, Hadzic N, Jahnle J, Lamireau T, McKiernan P, McLin V, Socha P, Tizzard S, Baumann U. Indications and Limitations of Bariatric Intervention in Severely Obese Children and Adolescents With and Without Non-alcoholic Steatohepatitis: the ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(4):550-561

Nusken E, Imschinetzki D, Nusken KD, Korber F, Mentzel HJ, Peitz J, Bald M, Buscher R, John U, Klaus G, Konrad M, Pape L, Tonshoff B, Martin D, Weber L, Dotsch J. Automated Greulich-Pyle bone age determination in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2015;30(7):1173-1179

Opladen T, Lindner M, Das AM, Marquardt T, Khan A, Emre SH, Burton BK, Barshop BA, Böhm T, Meyburg J, Zangerl K, Mayorandan S, Burgard P, Dürr UH, Rosenkranz B, Rennecke J, Derbinski J, Yudkoff M, Hoffmann GF. In vivo monitoring of urea cycle activity with (13)C-acetate as a tracer of ureagenesis. *Mol Genet Metab* 2016;117(1):19-26

Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(24):e1000

Pape L, Tönshoff B, Hirsch HH, Members of the Working Group 'Transplantation' of the European Society for Paediatric Nephrology. Perception, diagnosis and management of BK polyomavirus replication and disease in paediatric kidney transplant recipients in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2015;DOI: 10.1093/ndt/gfv392

Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, Drebber U, Geier A, Hampe J, Hellerbrand C, Pathil-Warth A, Schattenberg JM, Schramm C, Seitz HK, Stefan N, Tacke F, Tann-

apfel A, Lynen Jansen P, Bojunga J. S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2015;53(7):668-723

Sachse MM, Böttcher S, Pape L, Wagner G, Mehls O, Klaus G, Laschewski G, Barz M, Jahn I, Zeeb H. Face-to-face Sun Protection Training and Text Messages Improve Sun Protection Behaviour in Adolescent Organ Transplant Recipients: HIPPOlino Feasibility Study. *Acta Derm Venereol* 2016;96(3):341-345

Schaefer F, Hoppe B, Jungraithmayr T, Klaus G, Pape L, Farouk M, Addison J, Manamley N, Vondrak K. Safety and usage of darbepoetin alfa in children with chronic kidney disease: prospective registry study. *Pediatr Nephrol* 2011;31(3):443-453

Schildhorn C, Jacobi C, Weissbrodt A, Hermstedt C, Westhoff JH, Hömme M, Bhayadia R, Gretz N, Falk CS, Schmitt R, Brocker V, Kranzlin B, Melk A. Renal phenotype of young and old telomerase-deficient mice. *Mech Ageing Dev* 2015;150:65-73

Schreiber-Dietrich DG, Leuschner I, Tannapfel A, Franke D, Stenzel M, Juengert J, Dietrich CF. Primäre Lebertumoren im Kindesalter. *Z Gastroenterol* 2015;53(11):1267-1275

Sörensen-Zender I, Bhayana S, Susnik N, Rolli V, Batkai S, Baisantray A, Bahram S, Sen P, Teng B, Lindner R, Schiffer M, Thum T, Melk A, Haller H, Schmitt R. Zinc-alpha2-Glycoprotein Exerts Antifibrotic Effects in Kidney and Heart. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(11):2659-2668

Staufner C, Haack TB, Köpke MG, Straub BK, Kölker S, Thiel C, Freisinger P, Baric I, McKiernan PJ, Dikow N, Harting I, Beisse F, Burgard P, Kotzaeridou U, Lenz D, Kühn J, Himbert U, Taylor RW, Distelmaier F, Vockley J, Ghaloul-Gonzalez L, Ozolek JA, Zschocke J, Kuster A, Dick A, Das AM, Wieland T, Terrile C, Strom TM, Meitinger T, Prokisch H, Hoffmann GF. Recurrent acute liver failure due to NBAS deficiency: phenotypic spectrum, disease mechanisms, and therapeutic concepts. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(1):3-16

Stindt J, Kluge S, Droge C, Keitel V, Stross C, Baumann U, Brinkert F, Dhawan A, Engelmann G, Ganschow R, Gerner P, Grabhorn E, Knisely AS, Noli KA, Pukite I, Shepherd RW, Ueno T, Schmitt L, Wiek C, Hanenberg H, Haussinger D, Kubitz R. Bile salt export pump-reactive antibodies form a polyclonal, multi-inhibitory response in antibody-induced bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2016;63(2):524-537

Stuart HM, Roberts NA, Hilton EN, McKenzie EA, Daly SB, Hadfield KD, Rahal JS, Gardiner NJ, Tanley SW, Lewis MA, Sites E, Angle B, Alves C, Lourenco T, Rodrigues M, Calado A, Amado M, Guerreiro N, Serras I, Beetz C, Varga RE, Silay MS, Darlow JM, Dobson MG, Barton DE, Hunziker M, Puri P, Feather SA, Goodship JA, Goodship TH, Lambert HJ, Cordell HJ, UK VUR Study Group, Saggar A, Kinali M, 4C Study Group, Lorenz C, Moeller K, Schaefer F, Bayazit AK, Weber S, Newman WG, Woolf AS. Urinary tract effects of HPSE2 mutations. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(4):797-804

Susnik N, Melk A, Schmitt R. Tubular Cell Aging and Kidney Repair. *Cell Cycle* 2015;14(22):3521-3522

Thurn D, Doyon A, Sözeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A, Querfeld U, Schmidt BM, Schaefer F, Wühl E, Melk A, 4C Study Consortium. Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors. *Am J Hypertens* 2015;28(12):1480-1488

Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F, Gheisari A, Melk A, Azocar M, Anarat A, Caliskan S, Emma F, Gellermann J, Oh J, Baskin E, Ksiazek J, Remuzzi G, Erdogan O, Akman S, Dusek J, Davitaia T, Özkaya O, Papachristou F, Firszt-Adamczyk A, Urasinski T, Testa S, Krmar RT, Hyla-Klekot L, Pasini A, Ozcakar ZB, Sallay P, Cakar N, Galanti M, Terzic J, Aoun B, Caldas Afonso A, Szymanik-Grzelak H, Lipska BS, Schnaidt S, Schaefer F, PodoNet Consortium. Spectrum of steroid-resistant and congenital nephrotic syndrome in children: the PodoNet registry cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(4):592-600

Weismüller TJ, Lerch C, Evangelidou E, Strassburg CP, Lehner F, Schrem H, Klempnauer J, Manns MP, Haller H, Schiffer M. A pocket guide to identify patients at risk for chronic kidney disease after liver transplantation. *Transpl Int* 2015;28(5):519-528

Welters A, Lerch C, Kummer S, Marquard J, Salgin B, Mayatepek E, Meissner T. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:150

Witt L, Glage S, Lichtinghagen R, Pape L, Boethig D, Dennhardt N, Heiderich S, Leffler A, Sumpelmann R. Impact of high doses of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Paediatr Anaesth* 2016;26(3):259-265

Wuttke M, Wong CS, Wühl E, Epting D, Luo L, Hoppmann A, Doyon A, Li Y, CKDGen Consortium, Sözeri B, Thurn D, Helmstädter M, Huber TB, Blydt-Hansen TD, Kramer-Zucker A, Mehls O, Melk A, Querfeld U, Furth SL, Warady BA, Schaefer F, Köttgen A. Genetic loci associated with renal function measures and chronic kidney disease in children: the Pediatric Investigation for Genetic Factors Linked with Renal Progression Consortium. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(2):262-269

## Übersichtsarbeiten

Junge N, Mingozzi F, Ott M, Baumann U. Adeno-associated Virus Vector Based Gene Therapy for Monogenetic Metabolic Diseases of the Liver. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(4):433-440

Schmitt R, Susnik N, Melk A. Molecular aspects of renal senescence. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20(4):412-416

## Buchbeiträge, Monografien

Plecko B, Hartmann H. Vitamin dependent epilepsies. In: Baumgartner MR, European Metabolic Group[Hrsg.]: Improving outcome in Metabolic Disease: 46th EMG Conference, Zurich, May 15 - 17, 2014. Friedrichsdorf: Milupa, 2014. S. 45-63 (Milupa Metabolics)

## Abstracts

2015 wurden 88 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Brauch, Catharina (Dr. med.): Transiente Elastographie (Fibroscan) der Milz zur Diagnose von portaler Hypertension bei Kindern eine Pilotstudie.

Hoenecke, Johannes (Dr. med.): Klinische Präsentation und Langzeitverlauf des Hämolytisch Urämisches Syndroms im Kindesalter: eine retrospektive Analyse der Daten der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover von 1979 bis 2011.

Knoch, Miriam Veronika (Dr. med.): Endotheliale Seneszenz genetische Prädisposition und Einfluss des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

Lau, Esther (Dr. med.): Nichtinvasive Diagnostik des hochgradigen vesikoureteralen Refluxes im Kindesalter mittels Urin-Proteomics.

Mayorandan, Sebene (Dr. med.): Handlungsempfehlungen zur klinischen Praxis bei hepatorener Tyrosinämie: eine internationale, multizentrische Querschnittsstudie mit 168 Patienten.

Pferdmenges, Diane Carola (Dr. med.): Prognosefaktoren für Lebererkrankungen bei Kindern und Jugendlichen durch Alpha-1-Antitrypsinmangel (PIZZ) eine retrospektive Studie.

Stieghorst, Henrik (Dr. med.): Nicht-invasive Marker der Leberfibrose bei Kindern nach Lebertransplantation.

Streckenbach, Carolin (Dr. med.): Methodische Evaluation und Normwerterhebung der transienten Elastographie der Leber (FibroScan) bei Kindern und Jugendlichen.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.): Vorstandsmitglied und Chair Hepatology Committee der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); Sprecher Kinderlebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ); Member, Scientific Committee, UPenn Crigler-Najjar Syndrome Symposium, Philadelphia, USA; Member, Scientific Committee, World Congress Paediatric Gastroenterology; Hepatology, Nutrition, Montreal, Canada; Member, Scientific Committee, Consortium Gene therapy for CN Syndrome, Genethon, Paris; Gutachter, Gemeinsamer Bundesausschuss Sebelipase-alpha; Associate Editor, Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition; Pädiatisches Mitglied der Ethikkommission der MHH; Fachvertreter der ‚Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen‘ in der verbändeübergreifenden DRG-Arbeitsgruppe der ‚Gesellschaft der Kinderkrankenhäuser und Kinderabteilungen in Deutschland‘ (GKind); Sektion Pädiatrie der DEGUM, Beisitzerin; Chairman, Task Force for Guideline Implementation, Pediatric Commission, International League against Epilepsy (ILAE).

Das, Anibh Martin (Prof. Dr. med.): Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke; Pädiatisches Mitglied der Ethikkommission der MHH; Fachvertreter der ‚Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen‘ in der verbändeübergreifenden DRG-Arbeitsgruppe der ‚Gesellschaft der Kinderkrankenhäuser und Kinderabteilungen in Deutschland‘ (GKind).

Franke, Doris (Dr. med.): Sektion Pädiatrie der DEGUM, Seminarleiter, DEGUM Stufe III; Sektion Pädiatrie der DEGUM, Beisitzer.

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 WGNP 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, Pädiatisches 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; Council Liason des Education Committee der International Pediatric Transplant Association (IPTA); Council Member der International Pediatric Transplant Association (IPTA); Mitglied der "Working group Transplantation", European Society of Paediatric Nephrology; 2. Vorsitzender, Deutsche Gesellschaft für Transitionsmedizin; Co-Chair of the Scientific Committee of the Annual Meeting of the International Pediatric Transplant Association (IPTA); Mitglied der Fachgruppe Dialyse des G-BA.

## Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Gesine Hansen

Tel.: 0511/532-9138 • E-Mail: [hansen.gesine@mh-hannover.de](mailto:hansen.gesine@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/pap.html](http://www.mh-hannover.de/pap.html)

- Keywords: Asthma bronchiale, Mukoviszidose, interstitielle Lungenerkrankungen, perinatale immunologische Prägung, Immundefekte, rheumatische Erkrankungen, Lungeninfektion

### 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.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### Endogene Stresssignale triggern in Neugeborenen mikrobielle Toleranz

Trotz enormer Fortschritte auf dem Gebiet der Neonatologie ist die Sepsis weltweit noch immer die häufigste Todesursache bei Neugeborenen (NG). Besonders Frühgeborene (FG) haben ein hohes Risiko für fatale schwere Sepsisverläufe. Bislang wird angenommen, dass die Unreife des neonatalen Immunsystems von NG und FG die Ursache ihrer Infektanfälligkeit ist. Allerdings bleiben Blutkulturen in dieser Patientengruppe häufig negativ und letztlich ist unklar, ob es sich tatsächlich um eine hohe Infektanfälligkeit handelt oder ob andere Besonderheiten des neonatalen Immunsystems die hohe Neigung zu septischen Verläufen begründen.

Bei Erwachsenen durchläuft die Sepsis initial ein Stadium der Hyperinflammation gefolgt von einem nachfolgenden Stadium der inflammatorischen Paralyse. Klinisches Kennzeichen der neonatalen Sepsis ist ihr extrem rapider Verlauf im Vergleich zur adulten Sepsis als Ausdruck einer überschießenden systemischen Entzündungsreaktion. Schon vor knapp 10 Jahren wurde in einer eleganten Studie in einem Mausmodell gezeigt, dass die Unterschiede im Verlauf der neona-

talen und der adulten Sepsis im angeborenen aber nicht im adaptiven Immunsystem zu suchen sind. Die zellulären und molekularen Besonderheiten des neonatalen angeborenen Immunsystems sind jedoch bis heute unverstanden geblieben.

Im angeborenen Immunsystem initiieren aktivierte Monozyten und Makrophagen die erste Infektionsabwehrreaktion, indem sie auf pathogenen Erregern konservierte, molekulare Strukturen („pathogen-associated molecular patterns“, PAMPs) über spezifische angeborene Immunrezeptoren detektieren. Lipopolysaccharid (LPS), der Membranbestandteil gram-negativer Bakterien, wird zum Beispiel über den „Toll-like“ Rezeptor (TLR) 4 erkannt. Interessanterweise führt die Vorstimulation von TLR4 mit LPS zu einer transienten Unempfindlichkeit der Phagozyten gegenüber einer nachfolgenden Restimulation mit LPS, was als „Endotoxin-Toleranz“ definiert wird.

Außer PAMPs können auch „Damage Associated Molecular Pattern“ Moleküle (DAMPs) - auch Alarmine genannt - das angeborene Immunsystem aktivieren. Dabei handelt es sich um endogene TLR-Liganden, die bei Gewebsschäden und Gefahrensignalen freigesetzt werden, um Entzündungsreaktion zu verstärken. Von unserer Arbeitsgruppe waren die Alarmine MRP8 (myeloid-related protein 8 alias S100A8) und MRP14 (alias S100A9) als endogene TLR4- Liganden identifiziert worden. Sie amplifizieren Entzündungsreaktionen in der Sepsis. MRP8 und MRP14 bilden einen Proteinkomplex, der ausschließlich von myeloiden Zellen exprimiert und in entzündlichen Situationen sezerniert wird, um wiederum selbst proinflammatorische Effekte auf diverse Zellsysteme auszuüben.

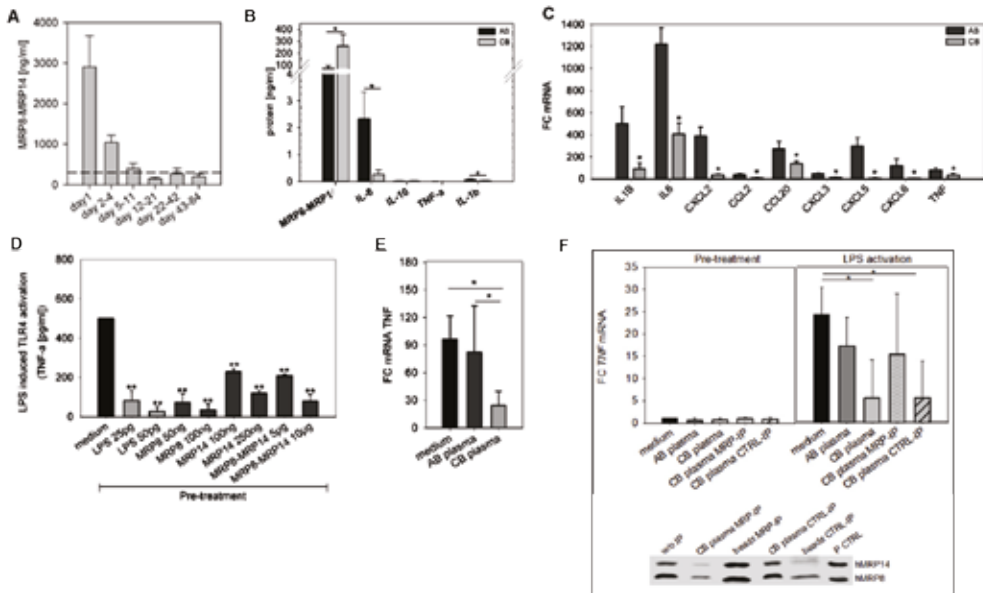
Bei NG waren Alarmine bislang komplett unerforscht. Gegenstand unserer Untersuchungen war es, die Rolle von MRP8/MRP14 in der Pathogenese der neonatalen Sepsis aufzuklären.

Bei der Untersuchung gesunder NG und septischer NG fanden wir überraschenderweise bereits bei gesunden NG extrem hohe MRP8/MRP14-Serumspiegeln (Abb. 1A). Derart hohe Spiegel sind bei Erwachsenen nur bei systemisch-entzündlichen Erkrankungen zu finden. Weitergehende altersabhängige Untersuchungen zeigten, dass die MRP8/MRP14-Spiegel in den ersten 4 Lebenstagen sehr hoch bleiben und dann in der 2. Lebenswoche auf adulte Normalwerte abfallen. Als Produzenten dieser hohen Alarmin-Spiegel identifizierten wir die neonatalen Nabelschnurblut (CB, „cord blood“)-Monozyten, denn isolierte über Nacht ohne Stimulation kultivierte CB-Monozyten geben signifikant höhere Mengen MRP8/MRP14 in den Kulturüberstand ab als adulte Monozyten (AB, „adult blood“) (Abb. 1B).

Trotz dieser hohen Serum-Alarmin-Spiegel zeigte der Vergleich der LPS-Antwort isolierter CB- und AB-Monozyten, dass die Genexpression zahlreicher proinflammatorischer Gene in CB-Monozyten nur sehr vermindert durch LPS-Behandlung aktiviert werden konnte (Abb. 1C). Wir mutmaßten, dass Alarmine als endogene TLR4-Liganden eventuell nicht nur amplifizierende sondern ebenso wie LPS auch tolerisierende Effekte haben könnten.

Dieses konnten wir beweisen, indem wir zeigten dass die Vorbehandlung adulter Monozyten mit MRP8/MRP14 zeit- und dosisabhängig eine nachfolgende LPS-Antwort der Monozyten inhibiert (Abb. 1D). Die Kultivierung in neonatalem Blutplasma hemmte ebenfalls die LPS-Responsivität von Monozyten, nicht aber die Kultivierung in adultem Plasma (Abb. 1E). Wird MRP8/MRP14 hingegen aus neonatalem Plasma entfernt, kommt es nicht mehr zur Hemmung der LPS-Antwort in plasma-kultivierten Monozyten, so dass es sich um einen spezifischen Toleranz induzierenden Effekt von MRP8/MRP14 handelt (Abb.1F).



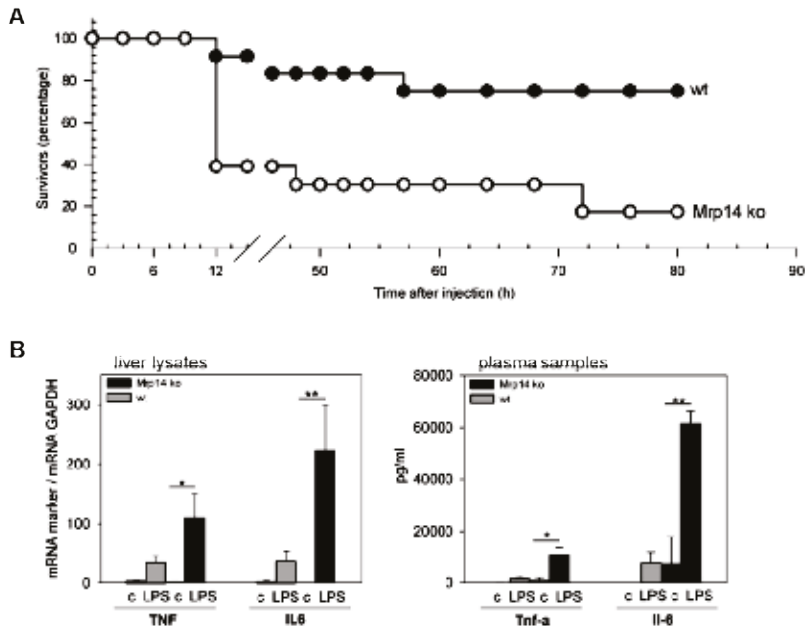


**Abb. 1:** Stress-tolerierung neonataler Monozyten durch die Alarmine MRP8/MRP14. (A) MRP8/MRP14-Serumspiegel gesunder NG in den ersten 3 Lebensmonaten (MW +/- STABW). (B) MRP8/MRP14- und Zytokinspiegel in Kulturüberständen über Nacht kultivierter adulter (AB) und neonataler (CB) Monozyten (MW +/- SEM; \*p < 0.05). (C) Genexpressionsänderungen (FC) in AB und CB Monozyten nach 4h-stündiger Behandlung mit 10 ng/ml LPS (MW +/- STABW; \*p < 0.05). (D) LPS-induzierte TNF-Produktion in nicht vorbehandelten und MRP8/MRP14-vorbehandelten AB Monozyten (MW +/- STABW; \*\*p < 0.01). (E) LPS-induzierte Expressionsänderungen (FC) von TNF in Monozyten, die in Medium, AB Plasma und CB Plasma kultiviert wurden (MW +/- STABW; \*p < 0.05). (F) LPS-induzierte Expressionsänderungen (FC) von TNF in Monozyten, die in Medium, AB Plasma, CB Plasma, MRP8/MRP14-depletierem CB-Plasma (MRP-IP) oder unspezifisch immunoprazipitiertem CB-Plasma kultiviert wurden (MW +/- STABW; \*p < 0.05). Das gegen MRP8/14 und gegen einen Kontroll-Antikörper (CTRL-IP) präzipitierte Plasma wie auch die Präzipitate (beads) wurden per Western-Blotting gegen MRP8 und MRP14 auf den Erfolg der MRP8/MRP14-Depletion überprüft.

Zusammenfassend zeigten diese Befunde, dass die Alarmine MRP8/MRP14 massiv bei Geburt freigesetzt werden und in neonatalen Monozyten in den ersten zwei Lebenswochen eine transiente Toleranz induzieren, die wir als 'Stress-toleranz' definierten.

Um die biologische Relevanz der Stress-tolerierung neonataler Monozyten für die Sepsisanfälligkeit von Neonaten zu untersuchen, etablierten wir ein Endotoxinämiemodell in der neonatalen Maus und verglichen den Endotoxinämieverlauf in der Wildtypmaus mit dem in der neonatalen MRP14 knock-out (ko) Mäuse. MRP14 ko Mäuse sind funktionell wie MRP8/ MRP14 ko Mäuse zu betrachten, da die Expression von MRP8 und MRP14 abhängig zueinander gekoppelt ist. Entgegen unseren Erwartungen und im Gegensatz zum Outcome adulter Mäuse zeigte die neonatale MRP14 ko Maus einen signifikanten Überlebensnachteil (Abb. 2A). Dieser Überlebensnachteil war der Entzündungsreaktion geschuldet, die in der neonatalen MRP14 ko Maus überschießend war. Die geburtsassoziierte Ausschüttung von Alarminen reguliert und verhindert hyperinflammatorische Immunreaktionen in NG (Abb. 2B).

In weitergehenden molekularbiologischen Studien konnten wir den tolerisierenden Effekt von MRP8/MRP14 auf Abweichung im NF- $\kappa$ B-Signalweg und der Methyltransferase G9a-abhängigen epigenetischen Modifikation der Chromatinzugänglichkeit zurückführen. Die Vorbehandlung von Monozyten mit MRP8/MRP14 führte zu einer verstärkten nukleären Translokation der NF- $\kappa$ B-Untereinheiten p65, p50 und RelB bei Restimulation mit LPS. RelB wiederum bindet und rekrutiert die Methyltransferase G9a an Promotoren proinflammatorischer Gene. Wir konnten nachweisen, dass MRP8/MRP14-Vorbehandlungen zur verstärkten Dimethylierung von Lysin K9 auf Histon H3 infolge



**Abb. 2:** Erhöhte Neigung von NG zu schweren Sepsisverläufen bei verminderter alarmin-vermittelter Stresstolerierung. (A) Kaplan-Meier-Überlebenskurven neonataler Wildtyp (wt) und MRP14 ko Mäuse nach Sepsisinduktion durch sukutane (s.c.) Applikation von 20 µg LPS an Lebenstag 2. (B) Genexpression bzw. Zytokinausschüttung von IL-6 und TNF- $\alpha$  in Leberlysaten und Blutplasma neonataler wt und MRP14 ko Mäuse 2h nach Kontrollbehandlung mit PBS bzw. 2h nach Sepsisinduktion mit 20 µg LPS (MW +/- STABW; \*p < 0,05, \*\* p < 0,01).

erhöhter G9a-Aktivität führt. Dieses induziert die Formation von Heterochromatin, was die Transkription der proinflammatorischen Gene stilllegt.

Unsere Studien stellen die gängige Paradigmen hinsichtlich der Ursachen der Sepsisneigung von NG und FG in Frage. Sie zeigen, dass nicht funktionelle Defizite neonataler Immunzellen die Sepsisneigung verantworten sondern unerwartete molekulare Mechanismen wie die alarmin-vermittelte Stresstolerierung die Neigung der NG zu überschießenden Entzündungsreaktionen essentiell verhindern müssen. Die entscheidende Frage ist nun, ob der alarmin-induzierte Zustand der Hyporesponsivität sich zwar benefiziell für die Entzündungsantwort erweist, aber eventuell als abträglich für die anti-mikrobielle Erregerabwehr. Dieses wird aktuell von uns in einem neonatalen Infektionsmodell untersucht. Wir gehen davon aus, dass der hier eingeleitete Paradigmenwechsel des Verständnisses für das neonatale Immunsystem es erlaubt, neue präventive und therapeutische Strategien für die Neonatologie zu entwickeln.

■ Projektleitung: Viemann, Dorothee (Prof. Dr. med.); Förderung: Dr. August und Erika Appenrodt Stiftung

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### 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

**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

**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

**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, TP AA-1 German Collaborative Asthma Cohort**

■ 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

**Deutsches Zentrum für Lungenforschung "Disease Area Asthma", 2. Förderperiode, Standort Hannover, TP AA-1 German Collaborative Asthma Cohort**

■ 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

**Deutsches Zentrum für Lungenforschung "Disease Area Asthma", Standort Hannover, TP AA-2 Cellular mechanisms**

■ 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

**Schwere RSV-Infektionen im Kindesalter (iMed-Projekt)**

■ Projektleitung: Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.med.), Twincore; Förderung: HZI

**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.

**Effects of a partially supervised conditioning programme in CF: an international multicentre, randomized controlled trial (ACTIVATE-CF)**

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Stein, Lothar, Institut für Sportmedizin, MHH; Förderung: Mukoviszidose e.V.

**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

**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 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 Kaysenberg, 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

**chILD-EU-Orphans-Unit: chILD better together-European Plattform for Childhood Interstitial Lung Diseases (Project Number: 305653, Call identifier: FP7-Health-2012-Innovation-1)**

■ Projektleitung: Schwerk, Nicolaus (Dr. med.); Förderung: EU

**Mechanismen der IL-17A-vermittelten pulmonalen Entzündung: Ansätze für therapeutische Interventionen.**

■ Projektleitung: Albrecht, Melanie (Dr. phil. nat.); Förderung: DFG

**Rescue of F508del-CFTR mediated chloride secretion by mannosyl-glycoprotein-acetylglucosaminyl-transferases**

■ Projektleitung: Stanke, Frauke (PD Dr. rer. nat.); Förderung: Mukoviszidose Institut gGmbH

**Inzeptionskohorte für neu diagnostizierte Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (ICON)**

■ Projektleitung: Thon, Angelika (Dr. med.); Förderung: BMBF

**Die chronischen Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa bei der Mukoviszidose: Mikroevolution des Erregers und genetische Disposition des Wirts**

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 900, Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle, Projekt A2)

**Zentrale Einrichtung des SFB für Hochdurchsatzsequenzierung und Bioinformatik**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.med.), Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 900, Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle, Projekt Z1)

**Deutsches Zentrum für Lungenforschung „Disease Area CF“, Standort Hannover**

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Dr. med. Dr. rer. nat.); Standortsprecher: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Mall, Marcus (Prof. Dr. med.), Universitätskinderklinik Heidelberg; Förderung: BMBF

**Adaptationsprozesse von Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit zystischer 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

### **A Phase 3, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-Term Treatment with Lumacaftor in Combination with Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older with Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous 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

### **Randomized, double-blind, controlled pilot-study on safety of hypertonic saline as preventive Inhalation therapy in newborn patients with Cystic Fibrosis**

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF über HZI, München

### **Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Standort BREATH, Disease Are CF**

■ Projektleitung: Tümmler, Burkhard (Dr. med. Dr. rer. nat.); Standortspreeher: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Mall, Marcus (Prof. Dr. med.), Universitätskinderklinik Heidelberg; Förderung: BMBF

### **T-cell independent specific anti PnPS IgM- and IgA immune Response in children with Primary humoral immunodeficiency**

■ Projektleitung: Baumann, Ulrich (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: The Binding Site, Birmingham, UK

### **Entwicklung von und Partizipation an dem bundesweiten online-basierten Register für Patienten mit Mukoviszidose (MukoWeb)**

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.), Dittrich, Anna-Maria (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Muko e.v., Mukoviszidose Institut, Institut für Epidemiologie/MHH

### **Befragung von Mukoviszidosepatienten vor und nach der Transition in der Christiane-Herzog-Ambulanz der MHH mit dem Ziel der Entwicklung eines strukturierten Transitionsprogramms**

■ Projektleitung: Junge, Sibylle (Dr. med.); Kooperationspartner: Pneumologie MHH

### **National Deputy: European Concerted Research Action: COST Action BM1407: Translational Research in Primary ciliary dyskinesia: bench, bedside, and population perspectives**

■ Projektleitung: Schwerk, Nicolaus (Dr. med.)

### **Bundesweites Diabetes-Register (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV))**

■ Projektleitung: Thon, Angelika (Dr. med.)

#### **Originalpublikationen**

Ankermann T, Kopp MV, Schwerk N, Vogelberg C. Therapie des unspezifischen Hustens bei Kindern. Monatsschr Kinderheilkd 2015;163(12):1254-1259

Bähre H, Hartwig C, Munder A, Wolter S, Stelzer T, Schirmer B, Beckert U, Frank DW, Tümmler B, Kaever V, Seifert R. cCMP and cUMP occur in vivo. Biochem Biophys Res Commun 2015;460(4):909-914

Bianconi I, Jeukens J, Freschi L, Alcalá-Franco B, Facchini M, Boyle B, Molinaro A, Kukavica-Ibrulj I, Tümmler B, Levesque RC,

Bragonzi A. Comparative genomics and biological characterization of sequential *Pseudomonas aeruginosa* isolates from persistent airways infection. BMC Genomics 2015;16(1):1105

Biebl A, Muendlein A, Kinz E, Drexel H, Kabesch M, Zenz W, Elling R, Müller C, Keil T, Lau S, Simma B. Confirmation of Host Genetic Determinants in the CFH Region and Susceptibility to Meningococcal Disease in a Central European Study Sample. Pediatr Infect Dis J 2015;34(10):1115-1117

- Bohnhorst B, Ahl T, Peter C, Pirr S. Parents' Prenatal, Onward, and Postdischarge Experiences in Case of Extreme Prematurity: When to Set the Course for a Trusting Relationship between Parents and Medical Staff. *Am J Perinatol* 2015;32(13):1191-1197
- Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, Hengst M, Kiper N, Nicholson AG, Wetzke M, Snijders D, Schwerk N, Griese M, chILD-EU collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015;70(11):1078-1084
- Busley D, Ochs M, Hoeltig D, Ganter M, Acevedo C, Schmiel A, Henig-Pauka I. Characterization of surfactant alterations in pigs infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Exp Lung Res* 2016;42(1):1-13
- Busse M, Busse S, Myint AM, Gos T, Dobrowolny H, Müller UJ, Bogerts B, Bernstein HG, Steiner J. Decreased quinolinic acid in the hippocampus of depressive patients: evidence for local anti-inflammatory and neuroprotective responses? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265(4):321-329
- Depner M, Fuchs S, Raabe J, Frede N, Glocker C, Doffinger R, Gkrania-Klotsas E, Kumararatne D, Atkinson TP, Schroeder HW Jr, Niehues T, Dücker G, Stray-Pedersen A, Baumann U, Schmidt R, Franco JL, Orrego J, Ben-Shoshan M, McCusker C, Jacob CM, Carneiro-Sampaio M, Devlin LA, Edgar JD, Henderson P, Russell RK, Skytte AB, Seneviratne SL, Wanders J, Stauss H, Meyts I, Moens L, Jesenak M, Kobbe R, Borte S, Borte M, Wright DA, Hagin D, Torgerson TR, Grimbacher B. The Extended Clinical Phenotype of 26 Patients with Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to Gain-of-Function Mutations in STAT1. *J Clin Immunol* 2016;36(1):73-84
- Dittrich AM, Hansen G, Schwerk N. Klinische Symptome und Differenzialdiagnosen des Hustens. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(12):1230-1240
- Fischer S, Klockgether J, Losada PM, Chouvarine P, Cramer N, Davenport CF, Dethlefsen S, Dorda M, Goesmann A, Hilker R, Mielke S, Schönfelder T, Suerbaum S, Türk O, Woltemate S, Wiehlmann L, Tümmler B. Intracolon genome diversity of the major *Pseudomonas aeruginosa* clones C and PA14. *Environ Microbiol Rep* 2015;DOI: 10.1111/1758-2229.12372
- Freschi L, Jeukens J, Kukavica-Ibrulj I, Boyle B, Dupont MJ, Laroche J, Larose S, Maaroufi H, Fothergill JL, Moore M, Winsor GL, Aaron SD, Barbeau J, Bell SC, Burns JL, Camara M, Cantin A, Charette SJ, Dewar K, Deziel E, Grimwood K, Hancock RE, Harrison JJ, Heeb S, Jelsbak L, Jia B, Kenna DT, Kidd TJ, Klockgether J, Lam JS, Lamont IL, Levenza S, Loman N, Malouin F, Manos J, McArthur AG, McKeown J, Milot J, Naghra H, Nguyen D, Pereira SK, Perron GG, Pirnay JP, Rainey PB, Rousseau S, Santos PM, Stephenson A, Taylor V, Turton JF, Waglechner N, Williams P, Thrane SW, Wright GD, Brinkman FS, Tucker NP, Tümmler B, Winstanley C, Levesque RC. Clinical utilization of genomics data produced by the international *Pseudomonas aeruginosa* consortium. *Front Microbiol* 2015;6:1036
- Graeber SY, Hug MJ, Sommerburg O, Hirtz S, Hentschel J, Heinzmann A, Dopfer C, Schulz A, Mainz JG, Tümmler B, Mall MA. Intestinal Current Measurements Detect Activation of Mutant CFTR in Patients with Cystic Fibrosis with the G551D Mutation Treated with Ivacaftor. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(10):1252-1255
- Griese M, Lorenz E, Hengst M, Schams A, Wesselak T, Rauch D, Wittmann T, Kirchberger V, Escribano A, Schaible T, Baden W, Schulze J, Krude H, Aslanidis C, Schwerk N, Kappler M, Hartl D, Lohse P, Zarbock R. Surfactant proteins in pediatric interstitial lung disease. *Pediatr Res* 2016;79(1-1):34-41
- Gross MM, Schling S, Wiemer A, Bernloehr A, Vetter K, Peter C. Überarbeitung des Mutterpasses - Ergebnisse einer Pilotstudie. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015;219(5):227-234
- Hartmann C, Behrendt AK, Henken S, Wölbeling F, Maus UA, Hansen G. Pneumococcal pneumonia suppresses allergy development but preserves respiratory tolerance in mice. *Immunol Lett* 2015;164(1):44-52
- Hermann G, Thon A, Mönkemöller K, Lilienthal E, Klinkert C, Holder M, Hörtenhuber T, Vogel-Gerlicher P, Haberland H, Schebek M, Holl RW, Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation-initiative, Federal Ministry of Education and Research Competence Network Diabetes Mellitus. Comorbidity of type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2015;166(4):930-5.e1-3
- Ius F, Sommer W, Kieneke D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemieni T, Salman J, Erdfelder C, Verboom M, Kielstein J, Tecklenburg A, Greer M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. IgM-Enriched Human Intravenous Immunoglobulin-Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti-HLA Antibodies After Lung Transplantation. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001027
- Ius F, Sommer W, Kieneke D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemieni T, Salman J, Greer M, Hallensleben M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Human Intravenous Immunoglobulins With Rituximab vs. Therapeutic Plasma Exchange With Rituximab for Pre-Emptive Treatment of Early Donors Specific Antibodies After Lung Transplantation: Preliminary Result. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(4, Supplement):S121
- Ius F, Sommer W, Tudorache I, Avsar M, Siemieni T, Salman J, Molitoris U, Gras C, Juettner B, Puntigam J, Optenhoefel J, Greer M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Hoepfer MM, Haverich A, Kuehn C, Warnecke G. Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and midterm results. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(1):49-58
- Kallsen K, Zehethofer N, Abdelsadik A, Lindner B, Kabesch M, Heine H, Roeder T. ORM DL deregulation increases stress responses and modulates repair pathways in *Drosophila* airways. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(4):1105-1108
- Lachmann N, Ackermann M, Frenzel E, Liebhaber S, Brenning S, Happle C, Hoffmann D, Klimentkova O, Lüttge D, Buchegger T, Kühnel MP, Schambach A, Janciauskiene S, Figueiredo C, Hansen G, Skokowa J, Moritz T. Large-scale hematopoietic differentiation of human induced pluripotent stem cells provides granulocytes or macrophages for cell replacement therapies. *Stem Cell Reports* 2015;4(2):282-296

- Ma CS, Wong N, Rao G, Avery DT, Torpy J, Hambridge T, Bustamante J, Okada S, Stoddard JL, Deenick EK, Pelham SJ, Payne K, Boisson-Dupuis S, Puel A, Kobayashi M, Arkwright PD, Kilic SS, El Baghdadi J, Nonoyama S, Minegishi Y, Mahdavi SA, Mansouri D, Bousfiha A, Blincoe AK, French MA, Hsu P, Campbell DE, Stormon MO, Wong M, Adelstein S, Smart JM, Fulcher DA, Cook MC, Phan TG, Stepensky P, Boztug K, Kansu A, Ikinciogullari A, Baumann U, Beier R, Roscioli T, Ziegler JB, Gray P, Picard C, Grimbacher B, Warnatz K, Holland SM, Casanova J-L, Uzel G, Tangye SG. Monogenic mutations differentially affect the quantity and quality of T follicular helper cells in patients with human primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(4):993-1006e1
- Mahapatra S, Albrecht M, Mannan Baru A, Sparwasser T, Herrick C, Dittrich AM. Superior Suppressive Capacity of Skin Tregs Compared with Lung Tregs in a Model of Epicutaneous Priming. *J Invest Dermatol* 2015;135(10):2418-2426
- Merches K, Khairnar V, Knuschke T, Shaabani N, Honke N, Duhan V, Recher M, Navarini AA, Hardt C, Haussinger D, Tummeler B, Gulbins E, Futerman AH, Hoffmann D, Lang F, Lang PA, Westendorf AM, Lang KS. Virus-Induced Type I Interferon Deteriorates Control of Systemic *Pseudomonas Aeruginosa* Infection. *Cell Physiol Biochem* 2015;36(6):2379-2392
- Meyer-Bahlburg A. B-1 cells as a source of IgA. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1362(1):122-131
- Munder A, Tümmeler B. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med* 2015;372(16):1574
- 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. *Allergologie* 2015;38(9):431-470
- Rademacher J, Schulz A, Hedtfeld S, Stanke F, Ringshausen F, Welte T, Tümmeler B. Nasal potential difference of carriers of the W493R ENaC variant with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J* 2016;47(1):322-324
- Rauch D, Wetzke M, Reu S, Wesselak W, Schams A, Hengst M, Kammer B, Ley-Zaporozhan J, Kappler M, Proesmans J, Lange J, Escibano A, Kerem E, Ahrens F, Brasch F, Schwerk N, Griese M, PTI study group of the kids-lung-register. Persistent Tachypnea of Infancy - Usual and Aberrant. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(4):438-447
- Reinauer C, Meissner T, Roden M, Thon A, Holterhus PM, Haberland H, Binder E, Marg W, Bollow E, Holl R. Low prevalence of patients with mitochondrial disease in the German/Austrian DPV diabetes registry. *Eur J Pediatr* 2015;DOI: 10.1007/s00431-015-2675-5
- Resch Y, Michel S, Kabisch M, Lupinek C, Valenta R, Vrtala S. Different IgE recognition of mite allergen components in asthmatic and non-asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(4):1083-1091
- Rother AK, Schwerk N, Brinkmann F, Klawonn F, Lechner W, Grigull L. Diagnostic Support for Selected Paediatric Pulmonary Diseases Using Answer-Pattern Recognition in Questionnaires Based on Combined Data Mining Applications-A Monocentric Observational Pilot Study. *PLoS One* 2015;10(8):e0135180
- Ruperto N, Pistorio A, Oliveira S, Zulian F, Cuttica R, Ravelli A, Fischbach M, Magnusson B, Sterba G, Avcin T, Brochard K, Corona F, Dressler F, Gerloni V, Apaz MT, Bracaglia C, Cespedes-Cruz A, Cimaz R, Couillault G, Joos R, Quartier P, Russo R, Tardieu M, Wulfraat N, Bica B, Dolezalova P, Ferriani V, Flato B, Bernard-Medina AG, Herlin T, Trachana M, Meini A, Allain-Launay E, Pilkington C, Vargova V, Wouters C, Angioloni S, Martini A, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Prednisone versus prednisone plus ciclosporin versus prednisone plus methotrexate in new-onset juvenile dermatomyositis: a randomised trial. *Lancet* 2016;387(10019):671-678
- Schaarschmidt H, Ellinghaus D, Rodriguez E, Kretschmer A, Baurecht H, Lipinski S, Meyer-Hoffert U, Harder J, Lieb W, Novak N, Fölster-Holst R, Esparza-Gordillo J, Marenholz I, Ruschendorf F, Hubner N, Reischl E, Waldenberger M, Gieger C, Illig T, Kabisch M, Zhang XJ, Xiao FL, Lee YA, Franke A, Weidinger S. A genome-wide association study reveals 2 new susceptibility loci for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(3):802-806
- Schedel M, Michel S, Gaertner VD, Toncheva AA, Depner M, Binia A, Schieck M, Rieger MT, Klopp N, von Berg A, Bufe A, Laub O, Rietschel E, Heinzmann A, Simma B, Vogelberg C, Genuneit J, Illig T, Kabisch M. Polymorphisms related to ORMDL3 are associated with asthma susceptibility, alterations in transcriptional regulation of ORMDL3, and changes in T2 cytokine levels. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(4):893-903.e14
- Schenck S, Niewerth M, Sengler C, Trauzeddel R, Thon A, Minden K, Klotsche J. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2015;44(4):288-295
- Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, Rodriguez E, Lee YA, Franke A, Degenhardt F, Lieb W, Gieger C, Kabisch M, Nöthen MM, Irvine AD, McLean WH, Deckert S, Stephan V, Schwarz P, Aringer M, Novak N, Weidinger S. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):130-136
- Schulz A, Tümmeler B. Non-allergic asthma as a CFTR-related disorder. *J Cyst Fibros* 2015;DOI: 10.1016/j.jcf.2015.10.011
- Stanke F. The Contribution of the Airway Epithelial Cell to Host Defense. *Mediators Inflamm* 2015;2015:463016
- Thome UH, Genzel-Boroviczeny O, Bohnhorst B, Schmid M, Fuchs H, Rohde O, Avenarius S, Topf HG, Zimmermann A, Faas D, Timme K, Kleinlein B, Buxmann H, Schenk W, Segerer H, Teig N, Gebauer C, Hentschel R, Heckmann M, Schlösser R, Peters J, Rossi R, Rascher W, Böttger R, Seidenberg J, Hansen G, Zernicke M, Alzen G, Dreyhaupt J, Muche R, Hummler HD, PHELBI Study



Group. Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2015;3(7):534-543

Toncheva AA, Potaczek DP, Schedel M, Gersting SW, Michel S, Krajnov N, Gaertner VD, Klingbeil JM, Illig T, Franke A, Winkler C, Hohlfeld JM, Vogelberg C, von Berg A, Bufo A, Heinzmann A, Laub O, Rietschel E, Simma B, Genuneit J, Muntau AC, Kabesch M. Childhood asthma is associated with mutations and gene expression differences of ORMDL genes that can interact. *Allergy* 2015;70(10):1288-1299

Verjans E, Ohl K, Reiss LK, van Wijk F, Toncheva AA, Wiener A, Yu Y, Rieg AD, Gaertner VD, Roth J, Knol E, Kabesch M, Wagner N, Uhlig S, Martin C, Tenbrock K. The cAMP response element modulator (CREM) regulates TH2 mediated inflammation. *Oncotarget* 2015;6(36):38538-38551

Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP, TRAFFIC Study Group, TRANSPORT Study Group. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373(3):220-231

Wiehlmann L, Cramer N, Tümmler B. Habitat-associated skew of clone abundance in the *Pseudomonas aeruginosa* population. *Environ Microbiol Rep* 2015;7(6):955-960

Wolska-Kuśnier B, Gregorek H, Chrzanowska K, Piątosza B, Pietrucha B, Heropolińska-Pliszka E, Pac M, Klaudel-Dreszler M, Kostyuchenko L, Pasic S, Marodi L, Belohradsky BH, Čížnár P, Shcherbina A, Kilic SS, Baumann U, Seidel MG, Gennery AR, Syczewska M, Mikołuc B, Kałwak K, Styczyński J, Pieczonka A, Drabko K, Wakulińska A, Gathmann B, Albert MH, Skarżyńska U, Bernatowska E, Inborn Errors Working Party of the Society for European Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies. Nijmegen Breakage Syndrome: Clinical and Immunological Features, Long-Term Outcome and Treatment Options - a Retrospective Analysis. *J Clin Immunol* 2015;35(6):538-549

### Übersichtsarbeiten

Dingemann J, Schwerk N, Madrid-Sanjani O, Ure BM. Chirurgische Therapie des Pleuraempyems bei Kindern. *Kinder- und Jugendmedizin* 2015;15(3):170-177

Hilfiker-Kleiner D, Westhoff-Bleck M, Gunter HH, von Kaisenberg CS, Bohnhorst B, Hoeltje M, Kuehn C. A management algorithm for acute heart failure in pregnancy. The Hannover experience. *Eur Heart J* 2015;36(13):769-770

### Buchbeiträge, Monografien

Baumann U. Pulmonary Pathology in Agammaglobulinemia: Diagnosis and Treatment. In: Plebani A, Lougaris V[Hrsg.]: *Agammaglobulinemia*. Cham: Springer International Publishing, 2015. S. 35-63 (Rare Diseases of the Immune System; 4)

Thon A. Juvenile idiopathische Arthritis. In: Kuipers JG, Zeidler H, Köhler H[Hrsg.]: *Medal Rheumatologie: Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen*. 2. Aufl. Friedrichshafen: Wiskom, 2006. S. 206-217

Thon A. Kawasaki-Syndrom. In: Kuipers JG, Zeidler H, Köhler H[Hrsg.]: *Medal Rheumatologie: Kriterien für die Klassifikation, Diagnose, Aktivität und Prognose rheumatologischer Erkrankungen*. 2. Aufl. Friedrichshafen: Wiskom, 2006. S. 152-153

### Abstracts

2015 wurden 118 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Marr, Anne Barbara (Dr. med.): Die Rolle von CD137 Ligand im murinen Asthma-Modell.

Schieck, Maximilian (Dr. rer. nat. M.Sc.): Genetic determinants of symptom severity and symptom variability in the course of childhood asthma.

Schoch, Ursula (Dr. med.): Assoziationen von SNPs im ADRB2-Gen, Exazerbationen und LABA-Therapie bei Kindern mit Asthma bronchiale.

Seidel, Karoline (Dr. med.): Erstellung von Normwerten in Form von Perzentilen für kardiorespiratorische Parameter von reifen Neugeborenen im Alter von zwei bis vier Tagen.

Visic, Julia (Dr. rer. nat.): IRAK-1 is a mediator of LPS-induced pulmonary inflammation.

Vogelgesang, Anja (Dr. med.): Cigarette smoke exposure during pregnancy alters fetomaternal cell trafficking leading to retention of microchimeric cells in the maternal lung.

### Stipendien

Price, Mareike (Dr. med.): BAFF/APRIL-Spiegel und das periphere B-Zell-Kompartiment in Patienten mit Neurodermitis und Allergisch Bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA).

Wetzke Martin (Dr. med.): Host an pathogen factors determining disease severity in children with RSV infection.

### Wissenschaftspreise

Meyer-Bahlburg, Almut (PD Dr. med.): Pneumovax23 directly stimulates B cells in vivo generating a predominant IgA Response early after vaccination.

Happle, Christine (Dr. med.): Gene correction of human induced pluripotent stem cells repairs the cellular phenotype in pulmonary alveolar proteinosis.

### 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*. Koordination KIRA im Rahmen des DZL. Gewähltes Mitglied der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM-Beirat) der Selbsthilfe Mukoviszidose e.V.

Dressler, Frank (Dr. med.): Beteiligung an internationalen Therapiestudien zur juvenilen idiopathischen Arthritis und zur juvenilen Dermatomyositis.

Hansen, Gesine (Prof. Dr. med.): Pastpräsident 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 in für Organe der Drittmittelförderung (DFG, BMBF, Wellcome Trust); Gutachtertätigkeit für folgende Zeitschriften: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *Journal of Immunology*, *Journal of Clinical Investigation*, *Clinical Experimental Allergy*, *Allergy*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *Allergy*. 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 Feuchtinhalationen 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.

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 Microbiology*; *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.): Vertreter 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.: 0511/532-6580 • 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 und in einer zweiten Förderphase bis 2020 verlängerte Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) beteiligt. Im Rahmen von BREATH (Biomedical Research in Endstage And obstructive lung disease Hannover) werden innovative Konzepte zur Lungentransplantation, zur (ex vivo) Regeneration erkrankter Lungen, zur stammzellbasierten Therapie erblicher Lungenerkrankungen, wie z.B. der Mukoviszidose, und zur Entwicklung einer (bio) artifiziellen Lunge entwickelt.

Forschungsschwerpunkte in den Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe (LEBAO) sind neben der Entwicklung einer Biohybridlunge vor allem die Stammzellforschung sowie das Tissue Engineering von Herzklappen und Herzmuskel. Der langjährige Fokus des LEBAOs auf diese Forschungsgebiete war auch eine essenzielle 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.) Niedersächsischen Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung (NIFE) ab Frühjahr 2016 seine neue Heimat finden wird.

### B: Klinische Forschung:

Die Klinik ist seit Jahren eines der führenden Lungentransplantationszentren und weltweit eines der größten Zentren für kardiale Unterstützungssysteme. Innerhalb des Deutschen Zentrums für Lungenforschung werden für Patienten mit „end-stage lung disease“ neuartige Therapieverfahren für die Organtransplantation und für den Einsatz extra- und intrakorporaler Membranoxygenatoren entwickelt und klinisch getestet. Hieraus ergibt sich eine sehr aktive klinische Forschung, die in Zusammenarbeit mit der Industrie und dem NIFE erfolgt.

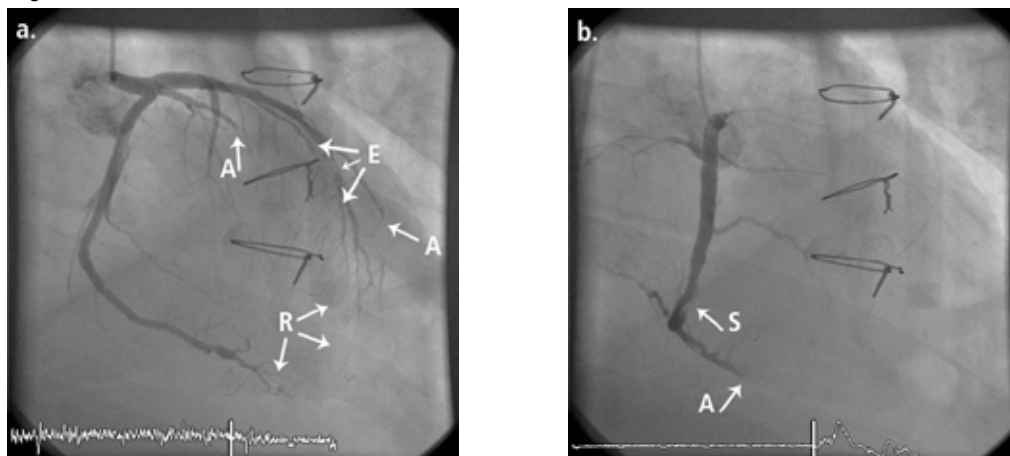
Weitere Schwerpunkte der klinischen Forschung entsprechen den in 2007 eingeführten klinischen Verantwortungsbereichen, deren oberärztliche Leiter Klinik, Forschung und Krankenversorgung weitgehend selbstständig bearbeiten. Es sind dies die Bereiche Klappenchirurgie, Koronarchirurgie, Aortenchirurgie, Gefäßchirurgie, Schrittmacherchirurgie, Thoraxchirurgie, Herz- und Lungenunterstützungssysteme, Organtransplantation, Transplantationsnachsorge sowie Kinderherzchirurgie.

Seit 2012 leitet und koordiniert unsere Klinik zwei durch die EU geförderte klinische Projekte zu neuartigen Klappenersatzverfahren bei angeborenen und erworbenen Herzklappenfehlern, "European Clinical Study for the Application of Regenerative Heart Valves - ESPOIR und „Aortic Valve Replacement using Individualised Regenerative Allografts - ARISE“.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Feinstaub kann Risiko für transplantierte Herzen darstellen

Veränderungen in den Kranzarterien nach Herztransplantation (HTx), die so genannte Transplantatvaskulopathie (TVP), die im englischen Sprachraum oft als CAD (coronary artery disease) des transplantierten Herzens bezeichnet wird, sind sehr verbreitet. Bereits nach einem Jahr ist fast jeder zehnte Herztransplantierte, nach 5 Jahren jeder dritte und nach 10 Jahren die Hälfte davon betroffen. Sie verursachen im Langzeitverlauf weit häufiger Probleme als eine akute Abstoßung und sind laut Register der International Society for Heart and Lung Transplantation eine der häufigsten Todesursachen nach HTx. Die Bedeutung der immunologischen Vorgänge in der Entstehung der TVP ist unbestritten. Andererseits spielen die bekannten Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit (KHK) bekanntlich eine wichtige Rolle in deren Entwicklung, die Ähnlichkeiten sind so unverkennbar, dass die TVP auch als akzelerierte Form der KHK angesehen werden kann (Abb. 1).



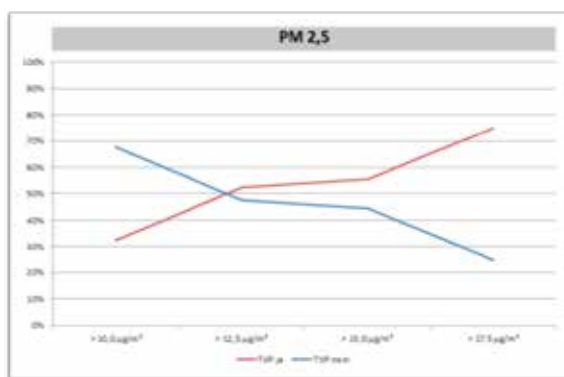
**Abb. 1:** Koronarangiographie eines Patienten 27 Mon. nach HTx (AM, ♂, 33 J); linke (a) bzw. rechte (b) Kranzarterie; fortgeschrittene TVP mit Gefäßabbrüchen von R. intermedius, R. interventricularis anterior und posterior (A), Stenosierung der rechten Kranzarterie (S), diffuser, langstreckiger Einengung der Diagonaläste (E) und Rarefizierung der peripheren Gefäße (R).

In unserer Studie haben wir die Assoziation zwischen Feinstaubbelastung und Entwicklung der Veränderungen in den Kranzarterien nach einer HTx untersucht. Grundlage der Analyse waren 105 konsekutive Patienten, die in unserer Herztransplantationsambulanz im Jahr 2015 behandelt wurden. Die HTx lag bei ihnen mindestens 5 und maximal 29 Jahre zurück. Eine TVP wurde mittels einer Routine-Koronarangiographie bei 50 Transplantierten diagnostiziert und bei 55 ausgeschlossen. Es wurden folgende Daten bei allen Patienten erhoben: Patientenalter, Body-mass-index

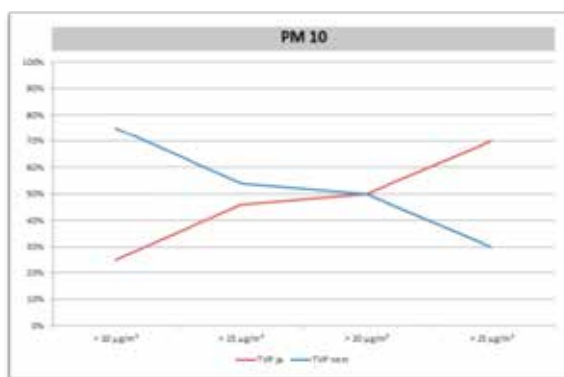
(BMI), Nachbeobachtungszeit bis zum Auftreten der TVP, Zeit nach HTx, Abstoßungsepisoden, CMV-Infektionen nach Transplantation, CMV-Status des Spenders und Empfängers, Vorhandensein eines Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie und Dialyse nach HTx.

Die Analyse der Feinstaubbelastung am jeweiligen Wohnort betraf die Partikelgröße  $<2,5$  und  $<10 \mu\text{m}$  (PM<sub>2,5</sub> bzw. PM<sub>10</sub>). Hierzu wurden die offiziellen Daten des Umweltbundesamtes herangezogen. Die Abschätzung der Belastung basierte auf den Jahresmittelwerten von 2013 für PM<sub>2,5</sub> und PM<sub>10</sub>, die dem Wohnort eines jeden Patienten zugeordnet wurden. Entsprechend den Quellenangaben sind die Belastungen für PM<sub>10</sub> in Kategorien  $>10$ ;  $>15$ ;  $>20$ ;  $>25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  eingeteilt worden, analog dazu PM<sub>2,5</sub> in die Kategorien  $>10,0$ ;  $>12,5$ ;  $>15,0$  und  $>17,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Die einzelnen Feinstaubbelastungen wurden bei den TVP-Patienten mit der Zeit bis zur Entstehung der TVP korreliert bzw. bei den Patienten ohne TVP mit der TVP-freien Zeit nach HTx.

Die beschriebenen Variablen wurden mittels der Cox-Regression untersucht, wobei auch zeitliche Veränderungen des Relativgewichtes der jeweiligen Risikofaktoren berücksichtigt wurden, um eventuelle Nichtproportionalität einer durch sie hervorgerufenen Risikoänderung im Verlauf der Nachbeobachtungszeit auszuschließen. Zur Ermittlung des aussagekräftigsten Schwellenwertes einer der beiden betrachteten Feinstaub-Korngrößen wurden der Cox-Regression-univariate Kaplan-Meier-Analysen der Feinstaubkonzentration vorangestellt. Hierbei wurden Signifikanztests nach der Log-rank-Methode sowie von Breslow und Tarone-Ware verwendet. Die Unterschiede der untersuchten demographischen Variablen zwischen Patienten, die TVP entwickelten und solchen, die frei davon blieben, wurden mit Hilfe von Mann-Whitney-Tests beurteilt.



**Abb. 2a:** Anteil der Patienten mit TVP für PM<sub>2,5</sub> Belastung 10-12,5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  bei 32,3% und bei Belastung  $>17,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bei 75%

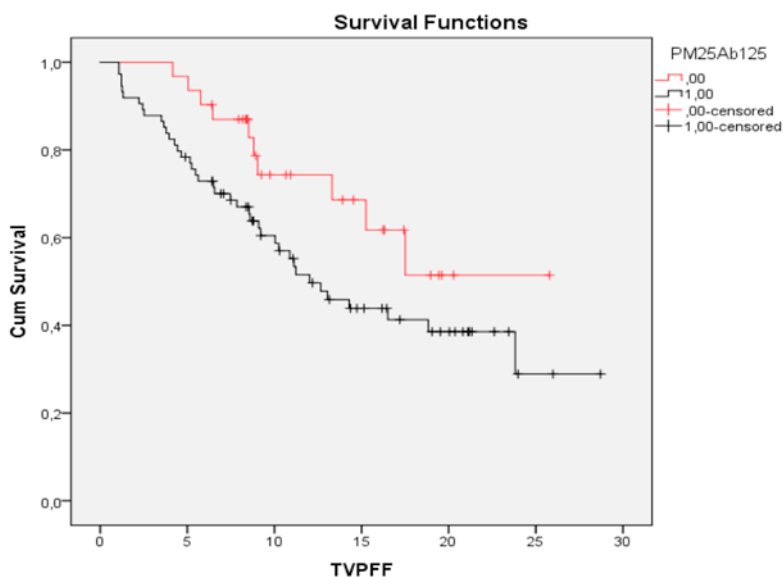


**Abb. 2b:** Anteil der TVP-Patienten mit PM<sub>10</sub> Belastung 10-15  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  bei 25% und bei Belastung  $>25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bei 70%

Die Patienten mit und ohne TVP waren gleichaltrig, sowohl bei der HTx (45,2±14,8 Jahre vs. 44,7±13,3; n.s.) als auch zum Zeitpunkt der Untersuchung (62,6±13,8 vs. 59,1±13,0 Jahre; n.s.). Patienten, die eine TVP entwickelt hatten, waren zur Zeit der letzten Untersuchung bereits länger transplantiert (17,4±5,8 vs. 14,3±6,2 Jahre; p=0,0128), jedoch zur Zeit der Erstdiagnose einer TVP signifikant jünger (52,1±14,9 vs. 59,1±13,0; p=0,012). Die Erstdiagnose wurde signifikant früher nach HTx gestellt als die TVP-freie Zeit der anderen betrug (6,8±4,6 vs. 14,3±6,2; p<0,0001). Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Body-mass-index, Diabetes, arterieller Hypertonie, der früheren CMV-Infekte und Anzahl der Abstoßungen (Abb. 2a + 2b).

Patienten mit niedrigster Feinstaubbelastung haben deutlich seltener eine TVP entwickelt als Patienten mit den höchsten Belastungswerten.

Die Kaplan-Meier-Analysen der Feinstaub-Schwellenwerte ergaben, dass bei einem Schwellenwert von 15 µg/m<sup>3</sup> bei PM<sub>2,5</sub> am deutlichsten zwischen Früh- und Spätentwicklern einer TVP unterschieden werden kann. Diese Entwicklung zeigt die Abb. 3 über einen Zeitraum bis zu 30 Jahren. Nach dem Log-rank-Verfahren liegt die Signifikanz des Unterschiedes zwischen Patienten, die einer geringeren Konzentration ausgesetzt waren, bei 6,5%, nach Breslow bei 3,3% und nach Tarone-Ware bei 4,3%.



**Abb. 3:** Kaplan-Meier Überlebenskurve in Abhängigkeit von der Feinstaubbelastung am Wohnort betroffener Patienten (Erläuterung im Text)

Die schrittweise Cox-Regression ergab als unabhängigen Risikofaktor neben einer Abstoßungsreaktion (deren Effekt mit der Zeit nach Transplantation abnahm) eine höhere Feinstaubkonzentration von der Partikelgröße PM<sub>2,5</sub> (HR 1,166, p=0,034). Der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten zeigte für die Änderung im letzten Schritt eine Signifikanz von <0,01 bei einem dann erreichten Gesamtwert von ebenfalls p=0,01 an, was eine adäquate Berücksichtigung nichtproportionaler Risiken belegt.

Die Bedeutung von Feinstaubexposition für Lungenkrankheiten ist lange bekannt. In den letzten Jahren ist in einigen internationalen Observationsstudien über den negativen Einfluss der Feinstaubbelastung auf kardiovaskuläre Erkrankungen berichtet worden. Es konnte ein Zusammenhang mit dem Risiko für einen Herzinfarkt und einen Schlaganfall sowie mit der gesamten Sterblichkeit danach festgestellt werden. Ein klarer Zusammenhang mit einer KHK konnte

jedoch weder international noch in der bis dato größten deutschen Studie, die diese Zusammenhänge untersuchte, der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie, gezeigt werden.

Als Risikofaktor nach einer Organtransplantation wurde Feinstaub bisher lediglich bei Lungentransplantantierten untersucht. Studien oder Berichte über Feinstaubbelastung bei Herztransplantantierten bzw. Beeinflussung der Vasculopathie nach einer anderen Organtransplantation wurden nicht publiziert. Unsere Untersuchung zeigt zum ersten Mal eine Assoziation zwischen Exposition gegenüber Feinstaubpartikeln und Entwicklung der Veränderungen in den Kranzarterien nach HTx. Interessanterweise zeigte sie sich unabhängig von anerkannten Risikofaktoren, darunter auch den der KHK, arterielle Hypertonie und Diabetes. Derzeit lässt sich über den zugrundeliegenden Pathomechanismus nur spekulieren. Die alveoläre Aufnahme der Feinstaub-Partikel in Leukozyten verursacht in den Endothelien vielfältiger Gewebe teils Entzündungsreaktionen mit folgender endothelialer Dysfunktion, Hemmung der Fibrinolyse und Aktivierung der Thrombozyten. Darüber hinaus können die Partikel die Entwicklung der Arteriosklerose fördern. Eine permanente Belastung bei Organtransplantantierten könnte auf diesem Weg auch die Abwehr körperfremden Gewebes stimulieren. Unsere tierexperimentellen Daten legen allerdings eine adventitiell vermittelte Pathogenese nahe.

Diese Analyse begründet die Notwendigkeit weitergehender Untersuchungen. Eine detaillierte zeitliche Berücksichtigung der Feinstaubwerte, die sich über Jahre ändern, Berücksichtigung der räumlichen Feinstaubbelastung und eventueller Wechsel des Aufenthaltes sollten an größeren Patientenkollektiven und möglichst multizentrisch folgen.

■ Projektleitung: Christoph Bara, Dietmar Boethig; Herztransplantationsambulanz MHH, HTTG

### Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

#### **RESPONSE - Partnerschaft für Innovation in der Implantattechnologie - Basisvorhaben 3: System- und Innovationsforschung als Voraussetzung für die Planung von F&E-Prozessen bei Implantatinnovationen**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Universitätsmedizin der Universität Rostock; Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald; BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin; Förderung: BMBF

#### **RESPONSE - Partnerschaft für Innovation in der Implantattechnologie - Basisvorhaben 1: Grundlegende Arbeiten zu Innovationen bei Implantaten, Diagnostik- und Applikationssystemen für das Herz-Kreislauf-System, Auge und Ohr**

■ Projektleitung: Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr. med.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Universitätsmedizin der Universität Rostock; Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald; Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Anatomie & Vaskuläre Biologie, Münster; Laser Zentrum Hannover e.V.; Institut für Implantattechnologie und Biomaterialien e.V. Rostock; BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin; CORTRONIK GmbH Rostock; Roland Consult Stasche & Finger GmbH, Brandenburg; S&V Technologies AG, Hennigsdorf; bess pro GmbH, Berlin; Förderung: BMBF

#### **PERFECT-Studie: Intramyocardial transplantation of bone marrow stem cells for improvement of post-infarctmyocardial 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); Förderung: BMBF, Miltenyi Biotec

**MANDELA - CRAD001ADE14 - An 18-months, multi-center, randomized, open-label, parallel group study investigating the renal tolerability, efficacy and safety of a CNI-free regimen (Certican® and MPA) versus a low-dose CNI- regimen (Sandimmun® Optoral and Certican®) in de novo heart transplant recipients**

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis

**A 12 months, multi-center, open-label, prospective, randomized, parallel group study investigating a standard regimen in de novo kidney transplant patients versus a Certican® based regimen either in combination with Cyclosporin A or Tacrolimus. (Athena-Trial, CRAD001ADE44); Echocardiographic control of cardiac remodeling**

■ Projektleitung: Bara, Christoph (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis Pharma GmbH

**CABACS - Coronary Artery Bypass graft surgery in patients with Asymptomatic Carotid Stenosis**

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Universität Duisburg-Essen / DFG

**HAART - "Model 300" Extended Safety and Performance Trial (Anuloplastie-Ring)**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Martens, Andreas (Dr. med.); Förderung: BioStable Science & Engineering Inc.

**"GREAT" Global Registry for Endovascular Aortic Treatment**

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: W.L. Gore

**THORAFLEX Hybrid Post-Marked Surveillance Registry**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Martens, Andreas (Dr. med.); Förderung: Vascutek, Scotland

**LEONARDO - Klinische Evaluation einer Anastomosenkupplung „corVCD“ bei einem kompletten Aortenbogensersatz**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Martens, Andreas (Dr. med.); Förderung: Corlife Hannover

**Vascutek Hybrid Graft - Evaluation of the Vascutek Hybrid Graft for Use in the Replacement of the Aortic Arch and Concomitant Treatment of an Aneurysm/Dissection of the Descending Aorta in the Frozen Elephant Trunk Procedure**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Martens, Andreas (Dr. med.); Förderung: Vascutek Scotland

**ZENITH „TX2 Low Profile“ (TAA Endovascular Graft)**

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: COOK Medical

**ZENITH - Evaluation of the Safety and Effectiveness Performance of the COOK Zenith Dissection Endovascular System in the Treatment of Patients with Aortic Dissection Involving the Descending Thoracic Aorta**

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Förderung: Cook Medical

**PERIGON Pivotal Trial - Studie zum biologischen Aortenklappenersatz**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Koch-Hoffmann, Annette, (Dr. med.) Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Medtronic

**ENABLE - Studie zum sutureless Aortenklappenersatz**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Koch-Hoffmann, Annette, (Dr. med.) Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Medtronic



**Triton „Surgical Treatment of Aortic Stenosis with the next Generation Aortic Valve“ Study**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Koch-Hoffmann, Annette, (Dr. med.); Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Edwards Lifescience

**Perceval S Studie (Sutureless Aortenklappe)**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Höffler, Klaus; Förderung: Sorin GmbH

**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.), Falk, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (SFB 738, Projekt B03)

**Mechanisms of bronchiolitis obliterans syndrome**

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Maus, Ulrich (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.2.2)

**Immunologic transplant tolerance - porcine lung transplantation model**

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 1.1.2)

**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)

**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

**EXPAND - International Trial to Evaluate the Safety and Effectiveness of the Portable Organ Care System (OCS) Lung for Recruiting, Preserving and Assessing Expanded Criteria Donor Lungs for Transplantation**

■ Projektleitung: Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: TransMedics

**INSPIRE - Prospective, International, Multi-Center, Randomized Clinical Investigation of TransMedics Organ Care System (OCS Lung) for Lung Preservation and Transplantation**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Förderung: TransMedics

**Regression der Arteriosklerose mittels regenerativer Methoden im Schweinemodell.**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Fleißner, Felix (Dr. med.), Boyle, Erin (PhD); Kooperationspartner: Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Bengel, Frank (Prof. Dr. med.), Kreipe, Hans-Heinrich (Prof. Dr. med.); Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

**Herstellung und tierexperimentelle Testung einer bioartifiziellen klappentragenden Gefäßprothese für den Einsatz bei Fontan-Operationen**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Horke, Alexander (Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Dr. Dorka-Stiftung

**Orthotoper Mitralklappenersatz im Schafmodell**

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr.), Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Yablonski, Pavel; Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

**Large Animal Models for Myocardial Repair (5.8) [Part of CRU5: "Myocardial Remodeling and Cardiovascular Regeneration" in Area B 1: "Regeneration in Disease Models" of REBIRTH 2**

■ Projektleitung: Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.), Tudorache Igor (Dr. med.); Förderung: REBIRTH 2 (DFG + MWK)

**Implantation mitwachsender Herzklappen in Aortenposition in der Klinik**

■ Projektleitung: Igor Tudorache (Dr. med), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: HTTG intern

**Implantation mitwachsender Herzklappen in Pulmonalposition in der Klinik**

■ Projektleitung: Horke, Alexander (Dr. med.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Igor Tudorache (Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: HTTG intern

**Kernspintomographische Untersuchungen der in Moldavien implantierten mitwachsenden Herzklappen in Pulmonalposition**

■ Projektleitung: Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.); Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Horke, Alexander (Dr. med.); Förderung: HTTG intern und Verein Kinderherz Hannover

**Klinische und TTE-Untersuchungen der in Moldavien implantierten mitwachsenden Herzklappen in Pulmonalposition**

■ Projektleitung: Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.); Horke, Alexander (Dr. med.); Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Förderung: Verein Kinderherz Hannover

**Ex-situ-Operationen im „organ care system“**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Krüger, Marcus (Dr. med); Zinne, Normann (Dr. med.); Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.); Förderung: HTTG Intern

**Lungen-Infektionsmodell mit Autotransplantation im "organ care system"**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Krüger, Marcus (Dr. med); Zinne, Normann (Dr. med.); Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr.); Förderung: HTTG Intern

**Kooperationen Russland: MHH Konzept für St. Petersburg**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Ciubotaru, Anatol (Prof. Dr. med.); Cebotari, Serghei (PD Dr. med.); Schilling, Tobias (Dr. med.); McGuinness, Nina; Hoppe, Nils (Prof. Dr. jur.); Elff, Manfred (Dr. med); Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

**A multicenter, multinational, retrospective Review of Safety and Efficacy of antifungal prophylaxis using Voriconazole against invasive Aspergillosis in Lung Transplant Recipients**

■ Projektleitung: Fegbeutel, Christine (Dr. med.); Kooperationspartner: Husain, Shahid (MD, MS); Förderung: Pfizer GmbH

**Auswirkung des Immunmetabolismus auf die inflammatorische Reaktion von postoperativ Langzeit-beatmeten nach kardiochirurgischem Eingriff**

■ Projektleitung: Fegbeutel, Christine (Dr. med.); Kooperationspartner: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.), Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: TWINCORE intern, HTTG intern

**Correlation of clinical mid-term prognosis with genetic background - a translational study towards personalized therapy of tetralogy of Fallot**

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.); Förderung: Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V. - Nr. W-H-003/2014

### **Zelluläre Immunantwort bei Tissue-engineerten Herzklappen**

■ Projektleitung: Sarikouch, Samir (PD Dr. med.), Horke, Alexander (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.), Beutel, Gernot (Dr. med.), Söylen, Bahar (Dr. med.); Förderung: Europäische Kommission (EU)

### **ESPOIR - European clinical study for the application of regenerative heart valves**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Horke, Alexander (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Europäische Kommission (EU)

### **ARISE - Aortic Valve Replacement using Individualised Regenerative allografts: Bridging the Therapeutic Gap**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Horke, Alexander (Dr. med.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Cebotari, Serghei (PD Dr. med.), Böthig, Dietmar (PD Dr. med.); Sarikouch, Samir (PD Dr. med.); Förderung: Europäische Kommission (EU)

### **Myokardiales Tissue Engineering**

■ Projektleitung: Gruh, Ina (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Teilprojekte: 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 myokardialem Gewebe (mit Prof. E. Ponomaskin, Neurophysiologie); Analyse und Modellierung der Kontraktionskräfte von bioartifiziellem Herzgewebe (mit Prof. B. Rosenhahn, LUH); Förderung: DFG (REBIRTH)

### **In vitro Organisation von kardiovaskulären Zellen aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen zu vaskularisiertem Herzgewebe**

■ Projektleitung: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), MHH; Förderung: DFG

### **Service Unit Biocompatibility**

■ Projektleitung: Loos, Anneke (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Braun, Armin (Prof.), Fraunhofer ITEM, Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.), LEBAO, MHH, Weizbauer, Andreas (Dr.), Orthopädie, MHH, Marsch, Georg (Dr.), HTTG, MHH, Schmitto, Jan (PD Dr.) HTTG, MHH, Hanke, Jasmin (Dr.), HTTG, MHH, Sajti, Laszlo (Dr.), LZH Hannover sowie folgende Firmen: HIK-Histologie für Implantate und Knochen, Hannover (not funded) MDSS GmbH (not funded), Medimplant GmbH.; Förderung: DFG (REBIRTH)

### **BIOFABRICATION - Modul „Tissue Engineering“**

■ Projektleitung: Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Verbundprojekt zwischen MHH, LUH und HMTMH, Modul wird geleitet in Kooperation mit Klinik für Hand- und Wiederherstellungschirurgie und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie; Förderung: Niedersächsisches Vorab

### **Klinische Translation**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Lenarz, Thomas (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), 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; Kooperationspartner: Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med.), Modul Grad von Biofabrication for NIFE, Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Modul Tissue Engineering von Biofabrication for NIFE, Klimmt, Christoph (Prof. Dr. med.), Modul Public von Biofabrication for NIFE, Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Modul Implantatassoziierte Infektionen von Biofabrication for NIFE, Schubert, Cornelius (Dr. med.), Universität Siegen, TRAIN; Förderung: Land Niedersachsen (Biofabrication for NIFE)

**Surface functionalisation to prevent and treat LVAD related infections**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Schmitto, Jan (PD, Dr. med.), Avsar, Murat (Dr. med.), Chichkov, Boris (Prof. Dr. rer. nat.), Sajti, Laszlo (Dr. rer. nat.), Loos, Anneke (Dr. rer. nat.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: St.Jude Medical (ehemals Thoratec LTD)

**Systematic evaluation of predictors of quality of life in the long-term after solid organ transplantation: a prospective cohort study in 700 patients**

■ Projektleitung: Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.), Sommer, Wiebke (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Förderung: BMBF (IFB), Roche Pharma

**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. med. Dr. h.c.); Förderung: Förderung: BMBF (IFB), Astellas Pharma GmbH

**Generation of iPS-derived endothelial cells (EC) for a biohybrid lung and therapies targeting pulmonary hypertension (PH)**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 3.1)

**Treatment of Pulmonary Diseases based on Pluripotent Stem Cells**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (DZL, Projekt ELD 3.2)

**Endothelial progenitor cell (EPC)-based revascularisation of the lung**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Voswinkel, Robert (PD Dr. med), Schemuly, Rapph (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, Projekt PH 2.4)

**iPSCs for disease modelling, drug screening and cell therapy**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH Unit 1.2)

**Lung regeneration and repair**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Förderung: DFG (REBIRTH Unit 4.2)

**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.), HTTG; Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Abteilung für Molek.-/Zellphysiologie; Förderung: DFG

**Stem cells for biological assays of novel drugs and predictive toxicology (StemBANCC)**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: diverse Partner; Förderung: EU (IMI - Innovative Medicines Initiative)

**PPP Kanada - Human iPS cells for drug screening and modeling cystic fibrosis**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.); Förderung: DAAD

**Practical Training in the Life Sciences at Sokhumi State University in Tbilisi - Establishment of a student laboratory and accompanying training course "Molecular Methods in Biomedical Sciences" -**

■ Projektleitung: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Pochkhua, Marina (Prof. Dr.), Sokhumi State University (SSU), Tiflis, Georgien; Förderung: VolkswagenStiftung

**Vergleich des Keimspektrums bei Verdacht auf Implantatinfektion der Gefäßstrombahn mittels UNYVERO und konventioneller Mikrobiologie**

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr. med.); Teebken, Omke E. (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Ziesing, Stefan (Dr. med.) (Mikrobiologie); Förderung: Curetis AG Sachmittelförderung und Gerätebereitstellung

**Untersuchung der Beteiligung mykotischer Infektionen an der Entstehung von Arteriosklerose der A. femoralis**

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr. med.); Rustum, Saad (MD); Teebken, Omke (Prof. Dr. med.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Förderung: HTTG intern

**Entwicklung und präklinische Testung von gefriergetrockneten Pulmonalklappenmatrices für die Herzklappenersatztherapie**

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), Tudorache, Igor (Dr. med.), Wolkers, Wim (Prof. Dr. Ing.); Kooperationspartner: Wolkers, Wim (Prof. Dr.-Ing.), Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover; Förderung: Cortiss Hannover Herz- und Gewebeforschung GmbH

**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

**Generierung einer optimierten bioartifiziellen Gefäßprothese und Charakterisierung ihres immunogenen Potentials durch in vitro und in vivo Untersuchungen**

■ Projektleitung: Ulrike Böer (Dr. rer. nat.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

**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

**Einfluss von Strahlentherapie auf die Interaktion von Perizyten und Endothelzellen und deren Rolle bei der Fibrogenese**

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Wilhelmi Mathias (Prof. Dr. med.), Haverich Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Strahlentherapie: Henkenberens Christoph (Dr. med.), Christiansen Hans (Prof. Dr. med.); Förderung: Junge Akademie MHH, Gerok-Stelle (1 Jahr von 3 Jahren)

**Untersuchung des Einflusses von Perizyten auf das Einwachsen bioartifizieller Gefäßprothesen in vitro und in vivo**

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr.med.); Böer, Ulrike (Dr. rer. nat.); Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.)

**Generierung von Kapillarnetzen durch Perizyten-Endothelzell Ko-Kulturen zur Charakterisierung von Pathomechanismen bei Arteriosklerose**

■ Projektleitung: Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Böer, Ulrike (Dr. med.), Wilhelmi, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

**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. Dr. h.c.), Efff, Manfred (Dr. med.); Kooperationspartner: Firma Ordermed

**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.); Kooperationspartner: Altus Klinik Munster

**RESTORE II- Relay Endovascular Registry for Thoracic Disease**

■ Projektleitung: Teebken, Omke (Prof. Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Aper, Thomas (Dr. med.), Schrimpf, Claudia (Dr. med.), Rustum, Saad (MD); Kooperationspartner: Internationale Studie; Förderung: Bolton Medical Inc., USA

**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) Kooperation: Rosenthal, Herbert (Dr. med.), Radiologie, MHH; Förderung: Firma William Cook Europe

**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

**In vivo-Testung eines autologen bioartifiziiellen Gefäßersatzes aus peripherem Blut im Großtiermodell**

■ Projektleitung: Aper, Thomas (Dr. med.); Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.)

**Entwicklung bioartifiziieller kardiovaskulärer Implantate auf der Basis einer hochverdichteten Fibrinmatrix**

■ Projektleitung: Aper, Thomas (Dr. med.), Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.), Institut für Mehrphasenprozesse, Leibnizuniversität Hannover

**Biology of xenogeneic cell, tissue and organ transplantation - from bench to bedside; Biomatrices - heart valves**

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Haverich, Axel (Prof. Dr. Dr. h.c.); Förderung: DFG TRR127

**Marie Curie Initial Training Network TECAS: Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery**

■ Projektleitung: Korossis, Sotiris (Dr.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Cebotari, Sergej (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 (PhD); Corlife GbR; Förderung: EU

**Testung xenogener Herzklappenmatrices im GalTKo Schwein**

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich Loeffler Institut, Mariensee; Förderung: Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.

**Tissue Engineered Valves**

■ Projektleitung: Hilfiker, Andres (Dr. phil.); Förderung: DFG (REBIRTH 2)

**poliPlant**

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Berlin Heart GmbH, Clean-Lasersysteme GmbH, Fraunhofer Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V.; Förderung: BMBF/VDI

### **Medolution**

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Schüchtermann-Schiller'sche Kliniken GmbH, Materna GmbH Informations & Communications, ATOS IT Solutions & Services GmbH, OFFIS e.V., Technische Universität Dortmund; Förderung: BMBF

### **Surface functionalization to prevent and treat LVAD related infection**

■ Projektleitung: Schmitto, Jan (PD Dr. med.); Kooperationspartner: GMP-Lab, BioMedimplant, Klinik für Prothetik und Biomedizinische Werkstoffkunde; Förderung: Thoratec Europe

### **Entwicklung einer bioartifiziellen Lunge - Verhindern der Abstoßung allogener Endothelzellen durch HLA-Klasse I Silencing**

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Figueiredo, Constanca (PD. Dr. med.); Kooperationspartner: MHH, Institut für Transfusionsmedizin Figueiredo, Constanca (PD. Dr. med.); Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

### **Immune monitoring accompanying the prospective, multi-centre, randomized clinical investigation of TransMedics® Organ Care System™ (OCS) for lung preservation and transplantation, OPEX 2**

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.); Kooperationspartner: MHH, Institut für Transplantationsimmunologie Falk, Christine (Prof. Dr. med.); Förderung: IFB-Tx

### **ELD 4 Ex-vivo lung perfusion**

■ Projektleitung: Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Förderung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung

### **Cavalier Perceval S Studie (Sutureless Aortenklappe)**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Förderung: Liva Nova (Sorin GmbH)

### **Beating Heart im Schweineversuch**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Martens, Andreas (Dr. med.)

### **David Procedure: Langzeit Follow-up**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.)

### **Biovalsalva Bio-Conduit: Langzeit-Follow-up**

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.); Förderung: Vascutek, Scotland

### **Exzellenzcluster REBIRTH "From Regenerative Biology to Reconstructive Therapy"**

■ Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Förderung: DFG

### **TOMOSphere: „Tomographisches Monitoring von 3D Zellkulturen aus pluripotenten Stammzellen“**

■ Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF

### **POSEIDON: "Novel bioreactor platform for reproducible, scalable expansion and cardiac differentiation of hiPSC in suspension culture"**

■ Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.), (Supervisor); Massai, Diana (Scientist); Förderung: EU MARIE SKŁODOWSKA-CURIE ACTIONS

### **Zusätzliche Förderung von Wissenschaft und Technik in Forschung und Lehre aus Mitteln des Nieders.**

#### **Vorab: Vorbereitung EU-Projekt „TECHNOBEAT“**

■ Projektleitung: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.); Förderung: MWK

### ECMO und künstliche Lunge - experimentelle Forschung

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Kühn, Christian (PD Dr. med.), Wiegmann, Bettina (Dr. med.), Co- Investigator: Korossis, Sotirios (PhD), Pflaum, Michael (Dipl. Biol.); Förderung: DZL, Projekt ELD 2.1

### Optimierung der Distribution kardialer Stammzelltransplantate am Beispiel humaner CD133<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup> BMSCs

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.); Rojas, Sebastian (Dr. med.); Förderung: DFG (GZ: Ku 2752)

### Vergleich von Conductance-Katheter-Untersuchung und Kernspintomografie zur funktionellen kardialen Diagnostik im Mausmodell bei kleinen immundefizienten Tieren

■ Projektleitung: Martens, Andreas (Dr. med.), Rojas, Sebastian (Dr. med.), Umminger, Julia; Förderung: DFG

### Beating Heart Aortic Arch Surgery': Myokardiale Protektion durch isolierte Herzperfusion. Klinische Evaluation und Großtierversuche

■ Projektleitung: Shrestha, Malakh (Prof. Dr. med.), Martens, Andreas (Dr. med.); Förderung: HTTG-intern; Vascutek Terumo, Schottland

### Effect of Chemotherapeutics on Lung Tumours in Isolated Perfused Rat Lungs (IPLs) and on Reactivity and Viability in Rat Precision Cut Lung Slices (PCLS)

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Krüger, Marcus (Dr. med.), Zinne, Norman (Dr. med.); Kooperationspartner: Sewald, Katharina (Dr. med.) Fraunhofer ITEM, Henkenberens Christoph (Dr. med.) Klinik für Strahlentherapie, MHH; Förderung: HTTG intern / Fraunhofer ITEM

### Originalpublikationen

Aper T. Maßgeschneiderte autologe bioartifizielle Gefäßprothesen: Neuartiges Verfahren zur Generierung von Fibrinmatrices. *Z Herz-Thorax- Gefasschir* 2015;29(5):342-348

Aper T, Wilhelmi M, Gebhardt C, Hoeffler K, Benecke N, Hilfiker A, Haverich A. Novel method for the generation of tissue-engineered vascular grafts based on a highly compacted fibrin matrix. *Acta Biomater* 2016;29:21-32

Aubin H, Ellenrieder M, Junge K, Kühn C, Larena-Avellaneda A, Lehmann W, Lütjens G, Mittelmeier W, Pakos P, Radtke C, Schmitz-Rixen T, Schwarz M, Steiner T, Wallas T, Wunsch L, Wilhelmi M. Arbeitsgemeinschaft „Implantat-Forschung“ der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. *Chirurg* 2015;86(3):290-292

Avsar M, Jansson K, Sommer W, Kruse B, Thissen S, Dreckmann K, Knoefel AK, Salman J, Hafer C, Hecker J, Buechler G, Karstens JH, Jonigk D, Länger F, Kaever V, Falk CS, Hewicker-Trautwein M, Ungefroren H, Haverich A, Strüber M, Warnecke G. Augmentation of Transient Donor Cell Chimerism and Alloantigen-Specific Regulation of Lung Transplants in Miniature Swine. *Am J Transplant* 2015;DOI: 10.1111/ajt.13629

Baraki H, Saito S, Al Ahmad A, Fleischer B, Haverich A, Kutschka I. Beating Heart Versus Arrested Heart Isolated Tricuspid Valve Surgery. *Int Heart J* 2015;56(4):400-407

Becker S, Steinmeyer J, Avsar M, Höffler K, Salman J, Haverich A, Warnecke G, Ochs M, Schnapper A. Evaluating acellular versus

cellular perfusate composition during prolonged ex vivo lung perfusion after initial cold ischaemia for 24 hours. *Transpl Int* 2016;29(1):88-97

Beckmann E, Martens A, Alhadi FA, Ius F, Koigeldiyev N, Fleissner F, Stiefel P, Kaufeld T, Haverich A, Shrestha M. Is Bentall Procedure Still the Gold Standard for Acute Aortic Dissection with Aortic Root Involvement? *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1552580

Bergström G, Christofferson J, Schwanke K, Zweigerdt R, Mandenius CF. Stem cell derived in vivo-like human cardiac bodies in a microfluidic device for toxicity testing by beating frequency imaging. *Lab Chip* 2015;15(15):3242-3249

Böer U, Hurtado-Aguilar LG, Klingenberg M, Lau S, Jockenhoevel S, Haverich A, Wilhelmi M. Effect of Intensified Decellularization of Equine Carotid Arteries on Scaffold Biomechanics and Cytotoxicity. *Ann Biomed Eng* 2015;43(11):2630-2641

Böer U, Schridde A, Anssar M, Klingenberg M, Sarikouch S, Dellmann A, Harringer W, Haverich A, Wilhelmi M. The immune response to crosslinked tissue is reduced in decellularized xenogeneic and absent in decellularized allogeneic heart valves. *Int J Artif Organs* 2015;38(4):199-209

Crespo-Leiro MG, Stypmann J, Schulz U, Zuckermann A, Mohacsi P, Bara C, Ross H, Parameshwar J, Zakliczynski M, Flocchi R, Hoefler D, Deng M, Leprince P, Hiller D, Eubank L, Deljkich E, Yee



- JP, Vanhaecke J. Performance of gene-expression profiling test score variability to predict future clinical events in heart transplant recipients. *BMC Cardiovasc Disord* 2015;15:120
- Decker S, Gottlieb J, Cruz DL, Müller CW, Wilhelmi M, Krettek C, Wilhelmi M. Percutaneous dilatational tracheostomy (PDT) in trauma patients: a safe procedure. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2015;DOI: 10.1007/s00068-015-0578-9
- Denhardt N, Beck C, Huber D, Nickel K, Sander B, Witt LH, Boethig D, Sümpelmann R. Impact of preoperative fasting times on blood glucose concentration, ketone bodies and acid-base balance in children younger than 36 months: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32(12):857-861
- Deuse T, Bara C, Barten MJ, Hirt SW, Doesch AO, Knosalla C, Grininger C, Stypmann J, Garbade J, Wimmer P, May C, Porstner M, Schulz U. The MANDELA study: A multicenter, randomized, open-label, parallel group trial to refine the use of everolimus after heart transplantation. *Contemp Clin Trials* 2015;45(Pt B):356-363
- Etoom Y, Govindapillai S, Hamilton R, Manlhiot C, Yoo SJ, Farhan M, Sarkkouch S, Peters B, McCrindle BW, Grosse-Wortmann L. Importance of CMR within the Task Force Criteria for the diagnosis of ARVC in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(10):987-995
- Fierl M, Eich C, Becke K, Badelt G, Leimkuhler K, Messrogli L, Boethig D, Sümpelmann R. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32(12):839-843
- Fleissner F, Engelke H, Rojas-Hernandez S, Ismail I, Stiefel P, Cebotari S, Haverich A, Shrestha M, Martens A. Long-term follow-up of total arterial revascularization with left internal thoracic artery and radial artery T-grafts: survival, cardiac morbidity and quality of life. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;DOI: 10.1093/ejcts/ezv289
- Fleissner F, Haverich A, Shrestha M, Martens A. Stent graft perforation of a frozen elephant prosthesis: does design matter? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;21(5):688-690
- Fleissner F, Redwan A, Bisdas T, Boeck AL, Weissenborn K, Haverich A, Teebken OE, Pichlmaier M, Martens A. Intraoperative Changes in Cerebrospinal Fluid Gas Tensions Reflect Paraplegia During Thoracoabdominal Aortic Surgery: A Proof-of-Principle Study. *Vasc Endovascular Surg* 2015;49(3-4):84-92
- Fleissner F, Reitz M, Cebotari S, Kaufeld T, Haverich A, Shrestha M, Ismail I, Martens A. Total Arterial Revascularization with Radial Artery T-grafts in Patients with Significant Left Main Stem Stenosis Is Not Associated with Higher Perioperative Risk. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1563670
- Fleissner F, Warnecke G, Cebotari S, Rustum S, Haverich A, Ismail I. Coronary artery bypass grafting in young patients-insights into a distinct entity. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:65
- Flentje M, Krüger M, Ruschulte H. Pneumoperikard durch Thoraxkompression: Übersehene Reanimationsverletzung. *Anaesthesist* 2015;DOI: 10.1007/s00101-015-0104-9
- Fuehner T, Clajus C, Fuge J, Jonigk D, Welte T, Haverich A, Greer M, Gottlieb J. Lung Transplantation after Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration* 2015;90(3):243-250
- Gersak B, Fischlein T, Folliguet TA, Meuris B, Teoh KH, Moten SC, Solinas M, Miceli A, Oberwalder PJ, Rambaldini M, Bhatnagar G, Borger MA, Bouchard D, Bouchot O, Clark SC, Dapunt OE, Ferrarini M, Laufer G, Mignosa C, Millner R, Noirhomme P, Pfeiffer S, Ruyra-Baliarda X, Shrestha M, Suri RM, Troise G, Diegeler A, Laborde F, Laskar M, Najm HK, Glauber M. Sutureless, rapid deployment valves and stented bioprosthesis in aortic valve replacement: recommendations of an International Expert Consensus Panel. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(3):709-718
- Ghosh CC, Thamm K, Berghelli AV, Schrimpf C, Maski MR, Abid T, Milan KE, Rajakumar A, Santel A, Kielstein JT, Ahmed A, Thickett D, Wang K, Chase M, Donnino MW, Aird WC, Haller H, David S, Parikh SM. Drug Repurposing Screen Identifies Foxo1-Dependent Angiotensin-2 Regulation in Sepsis. *Crit Care Med* 2015;43(7):e230-40
- Gohrbandt B, Simon AR, Warnecke G, Fischer S, Hagl C, Niehaus A, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Strueber M. Lung Preservation With Perfadex or Celsior in Clinical Transplantation: A Retrospective Single-Center Analysis of Outcomes. *Transplantation* 2015;99(9):1933-1939
- Gohrbandt B, Warnecke G, Fischer S, Simon AR, Gottlieb J, Niehaus A, Böthig D, Haverich A, Strueber M. Retrograde in situ versus antegrade pulmonary preservation in clinical lung transplantation: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(1):55-62
- Hadem J, Gottlieb J, Seifert D, Fegbeutel C, Sommer W, Greer M, Wiesner O, Kielstein JT, Schneider AS, Ius F, Fuge J, Kühn C, Tudorache I, Haverich A, Welte T, Warnecke G, Hoeper MM. Prolonged Mechanical Ventilation following Lung Transplantation - A Single-Center Study. *Am J Transplant* 2015;DOI: 10.1111/ajt.13632
- Hanke JS, ElSherbini A, Avsar M, Horke A, Schmitto JD. Left Ventricular Assist Device Implantation in a Patient With Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. *Artif Organs* 2015;39(12):1069-1071
- Hanke JS, ElSherbini A, Rojas SV, Avsar M, Schmitto JD. Left Ventricular Assist Device Implantation in a Patient With Severe Cardiac Failure and Unilateral Pulmonary Agenesis. *Artif Organs* 2016;40(3):322-324
- Hanke JS, Rojas SV, Avsar M, Bara C, Ismail I, Haverich A, Schmitto JD. HeartWare left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure. *Future Cardiol* 2016;12(1):17-26
- Hanke JS, Rojas SV, Avsar M, Haverich A, Schmitto JD. Minimally-invasive LVAD Implantation: State of the Art. *Curr Cardiol Rev* 2015;11(3):246-251
- Hanke JS, Rojas SV, Martens A, Schmitto JD. Minimally invasive left ventricular assist device implantation with outflow graft anastomosis to the innominate artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(4):e69-70
- Hanke JS, Rojas-Hernandez SV, Avsar M, Haverich A, Schmitto JD. Kunstherz als Langzeittherapie älterer Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz. *Z Herz- Thorax- Gefasschir* 2016;30(1):43-46

- Hanke JS, Schmitto JD. Leberfunktion bei LVAD-Implantation: MELD-Score als Prädiktor des Blutungsrisikos. *Z Herz- Thorax- Gefasschir* 2015;29(4):262-263
- Hanke Jasmin S, Avsar Murat, Haverich Axel, Schmitto Jan D. Heart-Failing Jehovah's Witness Patient Successfully Treated by Minimally Invasive LVAD Implantation without Any Blood Transfusions. *Thorac Cardio Surg Reports* 2015;04(01):021-024
- Harms A, Fuehner T, Warnecke G, Haverich A, Gottlieb J, Trummer A. Epithelial and Erythrocyte Microvesicles From Bronchoalveolar Lavage Fluid Are Elevated and Associated With Outcome in Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Transplantation* 2015;99(11):2394-2400
- Haverich A, Haller H. Organtransplantation in Deutschland: Kritische Betrachtung in Zeiten knapper Ressourcen. *Internist (Berl)* 2016;57(1):7-14
- Iablonskii P, Cebotari S, Tudorache I, Granados M, Morticelli L, Goecke T, Klein N, Korossis S, Hilfiker A, Haverich A. Tissue-engineered mitral valve: morphology and biomechanics dagger. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20(6):712-9; discussion 719
- Ius F, Koigeldiyev N, Roumieh M, Ismail I, Tudorache I, Shrestha M, Fleissner F, Haverich A, Cebotari S. Impact of sinuses of Valsalva on prosthesis durability in patients undergoing ascending aorta and aortic valve replacement with Carpentier-Edwards bioprosthesis: a propensity score-based study dagger. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;DOI: 10.1093/ejcts/ezv425
- Ius F, Sommer W, Kieneke D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Erdfelder C, Verboom M, Kielstein J, Tecklenburg A, Greer M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. IgM-Enriched Human Intravenous Immunoglobulin-Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti-HLA Antibodies After Lung Transplantation. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001027
- Ius F, Sommer W, Kieneke D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Greer M, Hallensleben M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Human Intravenous Immunoglobulins With Rituximab vs. Therapeutic Plasma Exchange With Rituximab for Pre-Emptive Treatment of Early Donors Specific Antibodies After Lung Transplantation: Preliminary Result. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(4, Supplement):S121
- Ius F, Sommer W, Tudorache I, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Molitoris U, Gras C, Juettner B, Puntigam J, Optenhoefel J, Greer M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Hoepfer MM, Haverich A, Kuehn C, Warnecke G. Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and midterm results. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(1):49-58
- Ius F, Sommer W, Tudorache I, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Puntigam J, Optenhoefel J, Greer M, Welte T, Wiesner O, Haverich A, Hoepfer M, Kuehn C, Warnecke G. Venovenous-arterial extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure with severe haemodynamic impairment: technique and early outcomes. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20(6):761-767
- Janssen H, Wagner CS, Demmer P, Callies S, Sölter G, Loghmani-khouzani H, Hu N, Schuett H, Tietge UJ, Warnecke G, Larmann J, Theilmeyer G. Acute perioperative-stress-induced increase of atherosclerotic plaque volume and vulnerability to rupture in apolipoprotein-E-deficient mice is amenable to statin treatment and IL-6 inhibition. *Dis Model Mech* 2015;8(9):1071-1080
- Jonigk D, Izykowski N, Rische J, Braubach P, Kühnel M, Warnecke G, Lippmann T, Kreipe H, Haverich A, Welte T, Gottlieb J, Laenger F. Molecular Profiling in Lung Biopsies of Human Pulmonary Allografts to Predict Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Am J Pathol* 2015;185(12):3178-3188
- Katsimpoulas M, Morticelli L, Michalopoulos E, Gontika I, Stavropoulos-Giokas C, Kostakis A, Haverich A, Korossis S. Investigation of the biomechanical integrity of decellularized rat abdominal aorta. *Transplant Proc* 2015;47(4):1228-1233
- Kayacelebi AA, Knöfel AK, Beckmann B, Hanff E, Warnecke G, Tsikas D. Measurement of unlabeled and stable isotope-labeled homoarginine, arginine and their metabolites in biological samples by GC-MS and GC-MS/MS. *Amino Acids* 2015;47(9):2023-2034
- Kempf H, Kropp C, Olmer R, Martin U, Zweigerdt R. Cardiac differentiation of human pluripotent stem cells in scalable suspension culture. *Nat Protoc* 2015;10(9):1345-1361
- Khalpey Z, Myers PO, McGurk S, Schmitto JD, Nauta F, Borstlap W, Wiegerinck E, Wu J, Cohn LH. Nineteen-Millimeter Bioprosthetic Aortic Valves Are Safe and Effective for Elderly Patients With Aortic Stenosis. *Ann Thorac Surg* 2016;101(2):650-657
- Khalpey Z, Riaz IB, Marsh KM, Ansari MZ, Bilal J, Cooper A, Paity S, Schmitto JD, Smith R, Friedman M, Slepian MJ, Poston R. Robotic Left Ventricular Assist Device Implantation Using Left Thoracotomy Approach in Patients with Previous Sternotomies. *ASAIO J* 2015;61(6):e44
- Klawitter S, Fuchs NV, Upton KR, Munoz-Lopez M, Shukla R, Wang J, Garcia-Canadas M, Lopez-Ruiz C, Gerhardt DJ, Sebe A, Grabundzija I, Merkert S, Gerdes P, Pulgarin JA, Bock A, Held U, Witthuhn A, Haase A, Sarkadi B, Löwer J, Wolvetang EJ, Martin U, Ivics Z, Izsvak Z, Garcia-Perez JL, Faulkner GJ, Schumann GG. Reprogramming triggers endogenous L1 and Alu retrotransposition in human induced pluripotent stem cells. *Nat Commun* 2016;7:10286
- Krüger M, Zinne N, Shin H, Zhang R, Biancosino C, Kropivnitskaja I, Länger F, Haverich A, Dettmer S. Minimal-invasive Thoraxchirurgie: Macht die moderne Computertomographie die Palpationskontrolle verzichtbar? *Chirurg* 2016;87(2):136-143
- Kugler C, Einhorn I, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Barg-Hock H, Bara C, Haller H, Haverich A. Postoperative weight gain during the first year after kidney, liver, heart, and lung transplant: a prospective study. *Progr Transplant* 2015;25(1):49-55
- Laborde F, Fischlein T, Hakim Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, Madonna F, Meuris B, Haverich A, Shrestha M. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective

- European multicentre study (the Cavalier Trial). *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(3):978-986
- Laborde F, Fischlein T, Hakim-Meibodi K, Misfeld M, Carrel T, Zembala M, Madonna F, Meuris B, Haverich A, Shrestha M, Cavalier Trial Investigators. Clinical and haemodynamic outcomes in 658 patients receiving the Perceval sutureless aortic valve: early results from a prospective European multicentre study (the Cavalier Trial) dagger. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(3):978-986
- Lachmann N, Brenning S, Hillje R, Schermeier H, Phaltane R, Dahlmann J, Gruh I, Heinz N, Schiedlmeier B, Baum C, Moritz T. Tightly regulated 'all-in-one' lentiviral vectors for protection of human hematopoietic cells from anticancer chemotherapy. *Gene Ther* 2015;22(11):883-892
- Lachmann N, Czarniecki K, Brenning S, Phaltane R, Heise M, Heinz N, Kempf H, Dilloo D, Kaever V, Schambach A, Heuser M, Moritz T. Deoxycytidine-kinase knockdown as a novel myeloprotective strategy in the context of fludarabine, cytarabine or cladribine therapy. *Leukemia* 2015;29(11):2266-2269
- Lam E, Ramke M, Warnecke G, Schrepfer S, Kopfnagel V, Dobner T, Heim A. Effective Apical Infection of Differentiated Human Bronchial Epithelial Cells and Induction of Proinflammatory Chemokines by the Highly Pneumotropic Human Adenovirus Type 14p1. *PLoS One* 2015;10(7):e0131201
- Lau S, Schrimpf C, Klingenberg M, Helfritz F, Aper T, Haverich A, Wilhelm M, Böer U. Evaluation of autologous tissue sources for the isolation of endothelial cells and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to pre-vascularize tissue-engineered vascular grafts. *BioNanoMaterials* 2015;16:309-321
- Lenzen H, Cieplik N, Elkharsawi AR, Negm AA, Avsar M, Bara CL, Gottlieb J, Manns MP, Lankisch TO. Gastrointestinal Endoscopy Is Safe in Patients Before and After Lung or Heart Transplantation. *Transplantation* 2015;99(7):1529-1534
- Lux M, Andree B, Horvath T, Nosko A, Manikowski D, Hilfiker-Kleiner D, Haverich A, Hilfiker A. In vitro maturation of large-scale cardiac patches based on a perfusable starter matrix by cyclic mechanical stimulation. *Acta Biomater* 2016;30:177-187
- Marsch G, Orszag P, Mashaqi B, Kuehn C, Haverich A. Antibiotic therapy following polymerase chain reaction diagnosis of infective endocarditis: a single centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20(5):589-593
- Martens A, Koigeldiyev N, Beckmann E, Fleissner F, Kaufeld T, Krueger H, Stanelle D, Puntigam J, Haverich A, Shrestha M. Do not leave the heart arrested. Non-cardioplegic continuous myocardial perfusion during complex aortic arch repair improves cardiac outcome dagger. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(1):141-148
- Mashaqi B, Ismail I, Siemieni TT, Ruemke S, Fleissner F, Zhang R, Wiegmann B, Filitz J, Gottlieb J, Haverich A. Local Anesthetics delivered through Pleural Drainages improve Pain and Lung Function after Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1558994
- Mazzitelli D, Fischlein T, Rankin JS, Choi YH, Stamm C, Pfeiffer S, Pirk J, Detter C, Kroll J, Beyersdorf F, Griffin CD, Shrestha M, Nöbauer C, Crooke PS, Schreiber C, Lange R. Geometric ring annuloplasty as an adjunct to aortic valve repair: clinical investigation of the HAART 300 device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(3):987-993
- Meuris B, Flameng WJ, Laborde F, Folliguet TA, Haverich A, Shrestha M. Five-year results of the pilot trial of a sutureless valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150(1):84-88
- Mohrmann C, Herold C, Pflaum M, Krämer R, Vogt PM, Allert S. Vitalität und Partikelgröße bei der autologen Fetttransplantation mit der WAL und der PAL Technik. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2015;47(4):246-252
- Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM, Vogel-Claussen J, Haverich A, Schäfer A, Bauersachs J. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol* 2015;DOI: 10.1007/s00392-015-0941-1
- Netuka I, Sood P, Pya Y, Zimpfer D, Krabatsch T, Garbade J, Rao V, Morshuis M, Marasco S, Beyersdorf F, Damme L, Schmitto JD. Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist System for Treating Advanced HF: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(23):2579-2589
- Orwat S, Diller GP, Kempny A, Radke R, Peters B, Kühne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy KO, Beerbaum P, Sarikouch S, Baumgartner H, German Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators. Myocardial deformation parameters predict outcome in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Heart* 2016;102(3):209-215
- 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
- Potthoff A, Schettler A, Attia D, Schlue J, Schmitto JD, Fegbeutel C, Strüber M, Haverich A, Manns MP, Wedemeyer H, Gebel M, Schneider A. Liver stiffness measurements and short-term survival after left ventricular assist device implantation: A pilot study. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(12):1586-1594
- Ramanan S, Doll N, Boethig D, Tafer N, Horke A, Roques X, Hemmer WB, Roubertie F. Pulmonary-Valve Replacement in Adults: Results With the Medtronic Freestyle Valve. *Ann Thorac Surg* 2015;100(3):1047-1053
- Ramm R, Hartmann T, Tudorache I, Haverich A, Hilfiker A. No evidence for alphaGal epitope transfer from media containing FCS onto human endothelial cells in culture. *Xenotransplantation* 2015;22(5):345-355
- Renne J, Lauerermann P, Hinrichs JB, Schonfeld C, Sorrentino S, Gutberlet M, Jakob P, Haverich A, Warnecke G, Welte T, Wacker FK, Gottlieb J, Vogel-Claussen J. Chronic Lung Allograft Dysfunction: Oxygen-enhanced T1-Mapping MR Imaging of the Lung. *Radiology* 2015;276(1):266-273

- Roberts N, Morticelli L, Jin Z, Ingham E, Korossis S. Regional biomechanical and histological characterization of the mitral valve apparatus: Implications for mitral repair strategies. *J Biomech* 2015;DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.12.042
- Rojas SV, Avsar M, Hanke JS, Khalpey Z, Maltais S, Haverich A, Schmitto JD. Minimally invasive ventricular assist device surgery. *Artif Organs* 2015;39(6):473-479
- Rojas SV, Avsar M, Uribarri A, Hanke JS, Haverich A, Schmitto JD. A new era of ventricular assist device surgery: less invasive procedures. *Minerva Chir* 2015;70(1):63-68
- Rojas SV, Martens A, Zweigerdt R, Baraki H, Rathert C, Schecker N, Rojas-Hernandez S, Schwanke K, Martin U, Haverich A, Kutschka I. Transplantation Effectiveness of Induced Pluripotent Stem Cells Is Improved by a Fibrinogen Biomatrix in an Experimental Model of Ischemic Heart Failure. *Tissue Eng Part A* 2015;21(13-14):1991-2000
- Salmoukas C, Kundu S, Soergel P, Hillemanns P, von Kaisenberg C, Staboulidou I. Background Knowledge and Attitude of Pregnant Women towards Ultrasound Screening at 20-23 Weeks Gestation. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2016;220(1):16-20
- Sandica E, Boethig D, Blanz U, Goerg R, Haas NA, Laser KT, Kececioglu D, Bertram H, Sarikouch S, Westhoff-Bleck M, Beerbaum P, Horke A. Bovine Jugular Veins versus Homografts in the Pulmonary Position: An Analysis across Two Centers and 711 Patients- Conventional Comparisons and Time Status Graphs as a New Approach. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64(1):25-35
- Sarikouch S, Tudorache I, Cebotari S, Horke A, Haverich A. Technik Aortenklappenersatz: Therapieoption für junge Patienten. *Dtsch Arztebl* 2015;113(35-36):A-1426
- Schaper M, Berndt M, Schrimpf C, Wilhelmi M, Elff M, Haverich A, Wilhelmi M. Faxumfrage zum Informationsbedarf niedersächsischer Hausärzte zum Thema „Medizinische Implantate“. *Zentralbl Chir* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1545826
- Schmidt F, Jack T, Sasse M, Kaussen T, Bertram H, Horke A, Seidemann K, Beerbaum P, Koeditz H. „Awake Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation“ in Pediatric Cardiogenic Shock: A Single-Center Experience. *Pediatr Cardiol* 2015;36(8):1647-1656
- Schmitto JD, Hanke JS, Rojas S, Avsar M, Malehsa D, Bara C, Strueber M, Haverich A. Circulatory support exceeding five years with a continuous-flow left ventricular assist device for advanced heart failure patients. *J Cardiothorac Surg* 2015;10:107
- Schmitto JD, Hanke JS, Rojas SV, Avsar M, Haverich A. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III). *J Heart Lung Transplant* 2015;34(6):858-860
- Schrimpf C, Gillmann HJ, Sahlmann B, Meinders A, Larmann J, Wilhelmi M, Aper T, Rustum S, Lichtinghagen R, Theilmeier G, Teebken OE. Renal function interferes with copeptin in prediction of major adverse cardiac events in patients undergoing vascular surgery. *PLoS One* 2015;10(4):e0123093
- Schweiger M, Vanderpluym C, Jeewa A, Canter CE, Jansz P, Parrino PE, Miera O, Schmitto J, Mehegan M, Adachi I, Hübler M, Zimpfer D. Outpatient management of intra-corporeal left ventricular assist device system in children: a multi-center experience. *Am J Transplant* 2015;15(2):453-460
- Shrestha M. Re: Distal aortic reintervention after surgery for acute DeBakey type I or II aortic dissection: open versus endovascular repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48(2):264-265
- Shrestha M, Bachet J, Bavaria J, Carrel TP, De Paulis R, Di Bartolomeo R, Etz CD, Grabenwoger M, Grimm M, Haverich A, Jakob H, Martens A, Mestres CA, Pacini D, Resch T, Schepens M, Urbanski PP, Czerny M. Current status and recommendations for use of the frozen elephant trunk technique: a position paper by the Vascular Domain of EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47(5):759-769
- Shrestha M, Beckmann E, Krueger H, Fleissner F, Kaufeld T, Koigeldiyev N, Umminger J, Ius F, Haverich A, Martens A. The elephant trunk is freezing: The Hannover experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(5):1286-1293
- Shrestha M, Fischlein T, Meuris B, Flameng W, Carrel T, Madonna F, Misfeld M, Folliguet T, Haverich A, Laborde F. European multi-centre experience with the sutureless Perceval valve: clinical and haemodynamic outcomes up to 5 years in over 700 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49(1):234-241
- Shrestha M, Krueger H, Umminger J, Koigeldiyev N, Beckmann E, Haverich A, Martens A. Minimally invasive valve sparing aortic root replacement (David procedure) is safe. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4(2):148-153
- Shrestha ML, Junge A, Haverich A, Martens A. David procedure through an upper partial sternotomy. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4(2):212-213
- Sommer W, Ius F, Salman J, Avsar M, Tudorache I, Kühn C, Wiegmann B, Marsch G, Kaufeld T, Zinne N, Fuehner T, Greer M, Gottlieb J, Boethig D, Haverich A, Welte T, Warnecke G. Survival and spirometry outcomes after lung transplantation from donors aged 70 years and older. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(10):1325-1333
- Sommer W, Knöfel AK, Madrahimov N, Avsar M, Jonigk D, Salman J, Dreckmann K, Jansson K, Salguero G, Maus UA, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Allogeneic CD4+CD25high T cells regulate obliterative bronchiolitis of heterotopic bronchus allografts in both porcine and humanized mouse models. *Transplantation* 2015;99(3):482-491
- Sommer W, Marsch G, Kaufeld T, Rontgen P, Beutel G, Tongers J, Warnecke G, Tudorache I, Schieffer B, Haverich A, Kühn C. Cardiac Awake Extracorporeal Life Support-Bridge to Decision? *Artif Organs* 2015;39(5):400-408
- Steffen V, Marsch G, Burgwitz K, Kuehn C, Teebken OE. Resistance to infection of long-term cryopreserved human aortic valve allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.11.029

- Strunk AK, Ciesek S, Schmidt JJ, Kühn C, Hoepfer MM, Welte T, Kielstein JT. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ethambutol and rifampicin in a tuberculosis patient with acute respiratory distress syndrome undergoing extended daily dialysis and ECMO treatment. *Int J Infect Dis* 2016;42:1-3
- Suhling H, Knuth C, Haverich A, Lingner H, Welte T, Gottlieb J. Employment after lung transplantation-a single-center cross-sectional study. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(13):213-219
- Taniguchi Y, Kurth T, Medeiros DM, Tazaki A, Ramm R, Epperlein HH. Mesodermal origin of median fin mesenchyme and tail muscle in amphibian larvae. *Sci Rep* 2015;5:11428
- Theodoridis K, Tudorache I, Calistru A, Cebotari S, Meyer T, Sarikouch S, Bara C, Brehm R, Haverich A, Hilfiker A. Successful matrix guided tissue regeneration of decellularized pulmonary heart valve allografts in elderly sheep. *Biomaterials* 2015;52:221-228
- Tillmanns J, Hoffmann D, Habbaba Y, Schmitto JD, Sedding D, Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J. Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2015;87:194-203
- Tudorache I, Theodoridis K, Baraki H, Sarikouch S, Bara C, Meyer T, Höffler K, Hartung D, Hilfiker A, Haverich A, Cebotari S. Decellularized aortic allografts versus pulmonary autografts for aortic valve replacement in the growing sheep model: haemodynamic and morphological results at 20 months after implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;DOI: 10.1093/ejcts/ezv362
- Uribarri A, Rojas SV, Avsar M, Hanke JS, Napp LC, Berliner D, Bavendiek U, Bauersachs J, Bara C, Sanchez PL, Haverich A, Schmitto JD. First series of mechanical circulatory support in non-compaction cardiomyopathy: Is LVAD implantation a safe alternative? *Int J Cardiol* 2015;197:128-132
- Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, Beerbaum P, Bucciarelli-Ducci C, Bonello B, Sieverding L, Schwitler J, Helbing WA. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: an expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *Cardiol Young* 2015;25(5):819-838
- Valsangiacomo Buechel ER, Grosse-Wortmann L, Fratz S, Eichhorn J, Sarikouch S, Greil GF, Beerbaum P, Bucciarelli-Ducci C, Bonello B, Sieverding L, Schwitler J, Helbing WA, EACVI, Galderisi M, Miller O, Sicari R, Rosa J, Thaulow E, Edvardsen T, Brockmeier K, Qureshi S, Stein J. Indications for cardiovascular magnetic resonance in children with congenital and acquired heart disease: an expert consensus paper of the Imaging Working Group of the AEPC and the Cardiovascular Magnetic Resonance Section of the EACVI. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16(3):281-297
- Verleden SE, Todd JL, Sato M, Palmer SM, Martinu T, Pavlisko EN, Vos R, Neyrinck A, Van Raemdonck D, Saito T, Oishi H, Keshavjee S, Greer M, Warnecke G, Gottlieb J, Haverich A. Impact of CLAD Phenotype on Survival After Lung Retransplantation: A Multicenter Study. *Am J Transplant* 2015;15(8):2223-2230
- Villa E, Messina A, Laborde F, Shrestha M, Troise G, Zannis K, Haverich A, Elfarra M, Folliguet T. Challenge for perceval: aortic valve replacement with small sutureless valves-a multicenter study. *Ann Thorac Surg* 2015;99(4):1248-1254
- Wang S, Oldenhof H, Goecke T, Ramm R, Harder M, Haverich A, Hilfiker A, Wolkers WF. Sucrose Diffusion in Decellularized Heart Valves for Freeze-Drying. *Tissue Eng Part C Methods* 2015;21(9):922-931
- Wiegmann B, Korossis S, Burgwitz K, Hurschler C, Fischer S, Haverich A, Kuehn C. In Vitro Comparison of Biological and Synthetic Materials for Skeletal Chest Wall Reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2015;99(3):991-998
- Witt L, Glage S, Lichtinghagen R, Pape L, Boethig D, Dennhardt N, Heiderich S, Leffler A, Sumpelmann R. Impact of high doses of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Paediatr Anaesth* 2016;26(3):259-265
- Zhang R, Bures M, Höffler HK, Jonigk D, Haverich A, Krüger M. In Vitro Lung Model Assessing the Efficacy of Surgical Sealants in Treating Alveolar Air Leaks. *J Invest Surg* 2015;28(6):323-327
- Zwadlo C, Schmidtman E, Szarozky M, Kattih B, Froese N, Hinz H, Schmitto JD, Widder J, Batkai S, Bähre H, Kaever V, Thum T, Bauersachs J, Heineke J. Antiandrogenic therapy with finasteride attenuates cardiac hypertrophy and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2015;131(12):1071-1081
- Zweigerdt R, Andree B. Directing cardiomyogenic differentiation and transdifferentiation by ectopic gene expression - direct reversion or reprogramming detour? *Curr Gene Ther* 2016;16(1):14-20

## Übersichtsarbeiten

Di Eusano M, Phan K, Bouchard D, Carrel TP, Dapunt OE, Di Bartolomeo R, Eichstaedt HC, Fischlein T, Folliguet T, Gersak B, Glauber M, Haverich A, Misfeld M, Oberwalder PJ, Santarpino G, Shrestha ML, Solinas M, Vola M, Alamanni F, Albertini A, Bhatnagar G, Carrier M, Clark S, Collart F, Kappert U, Kocher A, Meuris B, Mignosa C, Ouda A, Pelletier M, Rahmanian PB, Reineke D, Teoh K, Troise G, Villa E, Wahlers T, Yan TD. Sutureless Aortic Valve Replacement International Registry (SU-AVR-IR): design and rationale from the International Valvular Surgery Study Group (IVSSG). *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4(2):131-139

Goecke T, Tudorache I, Hilfiker A, Haverich A, Cebotari S. Präfabrikation von Herzklappen. *Chirurg* 2015;86(3):251-253

Hilfiker-Kleiner D, Westhoff-Bleck M, Gunter HH, von Kaisenberg CS, Bohnhorst B, Hoeltje M, Kuehn C. A management algorithm for acute heart failure in pregnancy. The Hannover experience. *Eur Heart J* 2015;36(13):769-770

Kempf H, Andree B, Zweigerdt R. Large-scale production of human pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;96:18-30

Martin U. New muscle for old hearts: engineering tissue from pluripotent stem cells. *Hum Gene Ther* 2015;26(5):305-311

Martin U. Pluripotent stem cells for disease modeling and drug screening: new perspectives for treatment of cystic fibrosis? *Mol Cell Pediatr* 2015;2(1):15

Phan K, Tsai YC, Niranjani N, Bouchard D, Carrel TP, Dupont OE, Eichstaedt HC, Fischlein T, Gersak B, Glauber M, Haverich A, Misfeld M, Oberwalder PJ, Santarpino G, Shrestha ML, Solinas M, Vola M, Yan TD, Di Eusanio M. Sutureless aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4(2):100-111

### Buchbeiträge, Monografien

Bertram H, Hofbeck M, Horke A. Pulmonalatriesie mit intaktem Ventrikelseptum. In: Reinhardt D, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin[Hrsg.]: Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin. München [u.a.]: Urban & Fischer, Aktualisierungslfg. 2015. S. M18, 1-9

Bertram H, Hofbeck M, Horke A. Pulmonalatriesie mit intaktem Ventrikelseptum. In: Weil J[Hrsg.]: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Kardiologie. 2. Aufl.München: Urban & Fischer in Elsevier, 2016. S. 149-158

Loos A. Biocompatibility testing and marketing authorization of degradable magnesium implants. In: Narayanan TSNS, Park IS, Lee MH[Hrsg.]: Biological Interactions, Mechanical Properties and Testing. Amsterdam [u.a.]: Woodhead Publ., 2015. S. 331-353 (Surface Modification of Magnesium and its Alloys for Biomedical Applications; Vol. 1)

### Abstracts

2015 wurden 196 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Bakar, Mine (Dr. rer. nat. M.Sc.): Modulation of electrophysiological properties of stem cellderived bioartificial cardiac tissue by optogenetic stimulation.

Bobylev, Dmitry (Dr. med.): Chirurgische Koronarrevaskularisation im akuten Myokardinfarkt.

Bruker, Claudio Raffael (Dr. med.): Langzeitergebnisse von im RVOT - implantierten Conduits und Prothesen bei erworbenen und angeborenen Herzfehlern.

Calistru, Alexandru Florin (Dr. med.): Orthotoper Aortenklappenersatz mittels Tissue-Engineerten Grafts.

Kempf, Henning (Dr. rer. nat. M.Sc.): Improving cardiomyogenic differentiation of human pluripotent stem cells by small molecules.

Kokemohr, Pia (Dr. med.): Prognose und Verlauf nach isolierten Trikuspidalklappenoperationen: retrospektive Untersuchungen von Patienten mit einer isolierten Trikuspidalklappenoperation über einen Zeitraum von 14 Jahren (1996-2010).

Ostermann, Aaltje Karoline (Dr. med.): Langzeitergebnisse der operativen Therapie der simplen Aortenisthmusstenose in der Medizinischen Hochschule Hannover von 1968 - 2012.

Reitz, Michael (Dr. med.): Risikofaktoranalyse für postoperative Komplikationen nach total-arterieller Koronarrevaskularisation unter Verwendung von Arteria radialis-T-Grafts unter spezieller Berücksichtigung der chirurgischen Erfahrung des Operateurs.

Roumieh, Mazen (Dr. med.): Vergleich zwischen biologischer und mechanischer Aortenklappenprothese bei Patienten im mittleren Lebensalter mittels Propensity Score Analysis Langzeitergebnisse.

Spengler, Claas (Dr. med.): Untersuchungen zur zellulären Rebesiedelung und Zytotoxizität mit CCN1 beschichteter und Polyhexanid desinfizierter equiner Gefäßgrafts im ovinen Tiermodell.

Wildner, Tim (Dr. med.): Myokardialer und endothelialer Mikorchimärismus nach geschlechtsdifferenter Herztransplantation: eine Analyse der Korrelation zum Grad der Abstoßungsreaktion.

### Master

Mrugalla, Anna (M.Sc.): Differenzierung von humanen adipogenen mesenchymalen Stammzellen für das vaskuläre Tissue Engineering.

### Stipendien

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".

Ríos Camacho, Julio César: Development of biocompatible matrices for stem cell-derived bioartificial cardiac tissue for reconstructive therapy.

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.

Kosanke, Maike (M.Sc.): Emergence and accumulation of mitochondrial mutations in human pluripotent stem cells from aged donors: relevance for function of iPSC-derived cardiomyocytes.

Malysheva, Svitlana (M.Sc.): Trophoblast-based induction of peripheral immunological tolerance towards pluripotent stem cells derivatives.

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.

Schubert, Madline (M.Sc.): Generation of disease-specific iPSCs and development of transgenic reporter lines for cystic fibrosis disease modelling and drug screening.

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.

Braniste, Tudor (B.Eng.): Stipendium DAAD, 02/2015 bis 06/2015 GaN based nanostructures for biomedical applications.

Samper Martinez, Esther (M.Sc.): EU Marie-Curie-Program "TE-CAS", 10/2013 bis 09/2016 Development of vascularized TE

myocardial patch.

Moscalenco, Daniel (physician): Stipendium DAAD, 10/2015 bis 07/2016 Introduction into cardiovascular Tissue Engineering.

Morticelli, Lucrezia (Dr.): Entwicklung von Tissue-Engineering-Lösungsansätzen für Mitralklappen Rekonstruktion und die Bewertung dezellularisierter Rattenbauchschlagadern im Nage-tiermodell.

Pflaum, Michael (Dr. rer. nat.): Entwicklung einer Biohybridlunge.

Schmeckebeier, Sabrina (Dr. rer. nat.): Endothelial Zellaussaat Strategien für eine Biohybridlunge.

Dipresa, Daniele (Dr.): Verbesserung der Blutkompatibilität von künstlichen Gasaustauschmembranen mittels Nanostrukturierung und Entwicklung eines Computerprogrammes zur Beurteilung verschiedener ECMO Kanülierungstechniken in verschiedenen klinischen Szenarien.

Andriopoulou, Sofia (MSc): Entwicklung von Methoden zur Zell-Besiedlung von tissue-engineerten Mitralklappen.

Kalozoumis, Panagiotis (MSc): Fluid-Feststoff-Interaktion Modellierung des linken Herzens.

Granados, Marisa (MSc): Entwicklung eines Tissue-Engineering Annuloplastierings für die Mitralklappen Rekonstruktion.

Zia, Sonia (MSc): Entwicklung eines hybriden venösen Blutgefäßes mit erhöhter Antibiotikaresistenz.

De, Adim (MSc): Entwicklung von Methoden zu Endothelialisierung von Gefäßstents.

Kanchan, Chauhan (MSc): Beurteilung der Effekte von oxidativem Stress auf die Endothelzellfunktion.

Kouvaka, Artemis (MSc): Semi-automatische Methode für die Qualitätskontrolle von Tissue Engineering Konstrukten und Gerüsten.

### Wissenschaftspreise

Schrimpff, Claudia (Dr. med.): Best oral presentation prize Spring meeting Vascular biology, Materials & Engineering European Society for Vascular Surgery Titel: Pericytes upregulate vasoprotective genes under shear stress.

Aper, Thomas (Dr. med.): Gefäßchirurgischer Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie 2015 Thema/Titel: A novel moulding technique for the engineering of a new generation of customized autologous bioartificial vascular grafts.

Kempf, Henning (Dr. med.): Postdoc in the RG Zweigerdt, received his PhD and was awarded the HBRS price at MHH for the best PhD thesis; also received his first independent fellow ship i.e. the "Add-on fellowship for interdisciplinary science of the Joachim Herz Stiftung" worth 12.000 Euro for the period 12/2015 - 11/2017. Titel: "Computational modelling of early differentiation patterning in human pluripotent stem cells to understand the regulatory role of the bulk cell density".

Massai, Diana: Postdoc in the RG Zweigerdt, was awarded the MARIE SKŁODOWSKA-CURIE grant (€ 159.460,-; 10/2015 - 09/2017) from the EU / Horizon 2020 program to work on her career development. Title: "Novel bioreactor platform for reproducible, scalable expansion and cardiac differentiation of hiPSC in suspension culture".

### Auszeichnungen

Merkert, Sylvia (Dr. rer. nat.): HiLF Projekt „Targeted deletion of chromosomal segments using designer nucleases for HLA engineering of human pluripotent stem cells“.

Schmitto, Jan D. (PD Dr.): Attai Lecture, Einstein College of Medicine, Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA Thema/Titel: Attai Lecture: the Future of LVAD Therapy: The European Experience with HM III and MVAD - Minimally Invasive Approaches.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.): Präsidenschaft, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (2010-2011); (Vizepräsident und Präsident, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (2005-2007, 2007-2009); Mitglied der Senatskommission „Klinische Forschung“, Deutsche Forschungsgemeinschaft (seit 1999), Mitglied der Kommission für Stammzellforschung, Deutsche 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, NIFE: Vorstandsmitglied und Leitung Tissue Engineering, DZL: Vorstandsmitglied Mitgliedschaften nationale und internationale Fachgesellschaften: Leopoldina, Alumni - MHH, Bund der Chirurgen, VDE der DGBMT, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung e. V., Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Herzstiftung, DIVI - Deutsche Gesellschaft für Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Deutsche Lungenstiftung, Deutsche Transplantgesellschaft, Gesellschaft für Biomedizinische Forschung, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, European Society of Cardiology, American Association of Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons, International Society for Heart and Lung Transplantation. Editorial Board Member: Langenbeck's Archives of Surgery; Reviewer für: Der Chirurg, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, European Heart Journal, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Annals of Thoracic Surgery, The Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Circulation, Journal of Endovascular Therapy, Transplant International, Transplantation, Clinical Research in Cardiology.

Gruh, Ina (Dr. rer. nat.): Gutachtertätigkeit für: DFG, Acta Biomaterialia, Biomaterials, Journal of Molecular and Cellular Cardiology REBIRTH Steering Committee, PhD-Programm-Kommission Regenerative Sciences.

Sarikouch, Samir (PD Dr. med.): Mitglied im Kompetenznetz für Angeborene Herzfehler, gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung - Gutachter für wissenschaftliche Projekte des Wellcome Trust - United Kingdom. - Gutachter für wissenschaftliche Projekte der Universität Padua, Italien - Gutachter für wissenschaftliche Projekte der Katholischen Universität Leuven, Belgien - Gutachter für die Europäische Kommission für den Call Personalising Health and Care - HORIZON 2020-PHC-2015 „Development of new diagnostic tools and technologies: in vivo medical imaging technologies“ - und für den Call PHC 18 - 2015 “Establishing effectiveness of health care interventions in the paediatric population”. Reviewer: - Circulation: Cardiovascular Imaging - JACC: Cardiovascular Imaging - Heart - Cardiology in the Young - Journal of Heart Valve Disease - Journal of Magnetic Resonance Imaging - International Journal of Cardiovascular Imaging - European Radiology - Saudi Medical Journal - Wiener Klinische Wochenschrift - Wellcome Trust - United Kingdom.

Loos, Anneke (Dr. rer. nat.): DIN-Expertin in den ISO Arbeitsgruppen TC150 „Implants of Surgery“ SC7 (Tissue engineered medicinal products) und SC2 WG7 (Cardiovascular absorbable implants) sowie in TC194 „Biological Evaluation of Medical Devices“ WG 5 (Cytotoxicity), WG 8 (Irritation/ Sensitization) und WG17 (Nanomaterials). Auf nationaler Ebene erfolgt die Mitarbeit in dem DIN Arbeitsausschuss NA 027-02-21 AA „Medizinische Produkte auf Basis des Tissue Engineering“ (hier speziell in dem DIN AK Arbeitskreis Bioreaktoren und Zellkulturinkubatoren für das Tissue Engineering sowie in dem DIN AK Testsysteme) sowie in dem Arbeitsausschuss NA 027-02-12 AA „Biologische Beurteilung von Medizinprodukten“.

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.): 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”.

Kugler, Christiane (Prof. Dr. rer. biol. hum.): - Leitung Fachweiterbildung Transplantationspflege der European Academy for Transplantation in Nursing (EUCAT) - Editorial Board Progress in Transplantation.

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“ (JUSCRT), Präsident des GSCN. Reviewer: Association Francaise contre les Myopathies, A-Star Singapore, Baden-Württemberg Stiftung gGmbH, BSF (USA-Israel Binational Science Foundation), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutsche Herzstiftung, Deutsch-Israelische Stiftung für wissenschaftliche Forschung und Entwicklung (GIF), Europäische Kommission, Europäischer Forschungsrat (ERC), FWF Österreich, Israel Science Foundation, Hessisches Forschungsförderungsprogramm LOEWE, Medical Research Council (MRC), Schweizerische Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF), Langenbeck’s Archives Surgery, American Journal of Physiology, Biotechniques, Cell Research, BMC Developmental Biology, Circulation, Cellular Reprogramming, Developmental Dynamics, Development, Genes and Evolution, Differentiation, European Heart Journal, Human Immunology, Human Molecular Genetics, Journal of Cellular and Molecular Cardiology, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Endocrinology, Journal of General Virology, Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Molecular Reproduction and Development, Molecular Therapy, Nature Biotechnology, Nature Communications, Naturwissenschaften, Stem Cell Research, Stem Cells, Stem Cells and Development, PNAS, Thoracic and Cardiovascular Surgery, Thoracic and Cardiovascular Surgeon, Tissue Engineering. Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Stammzellforschung, International Stem Cell Society, The New York Academy of Sciences, Mitglied des Kollegiums der Europäischen Akademie zur Erforschung von Folgen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen Bad Neuenahr-Ahrweiler, Ehrenmitglied der Italienischen Gesellschaft für Stammzellforschung (SCR Italy).

Schrimpf, Claudia (Dr. med.): Reviewer Tätigkeit: PLoS One, VASA, Journal of Tissue engineering and regenerative medicine, Journal of Physiology and Biochemistry, Nationale Vertreterin Deutschlands der Gesellschaft für European Vascular Surgeons in training (ESVT); Teilnehmerin in der AG-Forschung des Jungen Forums der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie.

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. der Universität Rostock; Mitglied der Projektsteuerungsgruppe des Deutschen Instituts für Gesundheitsforschung in der Gefäßmedizin; Mitglied der Sektion Chirurgische Forschung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie; Mitglied der Forschungskommission der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie; Mitglied des Ausschusses Biomaterialien und Implantate der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik; Reviewer und Gutachter 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*.

Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.): Reviewer und Gutachter *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*.

Böer, Ulrike (Dr. rer. nat.): Beschreibung der Tätigkeit: *International Journal of Artificial Organs*; *Acta Biomaterialia*; *Tissue Engineering Part C*; *JSM Regenerative Medicine and Bioengineering*.

Schrimp Claudia (Dr. med.): Beschreibung der Tätigkeit: Reviewer Tätigkeit: *PLoS One*, *VASA*, *Journal of Tissue engineering and regenerative medicine*, *Journal of Physiology and Biochemistry*, Nationale Vertreterin Deutschlands der Gesellschaft für European Vascular Surgeons in training (ESVT) Teilnehmerin in der AG-Forschung des Jungen Forums der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie.

Aper, Thomas (Dr. med.): Reviewer *Tissue Engineering*.

Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.): Reviewer und Gutachter *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*.

Hilfiker, Andres (Dr. phil.): Reviewer: *Acta Biomaterialia*, *Basic Research in Cardiology*, *Biomaterials*, *Cardiovascular Research*, *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, *PLOSone*, *Tissue Engineering*.

Korossis, Sotirios (Dr.): Keynote-Vorträge in 10th Anniversary of the Hellenic Cord Blood Bank (June 2015); Konferenzorganisation - 3rd Annual TECAS-ITN Work-in-Progress Conference (Aachen, Dezember 2015); International Conference in Biomedical Technology (ICBT) 2015. Einladung Symposium: Cardiovascular Biomechanics in Health and Disease (Hannover, Oktober 2015).; TERMIS World Congress 2015. Einladung Symposium: Vascular Tissue Engineering (Boston, September 2015).; Guest Editor *Journal of Biomechanics*. Special Issue: Cardiovascular Mechanics in Health and Disease Editorial Board - *Scientifica* Editorial Board - *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering* Editorial Board - *Journal of Synthetic Biology* Editorial Board - *Dataset Papers in Biology*; Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC; Großbritannien) Peer Review College Member; Förderanträge Beurteilung - EPSRC Standard and Fellowship Grant Schemes. Anzahl der Förderanträge bewertet: 3. Förderanträge Beurteilung - Medical Research Council (Großbritannien): Standard Grant Scheme. Anzahl der Förderanträge bewertet: 2 Forschungsartikel Beurteilung - Medical Engineering and Physics. Bewertet Artikel: 1 Forschungsartikel Beurteilung - *Journal of Biomechanics*. Bewertet Artikel: 2 Forschungsartikel Beurteilung - *Acta Biomaterialia*. Bewertet Artikel: 2.

Schilling, Tobias (Dr. med.): Gastprofessur an der Universität für Medizin und Pharmazie „Nicolae Testemitanu“ der Republik Moldau.

Schmitto, Jan (PD Dr. med.): Editorial Board Mitglied des *World Journal of Transplantation* Editorial Board Mitglied des *Journal of Cardiovascular Diseases*.

Teebken, Omke (Prof. Dr. med.): Herausgeber: *VASA - European Journal of Vascular Medicine*, Editorial Board: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*; *Gefäßchirurgie*, *International Journal of Vascular Medicine*; 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*; Mitgliedschaften in: Berufsverband der Deutschen Chirurgen, 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, Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin.

Wiegmann, Bettina (Dr. med.): *ASAIO Journal*, Editorial Board Mitglied, Section Editor für den Bereich „Biohybrid“; Reviewer *ASAIO Journal*; Reviewer *Artificial Organs*; Reviewer *EACTS Journal*; Mitglied im Wahlausschuss des IFB-Tx.

Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.): Member of “German Stem Cell Network” (GSCN), 2013- present; Member of “Deutscher Hochschulverband”, 2012- present; Advisory Board Member of the “Hamburg Center for Experimental Therapy Research” (HEXT); 2010-2013; Member of “International Society for Stem Cell Research” (ISSCR), 2004- present; Reviewer activity: Agency for Science, Technology and Research, A\*Star, Singapore; Austrian Academic Fund; Biotechnology and Biological Sciences Research Council, BBSRC, UK; Canadian Institutes of Health Research (CIHR); Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); Israel Science Foundation; National Medical Research Council, Ministry of Health, Singapore; UK Wellcome Trust; Stem Cells; Stem Cell Research; *Stem Cell Reports*; *Nature Biotechnology*; *Regenerative Medicine*; *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*; *Expert Opinion on Drug Safety*; *Trends in cardiovascular medicine*.

Martens, Andreas (Dr. med.): Reviewer: *Plos One*, *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*.

### Patente

Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.); Haverich, Axel (Prof. Dr. med. Dr. h.c.); Aper, Thomas (Dr. med.): *In vitro* Generierung ein- oder

mehrschichtig aufgebauter, primär Zell-freier und durch Applikation von Zentrifugal- und/ oder planaren Druckkräften verdichteten Fibrinmatrizes jeglicher Konfiguration zur autologen in vivo Geweberegeneration.

## 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, Mausmodell zur Gallengangatresie, Kinderonkologie

## Forschungsprofil

Die Klinik für Kinderchirurgie der MHH ist in der experimentellen und klinischen Forschung ausgewiesen. 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 Ursachenforschung der speziellen Krankheitsbilder des Frühgeborenen, wie die Nekrotisierende Enterokolitis (NEC). Ein besonders prominent ausgewiesener Forschungsschwerpunkt der MHH-Kinderchirurgie ist die Ätiologie, Prävention und Therapie der Erkrankungen der Gallenwege beim Neugeborenen. Auch hier richtet sich der Fokus auf die immunologischen Pathomechanismen der Gallengangatresie. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt betrifft den Bereich Kinderonkologie, in dem gemeinsam mit der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie geforscht wird.

### 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. Nach Studien am Mausmodell stehen jetzt humane Makrophagen zur Verfügung.
3. Weiterentwicklung minimal invasiver Technologien für Neugeborene und Kleinkinder an Tier- und Trockenmodellen.
4. Im Rahmen eines kooperativen Forschungsprogramms mit der Kinderonkologie der MHH wird zum Thema „Congenitale Neutropenie und AML“ geforscht.

#### Klinische Forschung

1. Optimierung von Diagnostik und Therapie von Patienten mit Gallengangatresie, sowie deren Nachbeobachtung, einschl. Transition.
2. Aufbau einer Internetgestützten 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)
3. Versorgungsforschung zur chirurgischen Versorgung von Neugeborenen und Kindern in Deutschland gemeinsam mit der Techniker Krankenkasse und der Leibnitz Universität.
4. Organisationsmaßnahmen im Operationssaal im Hinblick auf die die Performance von Chirurgen.
5. Genetische Untersuchungen von Kindern mit Speiseröhren- und Analfehlbildungen und deren Familien im Rahmen eines multizentrischen Forschungsverbundes (CURE-Net)
6. Interdisziplinäre Entwicklung von Stabilisatoren für komplexe Brustwanddeformitäten und instabile Rippenverletzungen.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Congenitale Neutropenie und AML - die Bedeutung von ATF6 und Calreticulin für die regulativen Funktionen im Rahmen der Unfolded Protein Response (UPR)**

Es erscheint sicherlich zunächst sehr ungewöhnlich, die folgende Darstellung unseres Forschungsprojekts mit dem Hinweis auf Virchows Publikationen aus den Jahren 1845 und 1856 einzuleiten, in denen er bereits die sogenannten „Erkrankungen des weißen Blutes“ als Leukämie beschrieb. Aber nicht nur die originale Benennung der zur Diskussion stehenden Erkrankung, sondern auch Virchows Betrachtung der Erkrankung im Sinne eines physiologischen Verständnisses der onkologischen Pathologie bilden den allgemeinen Hintergrund der Betrachtung der sogenannte „core-pathways“ an einer klinisch-chirurgischen Institution.

Unter diesem Gesichtspunkt bilden Gemeinsamkeiten von akuter myeloischer Leukämie (AML) und schwerer kongenitaler Neutropenie (CN) die Grundlage unserer Problemstellung, denn die 1956 von Rolf Kostmann beschriebene Erkrankung könnte im Hinblick auf core-pathways Analogien zur AML aufweisen: etwa 21% der mit G-CSF therapierten CN Patienten entwickeln im Zeitraum von 10 Jahren eine AML. Welche molekular-physiologischen Mechanismen haben beide Erkrankungen gemeinsam, und sind diese Gemeinsamkeiten für den Übergang von der CN zur AML relevant?

#### **Unfolded Protein Response (UPR)**

Abgesehen von zahlreichen genetischen Veränderungen (Mutationen) interessieren uns hier gemeinsame, stressinduzierte Reaktionen des endoplasmatischen Retikulums (ER) - die Mechanismen der UPR: Störungen der normalen Zelldifferenzierung, wie sie für die CN und die AML (maturation arrest) beschrieben werden, bewirken eine Stimulation der UPR. Bereits 2006 beschrieben Köllner et al. eine Stimulation des Hauptregulators der UPR - des sogenannten „Master-chaperons“ GRP 78 (BiP) bei Patienten mit CN. Xia und Link aber auch Horwitz et al. berichten ebenfalls von einer Aktivierung der UPR bei Patienten mit CN. Die infolge der ELA2-Mutationen entstandenen dysfunktionalen cytoplasmatischen Proteininformationen von neutrophiler Elastase (NE) erzeugen zellulären Streß, der die Mechanismen der UPR aktiviert.

Die Induktion der Mediatoren ATF6, IRE1 und PERK sichert durch einen gesteigerten Abbau der dysfunktionalen Proteininformationen oder durch die Stimulation von Apoptose die Zellhomöostase.

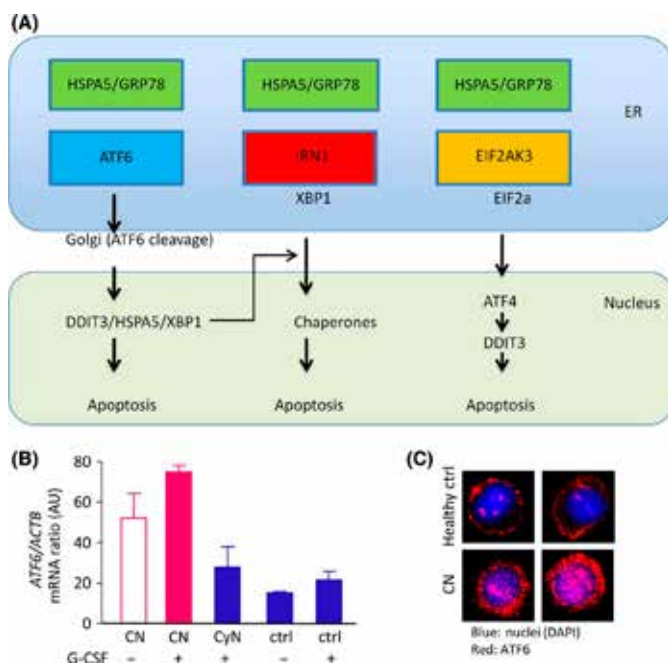
Aber auch für die AML wird die korrespondierende Hochregulation der für die UPR relevanten Gene (z.B. GRP78/BiP) beschrieben.

Unklar bleibt, welche pathologische Bedeutung dieser zunächst physiologische Stressschutz der Zelle besitzt.

#### **ATF6 und Calreticulin (CRT) - Bedeutung für CN und für die AML**

Der Activating Transcription Factor 6 (ATF6) zählt zu den drei proximalen Sensoren, die als Transmembranproteine die Funktionen der UPR regulieren.

In der vorliegenden Untersuchung konnte für die CN Patienten eine Aktivierung des sogenannten „ATF6-pathways“ gezeigt werden. Die involvierten Zielgene (GADD34, CHOP, GRP 58) werden ebenfalls hochreguliert (Abbildung).



**Abb. 1:** ATF6 is activated in CD33+ myeloid progenitor cells from CN patients. **(A)** Different and distinct unfolded protein responses (UPRs) in cells undergoing endoplasmic reticulum (ER) stress due to the pathophysiological conditions, hypoxia, elevated fatty acids levels, disturbed glucose levels and inflammatory cytokines. The three arms of the UPR-IRN1/XBP1, EIF2AK3-EIF2A-ATF4 and ATF6. Early UPR events induce ATF6 translocation from the ER to the Golgi apparatus, where it is cleaved into the active form. This active form of ATF6, in concert with XBP1 and ATF4, induces the transcription of target genes that mediate protein folding and promotes degradation of misfolded proteins. The phosphorylated form of EIF2A activates DDIT3, which promotes apoptosis. The three branches of the UPR in this figure show the main regulatory transmembrane ER proteins. Activation through stimulation of the master regulator, HSPA5, decreases misfolded proteins by attenuating global protein synthesis, inducing the transcription of several ER-resident proteins involved in protein folding, and initiating ER-associated apoptosis. **(B)** ATF6 mRNA and protein expression in myeloid cells from patients with CN or CyN and in those from healthy controls (ctrl). ATF6 mRNA expression was measured by qRT-PCR, normalized to ACTB, and presented as arbitrary units (AUs). Data represent means  $\pm$  SDs of three independent experiments done in triplicates. **(C)** Proximity ligation assay (PLA) showing staining for ATF6 protein (red dots) and nucleus (blue, DAPI) in CD33+ myeloid cells from a CN patient and healthy individual. Activated, cleaved ATF6 is detected in the nucleus of cells from the CN patients compared to the weak cytoplasmic staining for ATF6 protein in cells from healthy controls. Representative images are shown.

Die aktivierte Form von ATF6 induziert hier (gemeinsam mit XBP1 und ATF4) die Aktivität der UPR über Transkription der hochregulierten Gene (PPP1R15A, DDIT3 und HSPA5).

Die untersuchten unterschiedlichen Mutationen von ELANE stimulieren jeweils einen der verschiedenen Arme der UPR (Abbildung).

Darüber hinaus konnte ebenfalls eine Hemmung von CEBPa in myeloischen Vorläuferzellen der CN Patienten gezeigt werden.

In welchem Zusammenhang steht nun diese Hochregulation von ATF6 mit der hier ebenfalls gezeigten Hemmung von CEBPa? Welche Bedeutung kommt dabei den Mechanismen der UPR zu und welche Korrelationen (gemeinsame „core-pathways“) existieren in dieser Hinsicht zwischen der CN und der AML?

Für die AML wird eine Deregulierung von CEBP $\alpha$  beschrieben. Für einige AML-Patienten konnte ebenfalls eine Aktivierung der UPR beschrieben werden (Stimulation von IRE1, GRP78).

Die für die myeloische Dysregulation charakteristische Hemmung von  $CEBP\alpha$  korrespondiert demnach sowohl bei der CN als auch bei der AML mit einer gesteigerten Aktivität der UPR, die ihrerseits mit einer spezifischen ATF6 - Stimulation vergesellschaftet ist.

Für unsere konkrete Fragestellung ist hier nun ein weiterer Parameter und möglicher Regulator der UPR von Interesse - das 46-kDa Chaperon-Protein Calreticulin (CRT).

Zunächst als Chaperon im endoplasmatischen Retikulum (ER) lokalisiert, werden allgemein immunologische Funktionen von CRT für Wundheilungsvorgänge, für die Zellmigration, für den Ca-Metabolismus der Zelle und für apoptotische Vorgänge beschrieben. Aber auch tumorimmunologische Mechanismen werden mit der Präsenz von CRT auf Zelloberflächen in Verbindung gebracht.

Stress-assoziierte Störungen der Ca-Homöostase des ER mobilisieren demnach energieabhängig CRT an den Oberflächen der Zelle.

CRT ist vor dem Hintergrund unserer Fragestellungen (Funktion und Mediatoren der UPR in ihrer Bedeutung für CN und AML) aber vor allem auch deswegen von Interesse, weil der im Rahmen der UPR relevante ATF6-pathway ebenfalls die zunächst intrazelluläre Expression von CRT bewirkt, die mit einer möglichen Hemmung von  $CEBP\alpha$  korreliert werden könnte (Leukemogenese) - Hinweise auf derartige Zusammenhänge liegen für die AML vor. Gibt es für die CN analoge Daten?

Interessanterweise sind die Präsenz und die Funktion von CRT nicht auf die Zelle begrenzt. Das extrazelluläre CRT (ecto-CRT) wurde von Mans et al. im Serum von AML-Patienten gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv in stark erhöhten Konzentrationen um 200ng/ml (mündliche Mitteilung) gemessen. Sind diese Befunde auch für Patienten mit CN als Ausdruck gemeinsamer Differenzierungsmechanismen (CN und AML) nachvollziehbar?

### **Weitere Fragestellung**

Zusammenfassend sollen daher im Mittelpunkt unserer weiteren Arbeiten zur AML und zur CN die für beide Erkrankungen gemeinsamen Funktionen der Unfolded Protein Response (UPR) und die diesbezügliche Bedeutung der Mediatoren (vornehmlich ATF6 und Calreticulin - CRT) für die mögliche Regulation des sogenannten "maturation arrest" stehen.

Lassen sich in dieser Hinsicht Korrelationen zeigen, die im Zusammenhang mit dem Übergang von der CN zur AML stehen könnte? Welche Bedeutung kommt dem ecto-CRT zu, das im Serum von Patienten mit CN und mit AML nachweisbar sein könnte (bisher wurden unter Verwendung von ELISA-Systemen noch divergierende Konzentrationen gemessen zwischen 2,9 ng/ml und 100ng/ml bei gesunden Probanden).

■ Projektleitung: Nustede Rainer, Klimiankou Maksim, Klimenkova Olga, Kuznetsova Inna, Zeidler Cornelia, Welte Karl, Skokowa Julia; Kooperationspartner: Department of Pediatric Surgery (MHH), Department of Molecular Haematopoiesis (MHH), Department of Haematology, Oncology, Immunology, Rheumatology and Pulmonology, University Hospital Tuebingen; Förderung: Madeleine-Schickedanz Kinderkrebsstiftung, DFG-SK-92/4, Excellence Initiative of the University of Tuebingen, Deutsche Krebshilfe, Jose-Carreras Leukemia- Foundation, ERA Network of rare diseases, and the Federal Ministry of Education and Research (German Network on Congenital Bone Marrow Failure Syndromes)

## **Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)**

### **Congenitale Neutropenie und AML - die Bedeutung von ATF6 und Calreticulin für die regulativen Funktionen im Rahmen der Unfolded Protein Response (UPR)**

■ Projektleitung: Nustede Rainer, Klimiankou Maksim, Klimenkova Olga, Kuznetsova Inna, Zeidler Cornelia, Welte Karl, Skokowa Julia; Kooperationspartner: Department of Pediatric Surgery (MHH), Department of Molecular Haematopoiesis (MHH), Department of Haematology, Oncology, Immunology, Rheumatology and Pulmonology, University Hospital

Tuebingen; Förderung: Madeleine-Schickedanz Kinderkrebsstiftung, DFG-SK-92/4, Excellence Initiative of the University of Tuebingen, Deutsche Krebshilfe, Jose-Carreras Leukemia- Foundation, ERA Network of rare diseases, and the Federal Ministry of Education and Research (German Network on Congenital Bone Marrow Failure Syndromes)

### **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-Stiftungsprofessur)**

■ Projektleitung: Viemann, Dorothea (Prof.), Ure, Benno (Prof.), Hansen Gesine, (Prof.); Förderung: Dr. A. u. E. Appenrodt-Stiftung

### **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

### **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

### **Lehrvideoprogramm für das E-learning School-book**

■ Projektleitung: Claus Petersen (Prof.); Kooperationspartner: Alexander Horke (Dr. med.), HTTG-Chirurgie; Förderung: DAAD

### **„Pediatric Surgery for Yemen - teaching to train“ extended to Egypt, Tunisia, Jordan and others**

■ Projektleitung: Claus Petersen (Prof.), Benno Ure (Prof.); Förderung: DAAD (derzeit wegen Sicherheitsproblemen unterbrochen)

### **Charakterisierung der altersabhängigen Funktionen humaner und muriner Peritoneal- und Pleuralmakrophagen**

■ Projektleitung: Vieten, Gertrud (Dr. rer. nat.); Valeed Sethi (Dr. med.), Kuebler, Joachim (Dr. med.), Ure, Benno (Prof.); Kooperationspartner: Hennig, Christian (Dr. med.), Hansen, Gesine (Prof.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie/MHH

### **Die Rolle von TH17-Zellen und regulatorischen T-Zellen bei der Entstehung der Gallengangsatresie im Mausmodell**

■ Projektleitung: Klemann, Christian (Dr. med.), Kübler, Joachim (Dr. med.), Andruszkow, Julia (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.), Schröder, Arne; Kooperationspartner: Prinz, Immo (PD, Dr. med.) Institut für Immunologie, Khelif, Karim (Dr. med.), University Childrens Hospital Queen Fabiola, Brüssel, Belgien, Hühn, Jochen (Prof.), Helmholtz Center for Infection Research (HZI), Braunschweig

### **Früherkennung der Gallengangatresie durch Stuhlreihenuntersuchungen**

■ Projektleitung: Madadi-Sanjani, Omid (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.), Kuebler, Joachim (Dr. med.);

Kooperationspartner: Techniker Krankenkasse, AOK

### **Morphologische Untersuchungen zur Kinetik und Untersuchungen von „Gap and Tight Junctions“ bei experimenteller und humaner Gallengangatresie**

■ Projektleitung: Petersen, Claus (Prof.), Kuebler, Joachim (Dr. med.), Andruszkow, Julia (Dr. med.); Kooperationspartner: Timmermans, JP (MSc, PhD, Dr. h.c.), Laboratory of Cell Biology & Histology/Core Facility Biomedical Microscopic Imaging, Universität Antwerpen, Belgien, Khelif, Karim (Dr. med.), University Childrens Hospital Queen Fabiola, Brüssel, Belgien, Groos, Stephanie (Dr. med.), Luciano, Liliana (Prof.), Abteilung für Zellbiologie (MHH)

### **Einfluss der Zellen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems auf die Entzündungsreaktion der Dünndarmschleimhaut der Maus nach Ischämie/Reperfusion.**

■ Projektleitung: Kuebler, Joachim (Dr. med.), Yu, Yi (Dr. med.), Klemann Christian (Dr. med.), Ure, Benno, (Prof.)

### **Klinische Studie zur Lebensqualität der Patienten mit Thoraxwanddeformität ohne und mit Therapie sowie Korrelation mit Skoliose**

■ Projektleitung: Fortmann, Caroline (Dr. med.), Petersen, Claus (Prof.); Kooperationspartner: Kuebler, Joachim (Dr. med.), Krüger, Marcus (Dr. med.), Klinik für HTTG-Chirurgie, MHH, de Zwaan, Martina (Prof.), Klinik für Psychosomatik, MHH, Radtke, Kerstin (Dr. med.), Klinik für Orthopädie, Annastift, MHH

### **Einfluss von Störfaktoren im Operationsaal auf die Befindlichkeit und Leistungsfähigkeit von Chirurgen**

■ Projektleitung: Valeed Sethi (Dr. med.), Alexandro Hofmann (Dr. med.), Jens Dingemann (PD Dr. med.), Ure, Benno (Prof.)

#### **Originalpublikationen**

Andruszkow JHK, Groos S, Klaus C, Schneider U, Petersen C, Gassler N, Knüchel R, Luciano L. Loss of gap junctions in biliary atresia occurs simultaneously with declined expression of Protein kinase C  $\alpha$ . *Z Gastroenterol* 2015;53(01):A1\_33

Dingemann C, Dietrich J, Zeidler J, Blaser J, Gosemann JH, Ure BM, Lacher M. Early complications after esophageal atresia repair: analysis of a German health insurance database covering a population of 8 million. *Dis Esophagus* 2015;DOI: 10.1111/dote.12369

Farhat N, Zoeller C, Petersen C, Ure B. Internet Presentation of Departments of Pediatric Surgery in Germany and Their Compliance with Recommended Criteria for Promoting Services and Offering Professional Information for Patients. *Eur J Pediatr Surg* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1563678

Feng X, Morandi A, Boehne M, Imvised T, Ure BM, Kuebler JF, Lacher M. 3-Dimensional (3D) laparoscopy improves operating time in small spaces without impact on hemodynamics and psychomental stress parameters of the surgeon. *Surg Endosc* 2015;29(5):1231-1239

Feng X, Morandi A, Imvised T, Ure B, Kuebler JF, Lacher M. Three-Dimensional Versus Two-Dimensional Imaging in Adult Versus Pediatric Laparoscopy: A Simulator Box Study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015;25(12):1051-1056

Ginzel M, Yu Y, Klemann C, Feng X, von Wasielewski R, Park JK, Hornef MW, Torow N, Vieten G, Ure BM, Kuebler JF, Lacher M. The

viral dsRNA analogue poly (I:C) induces necrotizing enterocolitis in neonatal mice. *Pediatr Res* 2015;DOI: 10.1038/pr.2015.261

Keyzer-Dekker CM, Lind RC, Kuebler JF, Offerhaus GJ, Ten Kate FJ, Morsink FH, Verkade HJ, Petersen C, Hulscher JB. Liver fibrosis during the development of biliary atresia: Proof of principle in the murine model. *J Pediatr Surg* 2015;50(8):1304-1309

Klemann C, Schröder A, Dreier A, Möhn N, Dippel S, Winterberg T, Wilde A, Yu Y, Thorenz A, Gueler F, Jorns A, Tolosa E, Leonhardt J, Haas JD, Prinz I, Vieten G, Petersen C, Kuebler JF. Interleukin 17, Produced by gammadelta T Cells, Contributes to Hepatic Inflammation in a Mouse Model of Biliary Atresia and Is Increased in Livers of Patients. *Gastroenterology* 2016;150(1):229-241.e5

Lacher M, St Peter SD, Laje P, Harmon CM, Ure B, Kuebler JF. Thoracoscopic CDH Repair-A Survey on Opinion and Experience Among IPEG Members. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015;25(11):954-957

Madadi-Sanjani O, Carl N, Longerich T, Petersen C, Andruszkow JH. Inguinal Hernias Represent the Most Frequent Surgical Complication after Kasai in Biliary Atresia Infants. *Biomed Res Int* 2015;2015;DOI: 10.1155/2015/383791

Morandi A, Ure B, Leva E, Lacher M. Survey on the management of anorectal malformations (ARM) in European pediatric surgical centers of excellence. *Pediatr Surg Int* 2015;31(6):543-550



Nustede R, Klimiankou M, Klimenkova O, Kuznetsova I, Zeidler C, Welte K, Skokowa J. ELANE mutant-specific activation of different UPR pathways in congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2016;172(2):219-227

Petersen C, Madadi-Sanjani O. Registries for Biliary Atresia and Related Disorders. *Eur J Pediatr Surg* 2015;25(6):469-473

Schmiedeke E, de Blaauw I, Lacher M, Grasshoff-Derr S, Garcia-Vazquez A, Giuliani S, Midrio P, Gamba P, Iacobelli B, Bagolan P, Brisighelli G, Leva E, Cretolle C, Sarnacki S, Broens P, Sloots C, van Rooij I, Schwarzer N, Aminoff D, Haanen M, Jenetzky E. Towards the perfect ARM center: the European Union's criteria for centers of expertise and their implementation in the member states. A report from the ARM-Net. *Pediatr Surg Int* 2015;31(8):741-745

Seims AD, Nice TR, Mortellaro VE, Lacher M, Ba'Ath ME, Anderson SA, Beierle EA, Martin CA, Rogers DA, Harmon CM, Chen MK, Russell RT. Routine utilization of single-incision pediatric endosurgery (SIPES): a 5-year institutional experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015;25(3):252-255

Sethi MV, Zimmer J, Ure B, Lacher M. Prospective assessment of complications on a daily basis is essential to determine morbidity and mortality in routine pediatric surgery. *J Pediatr Surg* 2015;DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.052

van der Steeg HJ, Schmiedeke E, Bagolan P, Broens P, Demirogullari B, Garcia-Vazquez A, Grasshoff-Derr S, Lacher M, Leva E, Make-donsky I, Sloots CE, Schwarzer N, Aminoff D, Schipper M, Jenetzky E, van Rooij IA, Giuliani S, Cretolle C, Holland Cunz S, Midrio P, de Blaauw I. European consensus meeting of ARM-Net members concerning diagnosis and early management of newborns with anorectal malformations. *Tech Coloproctol* 2015;19(3):181-185

Weber ML, Schneider DT, Offemuller S, Kaatsch P, Einsiedel HG, Benesch M, Claviez A, Ebinger M, Kramm C, Kratz C, Lawlor J, Leuschner I, Merkel S, Metzler M, Nustede R, Petsch S, Seeger KH, Schlegel PG, Suttrop M, Zolk O, Brecht IB. Pediatric Colorectal Carcinoma is Associated With Excellent Outcome in the Context of Cancer Predisposition Syndromes. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(4):611-617

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 Gallangangsatresie. *Klin Padiatr* 2015;227(1):15-22

Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P, Kuebler JF, Friedmacher F, Hoellwarth ME, Wijnen R, Tovar JA, Pierro A, EUPSA Network Office. International Survey on the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia. *Eur J Pediatr Surg* 2016;26(1):38-46

Zwink N, Choinitzki V, Baudisch F, Hölscher A, Boemers TM, Turali S, Kurz R, Heydweiller A, Keppler K, Müller A, Bagci S, Pauly M,

Brokmeier U, Leutner A, Degenhardt P, Schmiedeke E, Marzheuser S, Grasshoff-Derr S, Holland-Cunz S, Palta M, Schafer M, Ure BM, Lacher M, Nothen MM, Schumacher J, Jenetzky E, Reutter H. Comparison of environmental risk factors for esophageal atresia, anorectal malformations, and the combined phenotype in 263 German families. *Dis Esophagus* 2015;DOI: 10.1111/dote.12431

### Übersichtsarbeiten

Dingemann J, Schwerk N, Madrid-Sanjani O, Ure BM. Chirurgische Therapie des Pleuraempyems bei Kindern. *Kinder- und Jugendmedizin* 2015;15(3):170-177

Ure B, Zoeller C, Lacher M. The role of new information technology meeting the global need and gap of education in pediatric surgery. *Semin Pediatr Surg* 2015;24(3):134-137

### Buchbeiträge, Monografien

Dingemann J, Schneider A, Ure BM. Gastrointestinale und hepato-biliäre Fehlbildungen. In: Oldhafer M, Berli HP[Hrsg.]: *Transitionsmedizin multiprofessionelle Begleitung junger Erwachsener mit chronischer Krankheit*; mit 16 Tabellen. Stuttgart: Schattauer, 2016. S. 158-168

### Abstracts

2015 wurden 36 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Ahrberg, Marlene (Dr. med.): Vergleich verschiedener operativer Techniken in der Hypospadien-Korrektur an der Medizinischen Hochschule Hannover von 06/2002 bis 11/2011.

Hennig, Mandy (Dr. med.): Evaluierung der Zufriedenheit nach minimalinvasiver Trichterbrustkorrektur mit der Nuss-Technik.

Schneider, Mischa Moritz (Dr. med.): Pausen in der minimal invasiven Kinderchirurgie prospektiv randomisierte Studie zu den Auswirkungen auf Patienten und Chirurgen.

Winterberg, Thomas (Dr. rer. nat.): Unique features of neonatal macrophages.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ure, Benno, (Prof. Dr.): Editor in Chief, *European Journal of Pediatric Surgery*; President, *European Association of Pediatric Surgery*; Past-President, *International Pediatric Endosurgical Group (Los Angeles/USA)*; Board Member, *International Pediatric Surgical Research*; Advisory Board Member, *Sheikh Zeyyed Institute*. *Childrens National Medical Center (Washington, USA)*; Stellvertretender Vorsitzender des Scientific Board der *Deutsche Krankenversicherung / DKV*; Gutachtertätigkeit beim DAAD.

Petersen, Claus, (Prof.): *Biliary Atresia and Related Diseases (www.bard-online.com)* Head of the program; Gutachtertätigkeit beim DAAD.

## Klinik für Plastische, Ästhetische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Peter Vogt

Tel.: 0511/532-8864 • E-Mail: phw@mh-hannover.de • www.mhh-phw.de/

- Keywords: Tissue Engineering, Implantate, adipose derived stem cells, ASC, Spinnenseide, Regeneration, Ambystoma mexicanum, Ambystomatidae

### Forschungsprofil

Die Forschungstätigkeit der Abteilung ist auf die Entwicklung neuer operativer und nicht-operativer Lösungsansätze für klinische plastisch-rekonstruktive Probleme ausgerichtet. Abgedeckt werden alle Teilbereiche der Plastisch-Rekonstruktiven Chirurgie mit besonderem Schwerpunkt auf der Regeneration von Nerven und Haut. Es werden sowohl Heilungsverläufe untersucht, als auch zell- und implantatgestützte Therapien entwickelt und evaluiert. Die menschliche Regenerationskompetenz soll gezielt gesteigert werden 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 der grundlagenwissenschaftlichen Arbeit 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 Stromazellen (ASCs) sowie der kritische Umgang mit ihnen in der klinischen Anwendung sind ein wichtiges Thema. Das klinische Potential der ASCs wird in einem weiten Spektrum untersucht. So wird zum Beispiel überprüft, ob sich die axonalen Regeneration nach Nervenverletzung durch Transplantation mesenchymaler Stromazellen fördern lässt. In weiteren Forschungsansätzen werden ASCs auch im Bereich des Tissue Engineering zur Bildung von Knochen, Knorpel- und Sehngewebe eingesetzt. Weitere wichtige Forschungsbereiche sind die Etablierung von natürlicher Spinnenseide als Biomaterial, die Identifikation von Signalgebern der amphibischen Regeneration, sowie die Entwicklung von in vitro Assays als Alternative zu Tierversuchen. Das zur Abteilung gehörende Ambystoma Mexicanum Bioregeneration Center (AMBC) nimmt mit der Kombination der biomedizinischen Erforschung der amphibischen Regeneration und der gezielten Nachzucht vom Aussterben bedrohter Ambystomatiden eine in der deutschen Hochschullandschaft einzigartige Position ein. EU-weit gültige Standards für sogenannte Erhaltungszuchten wurden unter Beteiligung des Centers entwickelt und publiziert.

In einer Vielzahl von Projekten kooperiert die Abteilung mit anderen Zentren der MHH und weiteren wissenschaftlichen Einrichtungen. Unter der Präsidentschaft von Herrn Prof. Dr. Vogt wurde vom 28.04.2015 bis 01.05.2015 die 132. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) in München, sowie vom 16.09.2015 bis 19.09.2015 die 16. Jahrestagung der European Burns Association (EBA) in Hannover ausgerichtet. Mit über 5000 Besuchern ist die Jahrestagung der DGCH einer der größten chirurgischen Kongresse im deutschsprachigen Raum.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Gradierte Implantate (FOR 2180) - Zytokompatibilitäts- und Bioaktivitätsprüfung in vitro**

Das Projekt „Zytokompatibilitäts- und Bioaktivitätsprüfung in vitro“ ist Teil der DFG Forschungsgruppe 2180 „Gradierte Implantate“ zur Entwicklung funktioneller zellularisierter Knochen-Knorpel-Sehnen (Enthesis) Implantate. Das Trägergerüst wird mittels Electrospinning aus Polyaprolacton hergestellt, das durch die Einstellungen eines Gradienten von randomisierten zu eingerichteten Fasern, die Struktur der Enthesis-Extrazellulärematrix (ECM) nachempfunden.

Die Trägerstrukturen werden mit humanen adipogenen Stromazellen (h-ASC) besiedelt (zellularisiert) und mittels verschiedener Faktoren differenziert. Ziel des Teilprojektes ist die Isolation, Charakterisierung und Differenzierung der h-ASC in Kooperation mit dem Teilprojekt „Biologie und Wirkungsgrundlagen der Signalfaktoren BMP2, TGF- $\beta$  1/3, Smad8 L+MH2“. BMP2 stimuliert die osteogene Differenzierung, TGF- $\beta$  1 & 3 die chondrogene Differenzierung und Smad8 und MH2 die tenogene Differenzierung. Des Weiteren wird der Einfluss der unterschiedlichen Ausrichtungen der Fasern im Trägergerüst auf die zelluläre Differenzierung untersucht. Aus Vorarbeiten ist bekannt, dass die dreidimensionale Struktur (gerichtet oder randomisiert) erheblichen Einfluss auf die Differenzierung von Zellen haben kann. Nach Etablierung der Differenzierungsstandards werden die verwendeten Fasern für die Trägerstruktur hinsichtlich der Zyto- und Biokompatibilität entsprechend den Isonormen 10993-5&12 geprüft. Die beiden Normen enthalten unter anderem Untersuchungen des Proliferationsverhaltens und der Apoptose bzw. Nekroseneigung. Final soll mittels der Ergebnisse eine optimale Trägerstruktur ermittelt werden, die sowohl die zelluläre gradierte Differenzierung in die tenogene, chondrogene bzw. osteogene Richtung unterstützt, als auch eine optimale Zyto- und Biokompatibilität entsprechend den gültigen Prüfnormen bietet.

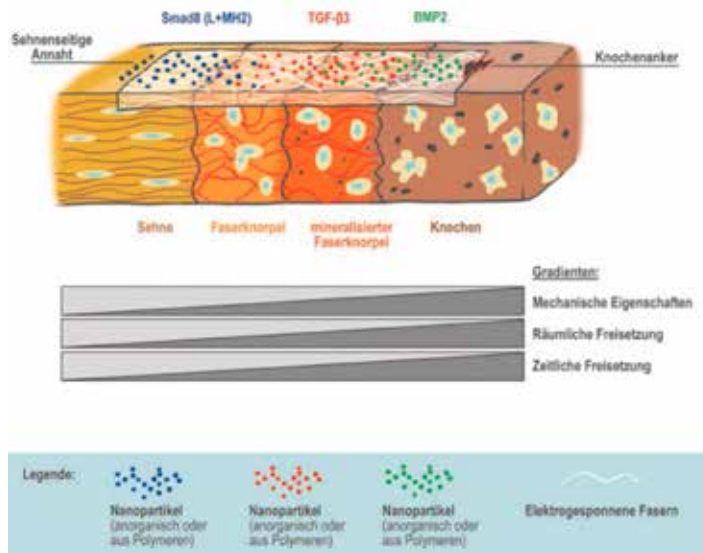


Abb. 1:

■ Projektleitung: Weyand, Birgit (Dr.); Kooperationspartner: Kooperationen: Hoffmann, Andrea (PD Dr.) Klinik für Orthopädie, MHH; Rinas, Ursula (Prof. Dr.) Leibniz Universität Hannover; Scheper, Thomas (Prof. Dr.) Leibniz Universität Hannover; Glasmacher, Birgit (Prof. Dr.) Leibniz Universität Hannover; Menzel, Henning (Dr.) TU Braunschweig; Behrens, Peter (Prof. Dr.) Leibniz Universität Hannover; Bunjes, Heike (Dr.) TU Braunschweig; Wellmann Mathias (PD Dr.) Klinik für Orthopädie, MHH; Kampmann, Andreas (Dr.) Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, MHH; Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Biofabrication for NIFE - Modul 1 Tissue Engineering

■ Projektleitung: Vogt, Peter M. (Prof. Dr.), Strauß Sarah (Dr.); Kooperationspartner: Gellrich Nils-Claudius (Prof. Dr.) und Kampmann, Andreas (Dr.) Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, MHH; Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr.) und Aper, Thomas (Dr.) Herz- Thorax, Transplantations- und Gefäßchirurgie, MHH; Förderung: VW Stiftung und Land Niedersachsen

**Einrichtung einer Hautbank für kryokonservierte Haut**

■ Projektleitung: Vogt, Peter (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Börgel, Martin (Dr.) Deutsche Gesellschaft für Gewebetransplantation mbH; Köhl, Ulrike (Prof. Dr.) Institut für Zelltherapeutika, MHH; Förderung: Fritz-Behrends Stiftung

**In-situ Konjugation von Nanopartikeln bei Ultrakurzpulslaserstrahlabtragen in Monomerlösungen für das Elektrospinnen auf Brandwunden**

■ Projektleitung: Vogt, Peter M. (Prof. Dr.), Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pich, Andrij (Prof. Dr.) RWTH Aachen, Barcikowski, Stefan (Prof. Dr.) Universität Duisburg-Essen; Förderung: DFG

**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

**Fast and Functional: Enhanced nerve regeneration of critical size defects by spider silk nerve conduits**

■ Projektleitung: Radtke, Christine (Prof. Dr.); Förderung: VW Stiftung

**Schwanzregeneration nach Totalamputation - Darstellung des Transcriptoms von Blastemzellen durch serielle Analyse der Genexpression**

■ Projektleitung: Reimers, Kerstin (Prof. Dr.); Förderung: Jung Stiftung für Wissenschaft und Forschung

**Evaluation eines Konzeptes zur Antitumorthherapie 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

**Gradierte Implantate (FOR 2180) - Zytokompatibilitäts- und Bioaktivitätsprüfung in vitro**

■ Projektleitung: Weyand, Birgit (Dr.); Kooperationspartner: Kooperationen: Hoffmann, Andrea (PD Dr.) Klinik für Orthopädie, MHH; Rinas, Ursula (Prof. Dr.) Leibniz Universität Hannover; Scheper, Thomas (Prof. Dr.) Leibniz Universität Hannover; Glasmacher, Birgit (Prof. Dr.) Leibniz Universität Hannover; Menzel, Henning (Dr.) TU Braunschweig; Behrens, Peter (Prof. Dr.) Leibniz Universität Hannover; Bunjes, Heike (Dr.) TU Braunschweig; Wellmann Mathias (PD Dr.) Klinik für Orthopädie, MHH; Kampmann, Andreas (Dr.) Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, MHH; Förderung: DFG

**Suralis Studie**

■ Projektleitung: Vogt, Peter M. (Prof. Dr.); Förderung: Fritz Behrends Stiftung

**Klinische Studie zum postoperativen Lappenmonitoring mittels Mikrodialysetechnik nach freiem Gewebetransfer zur unteren Extremität**

■ Projektleitung: Neubert, Nils (Dr.); Kooperationspartner: Institut für klinische Pharmakologie, Institut für Biometrie, CRC-Core Facility

**Regulatory T cell therapy after organ transplantation - from bench to bedside**

■ Projektleitung: Jokuszies, Andreas (Dr.); Kooperationspartner: Jäckel, Elmar (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

**Die Analyse der Perfusionsdynamik von freien Lappenpalstiken durch Laser-Speckle-Contrast Analysis Perfusion (LASCA) Imaging**

■ Projektleitung: Limbourg, Anne (Dr.)

**Ex-vivo-Augmentation adipofaszialer Leistenlappen**

■ Projektleitung: Vogt, Peter M. (Prof. Dr.), Könneker, Sören (Dr.)

**Toleranzinduktion nach Transplantation von Spenderhaut - Kooperation mit Teilprojekt B4 des SFB 738 Antigen-spezifische regulatorische T Zellen zur Therapie der allogenen Transplantatabstoßung**

■ Projektleitung: Jokuszies, Andreas (Dr.); Kooperationspartner: Jäckel, Elmar (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

**Originalpublikationen**

Aubin H, Ellenrieder M, Junge K, Kühn C, Larena-Avellaneda A, Lehmann W, Lütjens G, Mittelmeier W, Pakos P, Radtke C, Schmitz-Rixen T, Schwarz M, Steiner T, Walles T, Wunsch L, Wilhelm M. Arbeitsgemeinschaft „Implantat-Forschung“ der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. *Chirurg* 2015;86(3):290-292

Bruns F, Hadamitzky C, Henkenberens C, Christiansen H. Erfassung relevanter Spätfolgen mittels Patientenfragebögen am Beispiel des Lymphödems nach Strahlentherapie bei Mammakarzinom. *Experimentelle Strahlentherapie und klinische Strahlenbiologie* 2015;24:40-44

Guelke E, Bucan V, Liebsch C, Lazaridis A, Radtke C, Vogt PM, Reimers K. Identification of reference genes and validation for gene expression studies in diverse axolotl (*Ambystoma mexicanum*) tissues. *Gene* 2015;560(1):114-123

Hauptmann V, Menzel M, Weichert N, Reimers K, Spohn U, Conrad U. In planta production of ELPylated spidroin-based proteins results in non-cytotoxic biopolymers. *BMC Biotechnol* 2015;15:9

Henseler H, Bonkat SK, Vogt PM, Rosenhahn B. The Kinect Recording System for objective three- and four-dimensional breast assessment with image overlays. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69(2):e27-e34

Henseler H, Hille-Betz U, Vogt PM. Validierung subjektiver Schätzungen des weiblichen Brustvolumen und Vergleich zur objektiven Methode. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2015;47(6):371-377

Henseler H, Reinke MJ, Vogt PM, Ray AK. What do women want in breast reconstruction? Age-adhered surgery or rejuvenation? *JPRAS Open* 2015;4:1-6

Hille-Betz U, Klapdor R, Henseler H, Soergel P, Länger F. Treatment of Giant Fibroadenoma in Young Women: Results after Tumor Excision without Reconstructive Surgery. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(9):929-934

Jagodzinski M, Kokemüller H, Jehn P, Vogt P, Gellrich NC, Krettek C. Präfabrikation von Knochentransplantaten. *Chirurg* 2015;86(3):259-262

Ju X, Henseler H, Peng MJ, Khambay BS, Ray AK, Ayoub AF. Multi-view stereophotogrammetry for post-mastectomy breast reconstruction. *Med Biol Eng Comput* 2015;DOI: 10.1007/s11517-015-1334-3

Matsushita T, Lankford KL, Arroyo EJ, Sasaki M, Neyazi M, Radtke C, Kocsis JD. Diffuse and persistent blood-spinal cord barrier disruption after contusive spinal cord injury rapidly recovers following intravenous infusion of bone marrow mesenchymal stem cells. *Exp Neurol* 2015;267:152-164

Mirastchijski U, Sander JT, Zier U, Rennekampff HO, Weyand B, Vogt PM. The cost of post-burn scarring. *Annals of Burns and Fire Disasters* 2015;28(3):215-222

Mohrmann C, Herold C, Pflaum M, Krämer R, Vogt PM, Allert S. Vitalität und Partikelgröße bei der autologen Fetttransplantation mit der WAL und der PAL Technik. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2015;47(4):246-252

Müller A, Smits D, Jasper S, Berg L, Claes L, Ipaktchi R, Vogt PM, de Zwaan M. Validation of the German version of the Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B). *Burns* 2015;41(6):1333-1339

Neubert N, Vogt PM, May M, Boyce M, Koenneker S, Budde E, Jokuszies A. Does an Early and Aggressive Combined Wrapping and Dangling Procedure Affect the Clinical Outcome of Lower Extremity Free Flaps?—A Randomized Controlled Prospective Study Using Microdialysis Monitoring. *J Reconstr Microsurg* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1568882

Paprottka FJ, Krezdorn N, Lohmeyer JA, Young K, Kuehner J, Keck M, Rösler SK, Dohse NK, Hebebrand D. Plastic reconstructive surgery techniques using VRAM or gracilis flaps in order to successfully treat complex urogenital fistulas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69(1):128-137

Radtke C. Welcome from the Captain. *Plast Reconstr Surg* 2015;136(2):432-433

Radtke C, Callies T, Windhagen H, Vogt P. Haut- und Weichteilkomplikationen nach tumororthopädischen Eingriffen: Interdisziplinäres Management. *Chirurg* 2015;86(3):234-241

Steins A, Dik P, Müller WH, Vervoort SJ, Reimers K, Kuehner JW, Vogt PM, van Apeldoorn AA, Coffey PJ, Schepers K. In Vitro Evaluation of Spider Silk Meshes as a Potential Biomaterial for Bladder Reconstruction. *PLoS One* 2015;10(12):e0145240

Vogt PM, Ipaktchi R, Weyand B, Radtke C, Krauss JK, Lenarz T. Erratum zu: Weichteilplastische Massnahmen bei Komplikationen im Schädelbereich. *Chirurg* 2015;86(11):1063

Weyand B, Israelowitz M, Kramer J, Bodmer C, Noehre M, Strauss S, Schmälzlin E, Gille C, von Schroeder HP, Reimers K, Vogt PM. Three-Dimensional Modelling inside a Differential Pressure Laminar Flow Bioreactor Filled with Porous Media. *Biomed Res Int* 2015;2015:320280

Weyand B, Nöhre M, Schmälzlin E, Stolz M, Israelowitz M, Gille C, von Schroeder HP, Reimers K, Vogt PM. Noninvasive Oxygen Monitoring in Three-Dimensional Tissue Cultures Under Static and Dynamic Culture Conditions. *Biores Open Access* 2015;4(1):266-277

Yang Y, Bucan V, Baehre H, von der Ohe J, Otte A, Hass R. Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes. *Int J Oncol* 2015;47(1):244-252

### Übersichtsarbeiten

Kuhbier JW, Reimers K, Radtke C, Vogt PM. Regenerative Therapieansätze in der plastischen Chirurgie. *Chirurg* 2015;86(3):214-222

Reimers K, Liebsch C, Radtke C, Kuhbier JW, Vogt PM. Silks as scaffolds for skin reconstruction. *Biotechnol Bioeng* 2015;112(1):2201-2205

### Buchbeiträge, Monografien

Limbourg A, Vogt PM, Meyer HJ. Was gibt es Neues bei der Delegation und Substitution? - Ein Kontra bei der Substitution! (Kap. 6.4). In: Jähne J[Hrsg.]: Was gibt es Neues in der Chirurgie? Jahresband 2015. Landsberg: Ecomed, 2015. S. 362-367

### Abstracts

2015 wurden 124 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Steiert, Andreas Eberhard (PD Dr. med.): Gewebeerhaltung, Geweberekonstruktion und Gewebemodulation in der Plastischen Chirurgie klinische und experimentelle Untersuchungen.

### Promotionen

Ahmadi, Gulshan (Dr. med.): Die Untersuchung des Einflusses von extraterrestrischen Staubanaloga auf die menschliche Haut in einem ex-vivo Wundmodell.

Altintas, Banu (Dr. med.): Die akute Wirkung der lokalen Kältetherapie bei oberflächlichen Verbrennungen auf die Schmerzintensität, in vivo Mikrozirkulation und Ödembildung.

Deflize, Janine Christine Desiree (Dr. med.): Chemodenervation von trigeminalen Triggerpunkten mittels Botulinumtoxin: ein Vergleich zwischen erfolgreicher und erfolgloser Druckentlastung an Migränepatienten: eine multizentrische Untersuchung an 7225 Patienten.

Hennecke, Kathleen (Dr. med.): Biomechanische Belastbarkeit von Nahtmaterial aus Spinnenseide.

Ohm, Lea (Dr. med.): Wege der Apoptosereaktion in Fettgewebe Vergleich zweier Lösungen bei der Konservierung ex vivo bei 37°C.

Schäfer-Nolte, Franziska Katharina (Dr. med.): Biokompatibilität von Spinnenseide und ihre Eignung für die Hernienchirurgie.

### Stipendien

Limbourg, Anne (Dr.): Die Rolle von endotheliale DII1 in der vaskulären Regeneration von Lappenplastiken.

Radtke, Christine (Prof. Dr.): Reisestipendium der DGCH.

### Wissenschaftspreise

Limbourg, Anne (Dr.): Preis der 20 besten Abstracts der Deutschen Gesellschaft für Plastische und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC), Jahrestagung.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Vogt, Peter M (Prof. Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften Gutachtertätigkeiten: DFG, DGPRÄC und Stiftungen, Norddeutsche Schlichtungsstelle LÄK Niedersachsen, Wilhelm Sander Stiftung; Fachgutachter in Zeitschriften: 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, Präsidentschaften: 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, Neuroscience Letters, Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury, Neurosciences.

Reimers, Kerstin (Prof. Dr.): Fachgutachter in Zeitschriften: Stem Cell Research & Therapy, Wound Repair & Regeneration, Cell Communication & Signaling, Regeneration, Journal d. Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, BMC Surgery.

Strauß, Sarah (Dr.): Fachgutachter in Zeitschriften: International Journal of Molecular Sciences, Journal of Applied Physics; Mitarbeiter im Editorial Board: International Journal of Nanomedicine.

Bucan, Vesna (Dr.): Fachgutachter 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).

Dastagir, Khaled: Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH).

Könneker, Sören (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Junges Forum der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie DGH, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC).

Kuhbier, Jörn W. (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung (DGfW),

Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (DGPRÄC), Fachgutachter in Zeitschriften: Acta Biomaterialia, Journal of Biomedical Materials Research: Part A

Limbourg, Anne (Dr.): Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH); Fachgutachterin in Zeitschriften: Nature Protocols; Journal of Visualized Experiments (JoVE).

Liebsch, Christina: Mitgliedschaft in wissenschaftlichen Gesellschaften: Mitgliedschaft in der Deutschen Gesellschaft für Herpetologie und Terrarienkunde (DGHT), Leitung des Ambystoma-Registers der AG Urodela der DGHT.

## Klinik für Orthopädie (Annastift)

### ■ Direktor: Prof. Dr. Henning Windhagen

Tel.: 0511/5354-340 • E-Mail: orthopaedie.dka@diakovere.de • www.orthopaedie-mhh.de und http://www.diakovere.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 einschl. Arbeiten mit humanen mesenchymalen Stammzellen, 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), Niedersächsisches Zentrum für Implantatforschung und Entwicklung (NIFE)

### Forschungsprofil

Die beiden Forschungsschwerpunkte der Orthopädischen Klinik sind die experimentelle muskuloskeletale und die angewandte klinische Forschung. Die Orthopädie ist interdisziplinär aufgestellt und sowohl national als auch international sehr gut mit anderen Arbeitsgruppen vernetzt. Dies spiegelt sich auf nationaler Ebene in der Förderung der Forschergruppe „Gradierte Implantate für Sehnen-Knochen-Verbindungen“ durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), an der neben der Medizinischen Hochschule Hannover auch die Leibniz Universität Hannover und die Technische Universität Braunschweig beteiligt sind, und das Verbundprojekt „Biofabrication for NIFE“ wider. Die Orthopädische Klinik war zudem in der Vergangenheit am Sonderforschungsbereich (SFB) 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ beteiligt, welcher nach zwölf Jahren Laufzeit erfolgreich im Jahre 2014 abgeschlossen wurde. Auf internationaler Ebene ist es der Orthopädie gelungen, das EU-Forschungsprojekt „Synergiebasierte Open-Source-Grundlagen und Technologien für die Prothetik und Rehabilitation der oberen Extremität“ für den Standort Hannover zu gewinnen. Darüber hinaus beteiligte sich die Orthopädie in den letzten vier Jahren am „MultiScaleHuman“ Projekt, welches im Rahmen des von der EU geförderten „Marie Curie Training Networks“ stattfand. Im abteilungseigenen Klinischen Studien-Management (KSM) werden monozentrische Langzeitstudien zur Implantatlockerung von Kurzschaff-Hüftendoprothesen und prospektive multizentrische Langzeitstudien zum klinischen Outcome von Endoprothesen mit nationaler und internationaler Beteiligung koordiniert.

Zu den Forschungseinrichtungen der Orthopädie gehören das Labor für Biomechanik und Biomaterialien (LBB) und das Zentrum für klinische Forschung (KSM) am Standort Kleefeld. Auf dem Campus der Medizinischen Hochschule Hannover ist die Orthopädie durch die Führung des Querschnittsbereiches Implantatimmunologie am Verbundzentrum für Biokompatibilität und Implantatimmunologie (CrossBIT) sowie am Niedersächsischen Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung (NIFE) beteiligt.

Im LBB forschen in enger Zusammenarbeit Ingenieure, Mediziner, Tiermediziner, Biologen, Medizintechniker und Sportwissenschaftler interdisziplinär an unterschiedlichen kliniknahen Fragestellungen des künstlichen Gelenkersatzes. Das LBB hat über die Jahre hinweg in zahlreichen Projekten ein breites Methodenspektrum aufgebaut und bietet auch für auswärtige Kooperationspartner eine Reihe von Leistungen und Verfahren an. Das eigene 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 Medizinischen Hochschule sowie der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover durchgeführt. Molekular- und zellbiologische Experimente erfolgen sowohl in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig und dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin in Hannover als auch in eigenen Räumlichkeiten im NIFE (bisher VIANNA).



Im Zentrum für klinische Forschung wird die gesamte angewandte klinische Forschung durchgeführt. Diese wird 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 umfassen die Planung, Vorbereitung, Durchführung und Auswertung aller klinischen Studien. Zur Umsetzung der Forschungsziele, wie z.B. die 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.

## **Ausgewähltes Forschungsprojekt**

### **Optimierung des Weichteil-Balancings bei Implantation totaler Knieendoprothesen**

#### **Kurzfassung**

Bei der Implantation von Knieendoprothesen werden die Kapsel-Band-Strukturen an die implantierte Prothese angepasst, was als Weichteilmanagement bzw. Weichteilbalancing bezeichnet wird. Hierbei beruht die Entscheidung, welche Band- und Kapselstrukturen zu welchem Grad reseziert oder gerafft werden müssen, heute noch trotz moderner Operationsinstrumentarien auf der subjektiven Einschätzung des Operateurs. Ziel dieses Projektes ist es mithilfe einer biomechanischen Studie, Zielparame-ter sowie optimierte Resektionssequenzen zu erarbeiten, die zur Objektivierung des Weichteilmanagements beitragen.

#### **Projektbeschreibung**

Bei der Implantation totaler Knieendoprothesen (Knie-TEP) werden durch arthrotischen Verschleiß zerstörte Gelenkflächen reseziert und durch künstliche Oberflächen ersetzt. Die Knieendoprothetik stellt heutzutage einen erfolgreichen routinemäßig durchgeführten operativen Eingriff dar. Mit erheblichen Fallzahlen von über 170.000 Implantationen allein in Deutschland ist dieser Eingriff von erheblicher gesundheitsökonomischer Bedeutung.

Die Implantation totaler Knieendoprothesen erfolgt generell bei fortgeschrittener Gonarthrose. Das Operationsverfahren besteht im Wesentlichen aus der Resektion der arthrotisch veränderten Gelenkoberfläche, gefolgt von einer Überkronung mit einem Gelenkflächenersatz. Dazu ist typischerweise die Resektion des vorderen Kreuzbandes und der Menisken erforderlich. Die Funktion einer Knie-TEP wird durch ein Zusammenspiel zwischen den erhaltenen anatomischen Strukturen und die designbedingte kinematische Führung des Implantats bestimmt.

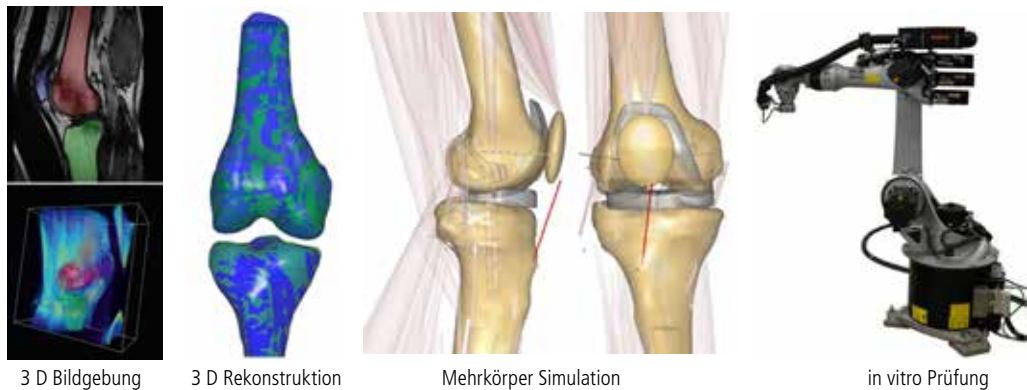
Um eine optimale Funktion des Gelenkes wieder herzustellen, bedarf es, neben einer korrekten Ausrichtung der Prothese, einer guten Abstimmung der Weichteilspannung durch Bänder und Kapselstrukturen. In einem zentralen Schritt im operativen Ablauf werden daher die Kapsel-Band-Strukturen an die implantierte Prothese angepasst, was als Weichteilmanagement bzw. Weichteilbalancing bezeichnet wird. Die Weichgewebestrukturen dürfen dabei nicht zu straff sein, da andernfalls die Bewegungsfreiheit des Patienten schmerzhaft eingeschränkt wird. Eine zu geringe Weichteilspannung wiederum wirkt sich destabilisierend auf das Kniegelenk aus, was auch zu Langzeitschäden führen kann. Das Weichteil-Balancing (WB) ist daher wesentlich für den Erfolg der Behandlung verantwortlich.

Um in situ Informationen über die Weichteilsituation des Kniegelenkes zu erfahren, existieren Werkzeuge, so genannte „Weichteilbalancer“, welche die Erfassung des Spannungsgleichgewichts in einzelnen Gelenkstellungen ermöglichen. Darüber hinaus können navigationsbasierte Ansätze anhand von Varus-/Valgus-Belastungsmessungen Vorschläge zum Weichteilmanagement liefern.

Mit Hilfe der erlangten Informationen entscheidet der Operateur dann über die Lockerung bzw. Resektion einzelner Band- und Kapselstrukturen um ein Spannungsgleichgewicht im Gelenk herzustellen. Die Entscheidung, welche Band- und Kapselstrukturen zu welchem Grad reseziert oder gerafft werden müssen, beruht noch heute trotz moderner

Operationsinstrumentarien auf der subjektiven Einschätzung des Operateurs. Objektive Zielparameter für das Weichteilmanagement bei der Kniegelenksarthroplastie konnten bis heute nicht gefunden werden. In dem kürzlich von der DFG geförderten Vorhaben sollen in den nächsten drei Jahren mithilfe einer biomechanischen Studie Zielparameter sowie optimierte Resektionssequenzen erarbeitet werden, die zur Objektivierung des Weichteilmanagements beitragen. Schließlich soll das Vorhaben die Grundlage für die Entwicklung einer neuen Softwarelösung zur präoperativen Unterstützung des Chirurgen beim Weichteilmanagement am Knie bilden.

Mittels Geweberesektionsversuchen an Kniepräparaten gefolgt von Steifigkeitsuntersuchungen am Roboter wird das Weichteilmanagement systematisch untersucht (Abb. 1). Die aus Experimenten gesammelten Informationen dienen zudem als Grundlage für die Entwicklung eines umfassenden muskuloskelettalen Mehrkörpermodells des Knies. Mit dessen Unterstützung können weitere Vorgehensweisen zum Weichteilbalancing simuliert und nachgestellt werden. Als Eingangsparameter für die Simulation dienen, neben den Versuchsergebnissen, magnetresonanztomographische Aufnahmen der Gelenkspräparate (in Kooperation mit der Radiologie der MHH). Diese werden mittels 3D-Segmentierungssoftware aufbereitet, um daraus Landmarken und Dimensionen einzelner Bandstrukturen zu ermitteln. Die Kopplung experimenteller Untersuchungen mit Simulationsmethoden ermöglicht damit eine effektive Analyse des Weichteilmanagements in der Kniearthroplastie.



**Abb. 1:** Methoden die im Zuge des Forschungsprojektes genutzt werden, um das Weichteilmanagement bei der Implantation von Knie-Totalendoprothesen zu verbessern.

Das von der DFG mit einem Gesamtvolumen von 374.763 EUR geförderte Projekt legt den Grundstein für eine modellbasierte, patientenspezifische Simulation des Weichteilbalancings aus dem ein Planungswerkzeug für die Knie-TEP in Folgeprojekten entwickelt werden kann.

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Krämer, Manuel (M.Sc.); Schwarze, Michael (Dipl.-Ing.), Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Orthopädische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, HU 873/7-1

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### 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

**Biologie und Wirkungsgrundlagen der Signalfaktoren BMP2, TGF- $\beta$  1/3, Smad8 L+MH2 (TP1)**

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG HO 2058/15-1

**Biomechanics of the subscapularis sling procedure**

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Orth. Kl.-intern

**Biomechanische Testung von Kunstknorpelimplantaten**

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: Orth. Kl.-intern

**Biomechanische Testung von osteochondralen Konstrukten**

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: MHH-intern

**Biomechanische Analyse unterschiedlicher Tenodesetechniken der langen Bizepssehne**

■ Projektleitung: Smith, Tomas (Dr. med.); Förderung: MHH-intern

**Elektrodenoptimierung für Neuroprothesen**

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.); 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

**Etablierung einer Implantat-gebundenen Alginat-Matrix zur zellvermittelten Neuronenprotektion**

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Medizinischen Hochschule Hannover; Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik (IBMT), St. Ingbert; Förderung: DFG HO 2058/13-1

**Femur FEM Benchmark (MSB-Net) Fixation stability and stiffness to bone of two implant systems for proximal femoral varisation osteotomy**

■ Projektleitung: Radtke, Kerstin (Dr. med.); Kooperationspartner: OrthoPediatrics; Förderung: Industrie

**Gradierte Implantate für Sehnen-Knochen-Verbindungen, Koordinationsantrag (TP9)**

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Anorganische Chemie, Leibniz Universität Hannover; Pharmazeutische Technologie Technische Universität Braunschweig; Mehrphasenprozesse, Leibniz Universität Hannover; Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie; Medizinische Hochschule Hannover; Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig; Technische Chemie Leibniz Universität Hannover; Technische Chemie, Leibniz Universität Hannover; Orthopädische Klinik im Annastift und Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Medizinische Hochschule Hannover; Plastische-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; Förderung: DFG FOR 2180 HO 2058/19-1

**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

**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

**Quantifizierung der Freisetzung und Aktivität der Signalfaktoren BMP2, TGF- $\beta$  1/3, Smad8 L+MH2 (TP6)**

■ Projektleitung: Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Pharmazeutische Technologie, Technische Universität Braunschweig; Förderung: DFG BU 2352/3-1, HO 2058/16-1

**Schaft und Osseointegration - Hüftkontakt und Muskelaktivierung bei Oberschenkelamputierten**

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Plastische, Hand- und Rekonstruktive Chirurgie, Sana Kliniken Lübeck; Förderung: DFG

**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

**Stammzelltherapie bei Hüftkopfnekrose**

■ Projektleitung: Flörkemeier, Thilo (PD Dr. med.); Förderung: Industrie

**Supramalleoläre Osteotomien**

■ Projektleitung: Plaaß, Christian (Dr. med.)

**Stabilitätsvergleich verschiedener Verriegelungssysteme von intramedullären Nägeln**

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Unfallchirurgische Klinik, Medizinische Hochschule Hannover

**Biomechanical evaluation of a novel implant for high tibial osteotomies**

■ Projektleitung: Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.); Kooperationspartner: Sint Maartenskliniek, Ubbergen, Niederlande; Förderung: Sint Maartenskliniek, Ubbergen, Niederlande

**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)

**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 "Muskuloskelettale Biomechanik netzwerks" der DGOU

## Originalpublikationen

Almohallami A, Behrens BA, Bouguecha A, Lerch M, Bentacur Escobar S, Stukenborg-Colsman C, Nolte I, Lucas K. Numerical analysis of the biomechanical complications accompanying the total hip replacement with NANOS-Prosthetic: bone remodelling and prosthesis migration. *Current directions in biomedical engineering* 2015;1(1):381-385

Becher C, Ettinger M, Ezechieli M, Kaps C, Ewig M, Smith T. Repair of retropatellar cartilage defects in the knee with microfracture and a cell-free polymer-based implant. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(7):1003-1010

Becher C, Fleischer B, Rase M, Schumacher T, Ettinger M, Ostermeier S, Smith T. Effects of upright weight bearing and the knee flexion angle on patellofemoral indices using magnetic resonance imaging in patients with patellofemoral instability. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;DOI: 10.1007/s00167-015-3829-8

Becher C, Schumacher T, Fleischer B, Ettinger M, Smith T, Ostermeier S. The effects of a dynamic patellar realignment brace on disease determinants for patellofemoral instability in the upright weight-bearing condition. *J Orthop Surg Res* 2015;10:126

Behrens BA, Betancur Escobar S, Niemeier H, Almohallami A, Vucetic M, Nolte I, Lucas K, Stukenborg-Colsman C, Lerch M, Bouguecha A. Fertigung einer universellen Hüftprothesenpfanne mittels Hochdruckblechumformung. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik* 2015;46(9):894-910

Behrens B-A, Bouguecha A, Vucetic M, Betancur Escobar S, Stukenborg-Colsman C, Lerch M, Nolte I, Almohallami A. Numerische Betrachtung der biomechanischen Komplikationen begleitend zur Totalhüftgelenkprothese: Knochenumbau und Prothesenmigration. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik* 2015;46(9):881-893

Boese CK, Bredow J, Ettinger M, Eysel P, Thorey F, Lechler P, Budde S. The Influence of Hip Rotation on Femoral Offset Following Short Stem Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2016;31(1):312-316

Bracht K, Angrisani N, Seitz JM, Eifler R, Weizbauer A, Reifenrath J. The influence of storage and heat treatment on a magnesium-based implant material: an in vitro and in vivo study. *Biomed Eng Online* 2015;14:92

Brand S, Ettinger M, Omar M, Hawi N, Krettek C, Petri M. Concepts and Potential Future Developments for Treatment of Periprosthetic Proximal Femoral Fractures. *Open Orthop J* 2015;9:405-411

Brand S, Klotz J, Hassel T, Petri M, Ettinger M, Krettek C, Goesling T, Bach FW. Erratum to: Different thermal conductivity in drilling of cemented compared with cementless hip prostheses in the treatment of periprosthetic fractures of the proximal femur-an experimental biomechanical analysis. *Int Orthop* 2015;39(9):1881

Bredow J, Oppermann J, Scheyerer MJ, Gundlfinger K, Neiss WF, Budde S, Floerkemeier T, Eysel P, Beyer F. Lumbar lordosis and sacral slope in lumbar spinal stenosis: standard values and measurement accuracy. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(5):607-612

Budde S. Hüft- und Knieendoprothetik: Verlauf des Körpergewichtes nach Prothesenimplantation. *Z Orthop Unfall* 2015;153(4):368

Budde S, Noll Y, Ziegelschmid V, Schroeder C, Koch A, Windhagen H. Determination of the efficacy of EVICEL on blood loss in orthopaedic surgery after total knee replacement: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015;16:299

Budde S, Seehaus F, Schwarze M, Hurschler C, Floerkemeier T, Windhagen H, Noll Y, Ettinger M, Thorey F. Analysis of migration of the Nanos(R) short-stem hip implant within two years after surgery. *Int Orthop* 2015;DOI: 10.1007/s00264-015-2999-9

Calliess T, Ettinger M, Hülsmann N, Ostermeier S, Windhagen H. Update on the etiology of revision TKA - Evident trends in a retrospective survey of 1449 cases. *Knee* 2015;22(3):174-179

Calliess T, Ettinger M, Stukenborg-Colsman C, Windhagen H. Kinematisches Alignment in der Knieendoprothetik: Konzept, Evidence und Limitation. *Orthopade* 2015;44(4):282-6, 288

Claassen L, Ettinger S, Modrejewski C, Daniilidis K, Stukenborg-Colsman C, Plass C. Das SPECT-CT in der Fuß- und Sprunggelenkschirurgie. *Fuss Sprunggelenk* 2015;13(2):103-112

Claassen L, Papst S, Reimers K, Stukenborg-Colsman C, Steintraesser L, Vogt PM, Kraft T, Niederbichler AD. Transdermal Nicotine Application Attenuates Cardiac Dysfunction after Severe Thermal Injury. *Biomed Res Int* 2015;2015:292076

Claassen L, Papst S, Reimers K, Stukenborg-Colsman C, Steintraesser L, Vogt PM, Kraft T, Niederbichler AD. Inflammatory response to burn trauma: nicotine attenuates proinflammatory cytokine levels. *Eplasty* 2014;14:e46

Claassen L, Plass C, Daniilidis K, Calliess T, von Lewinski G. Two-stage revision total knee arthroplasty in cases of periprosthetic joint infection: an analysis of 50 cases. *Open Orthop J* 2015;9:49-56

Claaßen L, Schlebbe J, Ettinger S, Daniilidis K, Stukenborg-Colsman C, Plass C. Ergebnisse der Großzehengrundgelenks-Interpositionsarthrodese im Vergleich zur primären Großzehengrundgelenksarthrodese - eine matched-pair Analyse des klinischen und pedobarographischen Outcomes. *Orthop Nachr* 2015;3(1):4

Daentzer D, Welke B, Hurschler C, Husmann N, Jansen C, Flamme CH, Richter BI. In vitro-analysis of kinematics and intradiscal pressures in cervical arthroplasty versus fusion-A biomechanical study in a sheep model with two semi-constrained prosthesis. *Biomed Eng Online* 2015;14:27

Daniilidis K, Georges P, Tibesku CO, Prehm P. Positive side effects of Ca antagonists for osteoarthritic joints-results of an in vivo pilot study. *J Orthop Surg Res* 2015;10:1

Daniilidis K, Jakobowitz E, Stukenborg-Colsman C, Calliess T, Windhagen H, Yao D. Alloarthroplastik kontra transfemorale Amputation. *Orthopade* 2015;44(6):458-464

- Diekmann J, Bauer S, Weizbauer A, Willbold E, Windhagen H, Helmecke P, Lucas A, Reifenrath J, Nolte I, Ezechieli M. Examination of a biodegradable magnesium screw for the reconstruction of the anterior cruciate ligament: A pilot in vivo study in rabbits. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016;59:1100-1109
- Durisin M, Reifenrath J, Weber CM, Eifler R, Maier HJ, Lenarz T, Seitz JM. Biodegradable nasal stents (MgF<sub>2</sub>-coated Mg-2 wt %Nd alloy)-A long-term in vivo study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2015;DOI: 10.1002/jbm.b.33559
- Durisin M, Seitz JM, Reifenrath J, Weber CM, Eifler R, Maier HJ, Lenarz T, Klose C. A novel biodegradable frontal sinus stent (MgNd2): a long-term animal study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;DOI: 10.1007/s00405-015-3774-7
- Erlenwein J, Przemek M, Degenhart A, Budde S, Falla D, Quintel M, Pflingsten M, Petzke F. The influence of chronic pain on post-operative pain and function after hip surgery: a prospective observational cohort study. *J Pain* 2016;17(2):236-247
- Ettinger M, Calliess T, Demurie A, Van den Wyngaert H, Ghijssels I. Patella-in-Place-Balancing: Technik für die Knieprothetik. *Orthopade* 2015;44(4):269-72, 274
- Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, Sibai J, Brückner T, Lichtinghagen R, Windhagen H, Lukasz A. Circulating Biomarkers for Discrimination Between Aseptic Joint Failure, Low-Grade Infection And High-Grade Septic Failure. *Clin Infect Dis* 2015;61(3):332-341
- Ettinger M, Zoch JM, Becher C, Hurschler C, Stukenborg-Colsman C, Claassen L, Ostermeier S, Calliess T. In vitro kinematics of fixed versus mobile bearing in unicondylar knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(6):871-877
- Ettinger S. Akute Achillessehnenruptur: Kostenersparnis ohne erhöhte Komplikationsrate durch konservative Therapie? *Z Orthop Unfall* 2015;153(4):367
- Ettinger S, Razaq R, Waizy H, Claassen L, Daniilidis K, Stukenborg-Colsman C, Plaass C. Operative Treatment of the Insertional Achilles Tendinopathy Through a Transtendinous Approach. *Foot Ankle Int* 2016;37(3):288-293
- Fang Z, Claassen L, Windhagen H, Daniilidis K, Stukenborg-Colsman C, Waizy H. Tibiototalcanal arthrodesis using a retrograde intramedullary nail with a valgus curve. *Orthop Surg* 2015;7(2):125-131
- Floerkemeier T, Budde S, Gronewold J, Radtke K, Ettinger M, Windhagen H, von Lewinski G. Short-stem hip arthroplasty in osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(5):715-722
- Jahnke A, Jakobowitz E, Ishaq BA, Rickert M, Bischel O. Influence of cerclages on primary stability of tumor megaprotheses subjected to distal femur defects. *Injury* 2016;47(2):453-459
- Jakubowitz E, Seeger JB. Periprosthetic fractures: concepts of biomechanical in vitro investigations. *Int Orthop* 2015;39(10):1971-1979
- Katthagen JC, Schwarze M, Bauer L, Meyer-Kobbe J, Voigt C, Hurschler C, Lill H. Is there any advantage in placing an additional calcar screw in locked nailing of proximal humeral fractures? *Orthop Traumatol Surg Res* 2015;101(4):431-435
- Kinkel S, Nadorf J, Graage JD, Jakobowitz E, Kretzer JP. Primary rotational stability of various megaprotheses in a biomechanical sawbone model with proximal femoral defects extending to the isthmus. *PLoS One* 2015;10(6):e0129149
- Kinkel S, Nadorf J, Thomsen MN, Heisel C, Jahnke A, Kretzer JP, Jakobowitz E. Fixation pattern of conical and cylindrical modular revision hip stems in different size bone defects. *Int Orthop* 2015;39(9):1819-1825
- Krämer M, Schilling M, Eifler R, Hering B, Reifenrath J, Besdo S, Windhagen H, Willbold E, Weizbauer A. Corrosion behavior, biocompatibility and biomechanical stability of a prototype magnesium-based biodegradable intramedullary nailing system. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2016;59:129-135
- Kundert HP, Plaass C, Stukenborg-Colsman C, Waizy H. Excision of Morton's Neuroma Using a Longitudinal Plantar Approach: A Midterm Follow-up Study. *Foot Ankle Spec* 2016;9(1):37-42
- Kwisda S, Dratzidis A, Ettinger M, Omar M, Hurschler C, Petri M, Krettek C, Jagodzinski M. A novel implant-free tibial pull-press-fixation for ACL reconstruction. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(11):1547-1552
- Mabuma J, Schwarze M, Hurschler C, Markert B, Ehlers W. Effects of osteoarthritis and pathological walking on contact stresses in femoral cartilage. *Biomech Model Mechanobiol* 2015;14(6):1167-1180
- Moroder P, Runer A, Kraemer M, Fierlbeck J, Niederberger A, Cotofana S, Vasvari I, Hettegger B, Tauber M, Hurschler C, Resch H. Influence of defect size and localization on the engagement of reverse Hill-Sachs lesions. *Am J Sports Med* 2015;43(3):542-548
- Müller CW, Pfeifer R, Meier K, Decker S, Reifenrath J, Gössling T, Wesling V, Krettek C, Hurschler C, Krämer M. A Novel Shape Memory Plate Osteosynthesis for Noninvasive Modulation of Fixation Stiffness in a Rabbit Tibia Osteotomy Model. *Biomed Res Int* 2015;2015:DOI: 10.1155/2015/652940
- Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Guenther D, Gehrke T, Krettek C, Mommsen P. Synovial C-reactive protein as a marker for chronic periprosthetic infection in total hip arthroplasty. *Bone Joint J* 2015;97-B(2):173-176
- Pastor MF, Ezechieli M, Classen L, Kieffer O, Miltner O. Prospective study of injury in volleyball players: 6 year results. *Technol Health Care* 2015;23(5):637-643
- Pastor MF, Kaufmann M, Gettmann A, Wellmann M, Smith T. Total Versus Hemiarthroplasty for Glenohumeral Arthritis According to Preoperative Glenoid Erosion. *Orthop Rev (Pavia)* 2015;7(2):5923
- Petri M, Ettinger M, Stuebig T, Brand S, Krettek C, Jagodzinski M, Omar M. Current Concepts for Patellar Dislocation. *Arch Trauma Res* 2015;4(3):e29301

Plaass C, Claassen L, Daniilidis K, Fumy M, Stukenborg-Colsman C, Schmiedl A, Ettinger S. Placement of Plantar Plates for Lapidus Arthrodesis: Anatomical Considerations. *Foot Ankle Int* 2015;DOI: 10.1177/1071100715619607

Plaass C, Hasler CC, Heininger U, Studer D. Bacterial colonization of VEPTR implants under repeated expansions in children with severe early onset spinal deformities. *Eur Spine J* 2016;25(2):549-556

Pogozhykh O, Pogozhykh D, Neehus AL, Hoffmann A, Blasczyk R, Müller T. Molecular and cellular characteristics of human and non-human primate multipotent stromal cells from the amnion and bone marrow during long term culture. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:150

Radtke C, Callies T, Windhagen H, Vogt P. Haut- und Weichteilkomplikationen nach tumororthopädischen Eingriffen: Interdisziplinäres Management. *Chirurg* 2015;86(3):234-241

Reifenrath J, Marten AK, Angrisani N, Eifler R, Weizbauer A. In vitro and in vivo corrosion of the novel magnesium alloy Mg-LaNd-Zr: influence of the measurement technique and in vivo implant location. *Biomed Mater* 2015;10(4):045021

Ries C, Schopf W, Dietrich F, Franke S, Jakubowitz E, Sobau C, Heisel C. Die anatomische Rekonstruktion des Hüftgelenks: ein Vergleich von Kurz- und Standardschaft. *Z Orthop Unfall* 2015;153(1):46-50

Rössig C, Angrisani N, Helmecke P, Besdo S, Seitz JM, Welke B, Fedchenko N, Kock H, Reifenrath J. In vivo evaluation of a magnesium-based degradable intramedullary nailing system in a sheep model. *Acta Biomater* 2015;25:369-383

Salinas Tejedor L, Berner G, Jacobsen K, Gudi V, Jungwirth N, Hansmann F, Gingele S, Prajeeth CK, Baumgärtner W, Hoffmann A, Skripuletz T, Stangel M. Mesenchymal stem cells do not exert direct beneficial effects on CNS remyelination in the absence of the peripheral immune system. *Brain Behav Immun* 2015;50:155-165

Saran S, Tran DD, Ewald F, Koch A, Hoffmann A, Koch M, Nashan B, Tamura T. Depletion of three combined THOC5 mRNA export protein target genes synergistically induces human hepatocellular carcinoma cell death. *Oncogene* 2015;DOI: 10.1038/nc.2015.433

Schäck LM, Buettner M, Wirth A, Neunaber C, Krettek C, Hoffmann A, Noack S. Expression of CD24 in Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells Is Regulated by TGFbeta3 and Induces a Myofibroblast-Like Genotype. *Stem Cells Int* 2016;2016:1319578

Seehaus F, Schwarze M, Flörkemeier T, von Lewinski G, Kaptein BL, Jakubowitz E, Hurschler C. The use of single-representative reverse-engineered surface-models for RSA does not affect measurement accuracy and precision. *J Orthop Res* 2015;DOI: 10.1002/jor.23098

Smith T, Bäunker A, Krämer M, Hurschler C, Kaufmann M, Pastor MF, Wellmann M. Biomechanical evaluation of inferior scapula notching of reverse shoulder arthroplasty depending on implant configuration and scapula neck anatomy. *Int J Shoulder Surg* 2015;9(4):103-109

Struck M, Wellmann M, Becher C, Pastor MF, Smith T. Results of an open posterior bone block procedure for recurrent posterior shoulder instability after a short- and long-time follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24(2):618-624

von Lewinski G, Floerkemeier T. 10-Year Experience with Short Stem Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics* 2015;38(3 Suppl):S51-6

Weizbauer A, Kieke M, Rahim MI, Angrisani GL, Willbold E, Diekmann J, Flörkemeier T, Windhagen H, Müller PP, Behrens P, Budde S. Magnesium-containing layered double hydroxides as orthopaedic implant coating materials-An in vitro and in vivo study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2015;DOI: 10.1002/jbm.b.33422

Welke B, Schwarze M, Hurschler C, Book T, Magdu S, Daentzer D. In vitro investigation of a new dynamic cervical implant: comparison to spinal fusion and total disc replacement. *Eur Spine J* 2015;DOI: 10.1007/s00586-015-4361-8

Wiegmann B, Korossis S, Burgwitz K, Hurschler C, Fischer S, Haverich A, Kuehn C. In Vitro Comparison of Biological and Synthetic Materials for Skeletal Chest Wall Reconstruction. *Ann Thorac Surg* 2015;99(3):991-998

Willbold E, Gu X, Albert D, Kalla K, Bobe K, Brauneis M, Janning C, Nellesen J, Czayka W, Tillmann W, Zheng Y, Witte F. Effect of the addition of low rare earth elements (lanthanum, neodymium, cerium) on the biodegradation and biocompatibility of magnesium. *Acta Biomater* 2015;11:554-562

### Buchbeiträge, Monografien

Bauer R, Kerschbaumer F, Poisel S, Wirth CJ. Lateral Approach to the Calcaneus. In: Kerschbaumer F, Weise K, Wirth CJ[Hrsg.]: *Operative Approaches in Orthopedic Surgery and Traumatology*. 2. Aufl. New York: Thieme, 2015. S. 180-185

### Abstracts

2015 wurden 86 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Flörkemeier, Thilo (PD Dr. med.): Einfluss der Hüftkopfnekrose auf eine sich metaphysär verankernde Kurzschaftprothese.

### Promotionen

Bobe, Katharina (Dr. rer. biol. hum.): In vitro und in vivo Evaluation von offen-porösen versus soliden Implantaten aus biodegradablen Magnesium.

Brandt, Mike (Dr. med.): Operative Therapie des symptomatischen Pes planovalgus Vergleichsstudie zum Outcome der extraartikulären Arthrodesenach GriceGreen und der Calcaneusverlängerungstosteotomie nach Evans.

Gettmann, Andre (Dr. med.): Klinisch-radiologische Ergebnisse sowie Leistungs- und Sportfähigkeit nach humeralem Oberflächenersatz.

Hinken, Lukas (Dr. med.): Auswertung des Therapieerfolges der Kopforthesentherapie bei 1050 Patienten anhand digitaler dreidimensionaler Schädelaufnahmen unter Beachtung spezifischer

Aspekte von lagebedingter Plagiocephalie und Brachycephalie.

Kley, Kristian (Dr. med.): Vergleich der dynamischen vs. statischen Rekonstruktion des medialen patellofemorale Ligaments (MPFL) eine matched-pair Analyse.

Magdu, Stephan (Dr. med.): Biomechanische Untersuchungen zu intradiskalen Druckverhältnissen nach simulierter Fusion und dynamischem Bandscheibenersatz eine in vitro-Studie an der humanen polysegmentalen Halswirbelsäule.

Modrejewski, Christian (Dr. med.): Die biomechanische Charakterisierung von degradablen Plattendemonstratoren nach in vitro-Korrosion.

Panahi, Babak (Dr. med.): Die Chevron-Osteotomie in der operativen Versorgung des Hallux-Valgus eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse.

Razzaq, Rameez (Dr. med.): Die Behandlung der Insertionstendinopathie der Achillessehne über einen transtendinösen Zugang.

### Bachelor

Spent, Andreas (B.Sc.): Gestaltung und Prüfung eines biomechanischen Ersatzmodell der humanen Lendenwirbelsäule.

### Wissenschaftspreise

Schwarze, Michael (Dipl.-Ing.); Hurschler, Christof (PD Dr.-Ing.) et al.: Am 08.05. von der Deutsche Gesellschaft für Biomechanik in Bonn: Influence of plate material and screw design on stiffness and ultimate load of locked plating in osteoporotic proximal humeral fractures.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Windhagen, Henning (Prof. Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research, Clinical Orthopaedics and Related Research (CORR), Biomaterials. Wissenschaftliches Beiratsmitglied von Der Orthopäde. Editorial Board Mitglied von Der Orthopäde, Zeitschrift für Orthopädie und Traumatologie. Präsident des Stiftungsrates der Association of Orthopaedic Research (AFOR). Gutachter bei der Stipendiumvergabe des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF). Vizepräsident 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. Designierter Präsident der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik. Vorstandsmitglied der Sektion Grundlagenforschung der Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU). Koordinator des Clusters Biomechanische Prüfung von Tissue-Engineering Gewebe des Netzwerks Muskuloskeletale Biomechanik (MSB-NET) der DGOU.

Becher, Christoph (PD Dr. med.): Gutachter von 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-Patellofemorale“. 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 der Journals Orthopaedic Reviews; Knee Surgery, Sports, Traumatology and Arthroscopy (KSSTA); Trials; Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery (AOTS); Koordinator der Rubrik „Für Sie gelesen“ der Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie.

Daentzer, Dorothea (PD Dr. med.): Mitglied im Editorial Board von International Journal of Orthopedics and Rehabilitation (IJOR), International Orthopedics (Int Orthop), 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 BMJ Case Reports, Journal of Pediatric Surgery, Yonsei Medical Journal, European Spine Journal, BMC Muskuloskeletale Disorders, PLOS one, Therapeutics and Clinical Risk Management (Ther Clin Risk Manag). 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 und Journal of International Medical Research, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine; Editor bei annals of orthopedics and rheumatology sowie International Journal of Orthopaedics.

Gossé, Frank (Priv.-Doz. 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. Weiterbildungsermächtigter 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“.

Herold, Dieter (Dr. med.): Mitglied der Kommission Qualitätssicherung Säuglingssonographie KV Niedersachsen.



Hoffmann, Andrea (Prof. Dr. rer. nat.): Sprecher DFG-FOR 2180 "Gradierte Implantate für Sehnen-Knochen-Verbindungen", Außerplanmäßiger Professor MHH, Gutachter für DFG und diverse Fachzeitschriften. Prüfer: B.Sc. Biologie (Leibniz Universität), Dissertationen (Exzellenzcluster Rebirth) Jakobowitz, Eike (Dr. Dr. sc. hum. Dipl.-Ing. (FH)): Gutachter von Acta of Bioengineering and Biomechanics, Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie, Medical Science Monitor.

Lerch, 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 (FourMit) 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 „Minimalinvasive Hüftoperation“ und „Hüft-Navigation“ der Aesculap Academy. Fachexpertin und Mitglied des Zertifikaterteilungsausschuss EndoCert zur Zertifizierung von Endoprothetikzentren.

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 Ärztesgesellschaft für manuelle Kinderbehandlung und Atlastherapie. 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 (Priv.-Doz. Dr. med.): Gutachter von Zeitschrift für Operative Orthopädie und Traumatologie. Instruktor DEGUM; Dozent Donau-Universität Krems, Studiengang Muskuloskeletale Physiotherapy; Lehrkörper MHH; Mitglied RAMOWE Niedersachsen; Mitglied VDSO.

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).

Welke, Bastian (Dr. Ing.): Gutachter von European Spine Journal, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Interventions in Aging; Stellvertretender Sprecher des Netzwerkes Muskuloskelettale Biomechanik (MSB-NET); Sprecher des Clusters Experimentelle Gelenkinematik des Netzwerkes Muskuloskelettale Biomechanik (MSB-NET)

Wellmann, Mathias (PD Dr. med.): Gutachter von Journal of Orthopaedic Research, Journal of Arthroscopy and Related Research.

## Klinik für Unfallchirurgie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Christian Krettek, FRACS

Tel.: 0511/532-2050 • E-Mail: Krettek.Christian@mh-hannover.de •

■ Keywords: Unfallchirurgie, Orthopädie, Trauma, Sepsis, Infekt, Lebensqualität, Frakturheilung, Unfallforschung, 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 muskuloskelettalen 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 entwickelt und Verfahren zur Analyse von Deformitäten sowie physiologischen Unterschieden verschiedener Knochen, z.B. der femoralen Antetorsion sowie deren klinische Bedeutung untersucht.

Eine strukturierte Unfalldokumentation am Unfallort erfolgt durch die Verkehrsunfallforschung 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.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Evaluation der Lebensqualität nach operativer Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen bei Mamma-carcinom (Mamma-CA)**

Das Mamma-CA ist insgesamt die neunt-häufigste Todesursache in Deutschland. In 2011 verstarben insgesamt 17.815 Frauen an einer bösartigen Neubildung der Brustdrüse, sie ist somit die häufigste nichtkardiale Todesursache bei Frauen. Eine Metastasierung, sofern sie auftritt, zeigt ein generalisiertes, die lokalen Grenzen der Brust überschreitendes, Krankheitsbild an.

Im Bereich der Wirbelsäule treten Metastasen tumorentitätsübergreifend in ca. 70% der Fälle zumeist im Bereich der Brustwirbelsäule auf. Die operative Intervention bei in die Wirbelsäule metastasiertem Mamma-CA ist zumeist als palliativ zu betrachten und soll der Leidensreduktion sowie Verbesserung der Lebensqualität dienen.

Die OP-Indikation ergibt sich daher aus a) therapieresistenten Schmerzen b) neurologischen Ausfällen bis zur Querschnitts-Symptomatik bzw. Verlust von Harnblasen- und Mastdarmfunktion c) drohender Instabilität sowie gelegentlich bei unbekanntem Primarius d) zur Diagnosesicherung. In seltenen Fällen ist im Falle einer soliden Metastase jedoch auch ein kurativer Therapieansatz möglich.

Verschiedene operative Techniken stehen zur Verfügung: minimalinvasive perkutane Zementierungstechniken, die transpediculäre Stabilisierung der Wirbelsäule sowie die Kombination mit einer Dekompression des Rückenmarks bzw. sogar Metastasen-Resektion. Da zumeist kein kurativer Therapieansatz besteht, ist das Ziel einer Operation gemäß internationalem Konsens die Verbesserung der Lebensqualität. Selbige ist bisher jedoch nur unzureichend untersucht: Die Analyse der aktuellen Literatur zeigt, dass die Wahl der OP-Technik zumeist individuell vom Operateur abhängt, da entsprechende Leitlinien fehlen.

Ziel dieser Studie ist es daher, prospektiv Daten über die Lebensqualität nach entsprechenden chirurgischen Eingriffen zu gewinnen, die im Anschluss eine statistische Fallzahlschätzung für eine prospektive randomisierte Studie erlauben. Hierbei soll insbesondere der Einfluss der chirurgischen Therapie auf die Lebensqualität bei Patienten mit Wirbelsäulenmetastasen eines Mamma-CAs untersucht werden. Die so gewonnenen Daten sollen sodann mit den Ergebnissen nach chirurgischer Therapie von Wirbelsäulenmetastasen anderer Entitäten verglichen werden.

Vor Beginn der prospektiven Datenerfassung führten wir zunächst eine retrospektive Analyse von 162 Patienten durch, welche in unserer Klinik operiert wurden. 75 dieser Patienten hatten Wirbelsäulenmetastasen eines Nieren-, Bronchial- oder Mamma-CAs. Die Indikation zur operativen Therapie wurde insbesondere auf Grund von Schmerzen, neurologischen peripheren Defiziten sowie der biomechanischen Stabilität gestellt. Es zeigte sich, dass insgesamt 15 verschiedene OP-Verfahren verwendet wurden. Am häufigsten erfolgte eine dorsale Stabilisierung sowie Dekompression. Die häufigste Komplikation waren hierbei Blutungen (21x), 79 Patienten waren postoperativ intensivpflichtig, die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes betrug durchschnittlich 16 Tage. Letzteres demonstriert die zum Teil hohe Invasivität der Metastasenchirurgie an der Wirbelsäule. Es zeigten sich große interindividuelle Unterschiede der Operateure, welche OP-Technik verwendet wurde.

Diese Daten als Grundlage verwendend sowie basierend auf der aktuellen Literatur initiierten wir unsere aktuelle prospektive Studie, in welcher wir alle Patienten, welche an Wirbelsäulenmetastasen leiden, in Bezug auf ihre Lebensqualität untersuchen. Im Fokus steht hierbei das Mamma-CA. Im Rahmen eines standardisierten Studienprotokolls werden alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllen, sowohl in der Sprechstunde, als auch auf Station erfasst und in die Studie eingeschlossen. Hierbei werden folgende Scores verwendet: SF-36, Rolland Morris Disability Questionnaire, Oswestry Disability Index und EQ-5D. Zusätzlich werden einzelne Fragen zum Alltag der Patienten gestellt.

Das langfristige Ziel dieser Studie ist die Optimierung der chirurgischen Therapie von Wirbelsäulenmetastasen des Mamma-CAs. Letztere soll so minimal-invasiv wie möglich sein und zugleich die bestmögliche Lebensqualität trotz metastasiertem Krankheitsbild ermöglichen.

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (Dr. med.); Decker, Sebastian (Dr. med.); Förderung: Claudia von Schilling Foundation

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Biomechanische Evaluierung einer neu entwickelten minimalinvasiven Technik zur lumbopelvinen Stabilisierung**

■ Projektleitung: Decker, Sebastian (Dr. med.); Kooperationspartner: Krämer, Manuel (M.Sc.), Labor für Biomechanik und Biomaterialien der Orthopädischen Klinik der MHH; Förderung: HiLF, MHH

**Untersuchung der Ausrissstabilität eines supraacetabulären Fixateur externe: gebohrt vs. ungebohrt**

■ Projektleitung: Decker, Sebastian (Dr. med.); Förderung: Traumastiftung

**Klinische Ergebnisse und volkswirtschaftliche Folgen der Gelenklösung (= Arthrolyse) des arthrotischen oberen Sprunggelenkes**

■ Projektleitung: Gaulke, Ralph (Prof. Dr. med.); Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung über Klin. Struc. Med. Programm der MHH

**Tibiatorsion - Die Wertigkeit der klinischen Bestimmung im Vergleich zur Computertomographie**

■ Projektleitung: Hawi, Nael (PD Dr. med.); Liidakis, Emmanouil (PD Dr. med.); Förderung: Dr. h.c. Robert Mathys Stiftung

**Beschreibung einer neuen Methode zur Rotatorenmanschettenfixation**

■ Projektleitung: Hawi, Nael (PD Dr. med.); Meller, Rupert (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Labor für Biomechanik und Biomaterialien der Orthopädischen Klinik der MHH; Förderung: Alwin Jäger Stiftung

**Quadrokortikale versus trikortikale Schraubenfixierung des Korakoids nach Korakoidtransfer nach Latarjet bei rezidivierender Schulterinstabilität: Eine biomechanische Studie**

■ Projektleitung: Hawi, Nael (PD Dr. med.); Meller, Rupert (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Labor für Biomechanik und Biomaterialien der Orthopädischen Klinik der MHH; Förderung: AXIS Forschungsstiftung

**Roboterassistierte, sensorgeführte Reposition von Frakturen der Röhrenknochen in den unteren und oberen Extremitäten des Menschen**

■ Projektleitung: Krettek, Christian (Prof. Dr. med.); Stübig, Timo (Dr. med.); Kooperationspartner: Uni Braunschweig; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Neue Chance in der Behandlung des Multiorganversagens nach Polytrauma? - Der sgp130Fc Antikörper als Regulator der Immunantwort**

■ Projektleitung: Macke, Christian (Dr. med.); Kooperationspartner: Oestern, Stephanie (Dr. med.), Uniklinik Kiel; Förderung: Hochschulinterne Leistungsförderung - MHH

**Der Ersatz des vorderen Kreuzbandes bei offenen Wachstumsfugen**

■ Projektleitung: Meller, Rupert (Prof. Dr. med.); Förderung: Smith & Nephew

**Steifigkeitsvariable Plattenosteosynthese unter Verwendung einer Formgedächtnislegierung im Schafmodell.**

■ Projektleitung: Müller, Christian W. (Dr. med.); Förderung: Traumastiftung

**Mechanismen der Frakturheilung und Knochenregeneration nach Trauma-Hämorrhagie**

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Gezielte Immunmodulation durch Einsatz mesenchymaler Stammzellen**

■ Projektleitung: Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.); Förderung: Traumastiftung

**Identifizierung von Biomarkern für die Diagnostik von periimplantären Infektionen**

■ Projektleitung: Omar, Mohamed (Dr. med.); Förderung: AXIS Forschungsstiftung

**FE-Nr. 92.1002/2014; Erhebung am Unfallort**

■ Projektleitung: Otte, Dietmar (Prof. Dipl.-Ing.); Förderung: Bundesanstalt für Straßenwesen

**FE-Nr. 82.0597/2013; Potenzial und Test von Rückfahsassistenten bei Pkw (M1) und Kleintransportern (N1)**

■ Projektleitung: Otte, Dietmar (Prof. Dipl.-Ing.); Förderung: Bundesanstalt für Straßenwesen

**FE-Nr. 82.0554/2012; Auswertung von Unfalldaten aus den Erhebungen am Unfallort**

■ Projektleitung: Otte, Dietmar (Prof. Dipl.-Ing.); Förderung: Bundesanstalt für Straßenwesen

**Navigated reduction of tibial plateau impression fractures using the kyphon exact balloon**

■ Projektleitung: Panzica, Martin (Dr. med.); Förderung: Medtronic

**Heterotope in vivo-Kultivierung von Bandregeneraten mit biphasischem Aufbau und mechanischer Stimulation im Schlaf**

■ Projektleitung: Petri, Maximilian (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover; Förderung: AGA - Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; Labor für Biomechanik und Biomaterialien der Orthopädischen Klinik der MHH

**Klinisch vergleichende Nachuntersuchung nach versorgter periprothetischer Femurfraktur sowie nach elektiver Hüft-Totalendoprothese**

■ Projektleitung: Brand, Stephan (Dr. med.)

**Klinisches Ergebnis nach operativer Therapie subaxialer Verletzungen der Halswirbelsäule**

■ Projektleitung: Decker, Sebastian (Dr. med.)

**Vergleichende Analyse von Stammzellen verschiedener Spender in Hinsicht auf Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Lebensweise**

■ Projektleitung: Noack, Sandra (Dr. rer. nat.)

**Posttraumatische Immunantwort beim polytraumatisierten Patienten mit besonderer Berücksichtigung von Chemokinen**

■ Projektleitung: Winkelmann, Marcel (Dr. med.)

**Einklemmung bei polytraumatisierten Patienten in der Luftrettung: Einfluss auf das Outcome?**

■ Projektleitung: Zeckey, Christian (PD Dr. med.)

**Originalpublikationen**

Adams HA, Flemming A, Krettek C, Koppert W. Der Notfallplan des Krankenhauses. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2015;110(1):37-48

Bertling M, Suero E, Aach M, Schildhauer T, Meindl R, Citak M. Patients with thoracic trauma and concomitant spinal cord injury have a markedly decreased mortality rate compared to patients without spinal cord injury. *Int Orthop* 2016;40(1):155-159

Brand S, Ettinger M, Omar M, Hawi N, Krettek C, Petri M. Concepts and Potential Future Developments for Treatment of Periprosthetic Proximal Femoral Fractures. *Open Orthop J* 2015;9:405-411

Citak M, Klattke TO, Suero EM, Lenhart J, Gehrke T, Kendoff D. Are patients with preoperative air travel at higher risk for venous thromboembolism following primary total hip and knee arthroplasty? *Technol Health Care* 2015;23(3):307-311

Decker S, Gottlieb J, Cruz DL, Müller CW, Wilhelmi M, Krettek C, Wilhelmi M. Percutaneous dilatational tracheostomy (PDT)

in trauma patients: a safe procedure. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2015;DOI: 10.1007/s00068-015-0578-9

Decker S, Krämer M, Marten AK, Pfeifer R, Wesling V, Neunaber C, Hurschler C, Krettek C, Müller CW. A nickel-titanium shape memory alloy plate for contactless inverse dynamization after internal fixation in a sheep tibia fracture model: A pilot study. *Technol Health Care* 2015;23(4):463-474

Guenther D, Irarrazaval S, Nishizawa Y, Vernacchia C, Thorhauer E, Musahl V, Irrgang JJ, Fu FH. Variation in the shape of the tibial insertion site of the anterior cruciate ligament: classification is required. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;DOI: 10.1007/s00167-015-3891-2

Guenther D, Kendoff D, Omar M, Cui LR, Gehrke T, Haasper C. Total Hip Arthroplasty in Patients with Skeletal Dysplasia. *J Arthroplasty* 2015;30(9):1574-1576

- Guenther D, Kendoff D, Omar M, Cui LR, Schmid S, Jakobs O, Gehrke T, Haasper C. Total knee arthroplasty in patients with skeletal dysplasia. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(8):1163-1167
- Guenther D, Schmid S, Klatte TO, Widhalm HK, Omar M, Krettek C, Gehrke T, Kendoff D, Haasper C. Overweight and obesity in hip and knee arthroplasty: Evaluation of 6078 cases. *World J Orthop* 2015;6(1):137-144
- Guenther D, Thomas P, Kendoff D, Omar M, Gehrke T, Haasper C. Allergic reactions in arthroplasty: myth or serious problem? *Int Orthop* 2016;40(2):239-244
- Hafke B, Petri M, Suero E, Neunaber C, Kwisda S, Krettek C, Jagodzinski M, Omar M. Chondrocyte survival in osteochondral transplant cylinders depends on the harvesting technique. *Int Orthop* 2015;DOI: 10.1007/s00264-015-3065-3
- Hawi N, Kenawey M, Panzica M, Stuebig T, Omar M, Krettek C, Lioudakis E. Nail-medullary canal ratio affects mechanical axis deviation during femoral lengthening with an intramedullary distractor. *Injury* 2015;46(11):2258-2262
- Hawi N, Kendoff D, Citak M, Gehrke T, Haasper C. Septic single-stage knee arthrodesis after failed total knee arthroplasty using a cemented coupled nail. *Bone Joint J* 2015;97-B(5):649-653
- Hawi N, Krettek C, Hawi A, Meller R. The Simple Cow Hitch Stitch Technique for Arthroscopic Rotator Cuff Repair and Stabilization Using Knotless Suture Anchors. *Arthrosc Tech* 2015;4(3):e189-91
- Hawi N, Reinhold A, Suero EM, Lioudakis E, Przyklenk S, Brandes J, Schmiedl A, Krettek C, Meller R. The Anatomic Basis for the Arthroscopic Latarjet Procedure: A Cadaveric Study. *Am J Sports Med* 2016;44(2):497-503
- Jagodzinski M, Kokemüller H, Jehn P, Vogt P, Gellrich NC, Krettek C. Präfabrikation von Knochentransplantaten. *Chirurg* 2015;86(3):259-262
- Kwisda S, Dratzidis A, Ettinger M, Omar M, Hurschler C, Petri M, Krettek C, Jagodzinski M. A novel implant-free tibial pull-press-fixation for ACL reconstruction. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(11):1547-1552
- Lioudakis E, Bergeron SG, Zukor DJ, Huk OL, Epure LM, Antoniou J. Perioperative Complications and Length of Stay After Revision Total Hip and Knee Arthroplasties: An Analysis of the NSQIP Database. *J Arthroplasty* 2015;30(11):1868-1871
- Lioudakis E, Carli A, Zukor D, Huk O, Antoniou J. Corrosion at the Head-Neck Taper Interface affects the Prognosis of Hip Revision Surgery. 2015;26-33
- Meller R, Hawi N, Schmiedem U, Millett PJ, Petri M, Krettek C. Posttraumatische Fehlstellungen und Pseudarthrosen des proximalen Humerus. Möglichkeiten und Grenzen der Korrekturosteotomie. *Unfallchirurg* 2015;118(7):577-585
- Müller CW, Hildebrandt K, Gerich T, Krettek C, van Griensven M, Rosado Balmayor E. BMP-2-transduced human bone marrow stem cells enhance neo-bone formation in a rat critical-sized femur defect. *J Tissue Eng Regen Med* 2015;DOI: 10.1002/term.2015
- Müller CW, Pfeifer R, Meier K, Decker S, Reifenrath J, Gösling T, Wesling V, Krettek C, Hurschler C, Krämer M. A Novel Shape Memory Plate Osteosynthesis for Noninvasive Modulation of Fixation Stiffness in a Rabbit Tibia Osteotomy Model. *Biomed Res Int* 2015;2015;DOI: 10.1155/2015/652940
- Mutschler W, Krettek C. Die Herausgeber von *Der Unfallchirurg* danken den Gutachtern 2014. *Unfallchirurg* 2015;118(1):6
- Neunaber C, Angela Y, Safi S, Krettek C, Zeckey C. Beneficial effects of finasteride on hepatic and pulmonary immune response after trauma hemorrhage in mice. *Cytokine* 2015;74(1):123-129
- Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Guenther D, Gehrke T, Krettek C, Mommsen P. Synovial C-reactive protein as a marker for chronic periprosthetic infection in total hip arthroplasty. *Bone Joint J* 2015;97-B(2):173-176
- Omar M, Suero EM, Hawi N, Decker S, Krettek C, Citak M. Preoperative virtual reduction reduces femoral malrotation in the treatment of bilateral femoral shaft fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(10):1385-1389
- Panzica M, Janzik J, Bobrowsitsch E, Krettek C, Hawi N, Hurschler C, Jagodzinski M. Biomechanical comparison of two surgical techniques for press-fit reconstruction of the posterolateral complex of the knee. *Arch Orthop Trauma Surg* 2015;135(11):1579-1588
- Persson J, Peters S, Haddadin S, O'Loughlin PF, Krettek C, Gaulke R. The prognostic value of radiologic parameters for long-term outcome assessment after an isolated unilateral calcaneus fracture. *Technol Health Care* 2015;23(3):285-298
- Petri M, Ettinger M, Stuebig T, Brand S, Krettek C, Jagodzinski M, Omar M. Current Concepts for Patellar Dislocation. *Arch Trauma Res* 2015;4(3):e29301
- Relja B, Horstmann JP, Konradowitz K, Jurida K, Schaible A, Neunaber C, Oppermann E, Marzi I. Nlrp1 inflammasome is down-regulated in trauma patients. *J Mol Med (Berl)* 2015;93(12):1391-1400
- Saiegh YA, Suero EM, Guenther D, Hawi N, Decker S, Krettek C, Citak M, Omar M. Sectioning the anterolateral ligament did not increase tibiofemoral translation or rotation in an ACL-deficient cadaveric model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;DOI: 10.1007/s00167-015-3787-1
- Schaper M, Berndt M, Schrimpf C, Wilhelmi M, Efff M, Haverich A, Wilhelmi M. Faxumfrage zum Informationsbedarf niedersächsischer Hausärzte zum Thema „Medizinische Implantate“. *Zentralbl Chir* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1545826
- Schröter C, Schulte-Sutum A, Zeckey C, Winkelmann M, Krettek C, Mommsen P. Unfälle im Reitsport: Analyse von Verletzungsmechanismen und -mustern. *Unfallchirurg* 2015;DOI: 10.1007/s00113-015-0074-z
- Suero EM, Hawi N, Citak M, Decker S, Brandes J, Meller R, Krettek C, Stübig T. Intraoperative imaging of the shoulder: A comparison of two- and three-dimensional imaging techniques. *Technol Health*

Care 2015;23(2):171-177

Suero EM, Hawi N, Westphal R, Sabbagh Y, Citak M, Wahl FM, Krettek C, Liodakis E. The effect of distal tibial rotation during high tibial osteotomy on the contact pressures in the knee and ankle joints. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;DOI: 10.1007/s00167-015-3553-4

Suero EM, Sabbagh Y, Westphal R, Hawi N, Citak M, Wahl FM, Krettek C, Liodakis E. Effect of medial opening wedge high tibial osteotomy on intraarticular knee and ankle contact pressures. *J Orthop Res* 2015;33(4):598-604

Teng S, Yi C, Krettek C, Jagodzinski M. Smoking and risk of prosthesis-related complications after total hip arthroplasty: a meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2015;10(4):e0125294

Weber-Spickschen TS, Alfke D, Agneskirchner JD. The use of a modular system to convert an anatomical total shoulder arthroplasty to a reverse shoulder arthroplasty: Clinical and radiological results. *Bone Joint J* 2015;97-B(12):1662-1667

Weuster M, Mommsen P, Pfeifer R, Mohr J, Ruchholtz S, Flohe S, Fröhlich M, Keibl C, Seekamp A, van Griensven M, Witte I. Induced Hypothermia Does Not Harm Hemodynamics after Polytrauma: A Porcine Model. *Mediators Inflamm* 2015;2015:829195

Zakko P, van Eck CF, Guenther D, Irrgang JJ, Fu FH. Can we predict the size of frequently used autografts in ACL reconstruction? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;DOI: 10.1007/s00167-015-3695-4

## Übersichtsarbeiten

Adams HA, Flemming A, Lange C, Koppert W, Krettek C. Versorgungskonzepte im Grossschadens- und Katastrophenfall. Das Konzept der Erstversorgungsklinik. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2015;110(1):27-36

Chubinskaya S, Haudenschild D, Gasser S, Stannard J, Krettek C, Borrelli J Jr. Articular Cartilage Injury and Potential Remedies. *J Orthop Trauma* 2015;29(Suppl. 12):S47-S52

Decker S, Müller CW, Omar M, Krettek C, Schwab F, Trobisch PD. Die sagittale Wirbelsäulenbalance - klinische Bedeutung und radiologische Bemessung. *Z Orthop Unfall* 2015;DOI: 10.1055/s-0041-109327

Gaulke R. Update Unfallchirurgie Verletzungen der oberen Extremitäten. *Unfallchirurg* 2015;118(6):480-481

Gaulke R, Bachmann S, Wiebking U, Krettek C. Ausrissfraktur des Processus styloideus ulnae bei der distalen Radiusfraktur. *Obere Extremität* 2015;10(3):168-172

Guenther D, Griffith C, Lesniak B, Lopomo N, Grassi A, Zaffagnini S, Fu FH, Musahl V. Anterolateral rotatory instability of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23(10):2909-2917

Jakobs O, Schoof B, Klätte TO, Schmidl S, Fensky F, Guenther D, Frommelt L, Gehrke T, Gebauer M. Fungal periprosthetic joint infection in total knee arthroplasty: a systematic review. *Orthop*

Rev (Pavia) 2015;7(1):5623

Teng S, Yi C, Krettek C, Jagodzinski M. Bisphosphonate Use and Risk of Implant Revision after Total Hip/Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One* 2015;10(10):DOI: 10.1371/journal.pone.0139927

## Buchbeiträge, Monografien

Gaulke R. Distale radioulnäre Arthrodese mit Segmentresektion der Ulna (Kapandji-Arthrodese). In: Rehart S, Sell S, Arbogast M [Hrsg.]: *Expertise Orthopädische Rheumatologie* [+ Online-Version in der eRef]. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 2016. S. 262-263

Gaulke R. Handgelenkarthrodese. In: Rehart S, Sell S, Arbogast M [Hrsg.]: *Expertise Orthopädische Rheumatologie* [+ Online-Version in der eRef]. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 2016. S. 266-267

Gaulke R. Radiokarpale Arthrodese. In: Rehart S, Sell S, Arbogast M [Hrsg.]: *Expertise Orthopädische Rheumatologie* [+ Online-Version in der eRef]. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 2016. S. 263-265

Gaulke R. Transposition der Extensor carpi radialis longus-Sehne auf die Extensor carpi ulnaris-Sehne. In: Rehart S, Sell S, Arbogast M [Hrsg.]: *Expertise Orthopädische Rheumatologie* [+ Online-Version in der eRef]. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag, 2016. S. 2610-261

Gaulke R. Diaphyseal fractures of the forearm. In: Browner BD [Hrsg.]: *Skeletal trauma: basic science, management, and reconstruction*; Vol. 2. 5. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, Saunders, 2015. S. 1313-1346 (Recommended shelving classification)

Gaulke R. Verletzungen der oberen Extremitäten. In: Zacher J [Hrsg.]: *Handbuch Orthopädie, Unfallchirurgie 2015: Ortho-Trauma-Update 2015; 7. Orthopädie-Unfallchirurgie-Update-Seminar*. Wiesbaden: Med Publico, 2015. S. 10.1-10.32

Gehrke T, Mommsen P. Hinged Implants for Revision Total Knee Replacement. In: Hirschmann Michael T [Hrsg.]: *The unhappy total knee replacement: a comprehensive review and management guide*. Cham [u.a.]: Springer, 2015. S. 663-669

Gehrke T, Mommsen P. Management of Bone Loss in Revision Total Knee Replacement. In: Hirschmann Michael T [Hrsg.]: *The unhappy total knee replacement: a comprehensive review and management guide*. Cham [u.a.]: Springer, 2015. S. 671-678

Krettek C, Petereit R, Macke C. Verletzungen der unteren Extremität. In: Zacher J [Hrsg.]: *Handbuch Orthopädie, Unfallchirurgie 2015: Ortho-Trauma-Update 2015; 7. Orthopädie-Unfallchirurgie-Update-Seminar*. Wiesbaden: Med Publico, 2015. S. 9.1-9.36

Müller CW, Decker S, France JC, Gocke RT, Krettek C. C2 Fractures. In: Browner BD [Hrsg.]: *Skeletal trauma basic science, management, and reconstruction*. Vol. 1. 5. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, Saunders, 2015. S. 854-872

## Abstracts

2015 wurden 56 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Hawi, Nael (PD Dr. med.): Habilitation: Intraoperative Verfahren zur Bestimmung von Fehlstellungen an der unteren Extremität bei der Behandlung von kongenitalen, posttraumatischen und degenerativen Krankheitsbildern.

## Promotionen

Gauselmann, Hannah (Dr. med.): Einfluss einer selektiven Blockade des IL-6-trans-signaling auf die posttraumatische Entzündungsreaktion in Alveolarmakrophagen in einem murinen Polytrauma-Modell.

Geiges, Björn (Dr. med.) Biodegradierbare Schraube vs. einer Press-fit-Verankerung für Rekonstruktionen des vorderen Kreuzbandes.

Kabbani, Abdul Rahman (Dr. med.): Die Anterior-Cortical-Angle-Methode zur femoralen Antetorsionswinkelbestimmung eine klinisch-experimentelle Analyse.

Kirsch, Benita (Dr. med.): Diagnostik des stumpfen Herztraumas was können Troponin T und das Elektrokardiogramm leisten?

Kwisda, Sebastian (Dr. med.): Promotion: A novel implant-free tibial pull-press fixation for ACL reconstruction.

Oks, Alexandra (Dr. med.): Steigerung der Migration von humanen stromalen Knochenmarkszellen in ein modifiziertes Kollagenhydrogel.

Qazzaz, Abdelrahman (Dr. med.): Wirbelfraktur nach Kyphoplastie eine retrospektive Studie.

Schulte-Sutum, Annika (Dr. med.): Unfälle im Breitenreitsport eine retrospektive Analyse von Unfallmechanismus und Verletzungsmuster.

Ziegler, Annette (Dr. med.): Sportaktivität nach Implantation einer totalen Knieendoprothese im Vergleich zur Implantation einer unikondylären Knieendoprothese: Ergebnisse einer retrospektiven Studie.

## Stipendien

Decker, Sebastian (Dr. med.): Reisestipendium der Traumastiftung.

Decker, Sebastian (Dr. med.): Fellowship der International Group for Advancement in Spinal Science

Günther, Daniel (Dr. med.): Reisestipendium der Richard und Annemarie Wolf Stiftung.

Günther, Daniel (Dr. med.): Research Support UPMC durch den ENDO-Verein.

Günther, Daniel (Dr. med.): Reisestipendium der Traumastiftung.

Hawi, Nael (PD Dr. med.): The German Travel Award. The International Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology.

Hawi, Nael (PD Dr. med.): Reisestipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes.

Hawi, Nael (PD Dr. med.): AO Trauma Course - Masterkurs (12/15), Davos, Schweiz. SYNTHES GmbH.

Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.): Reisestipendium der „Current Concepts Foundation“.

Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.): Ellen-Schmidt Habilitationsstipendium.

## Wissenschaftspreise

Petri, Maximilian (PD Dr. med.): AGA medi Award 2015 für die Arbeit "Clinical Results Following Conservative Management for Grade III Acromioclavicular Joint Injuries: Does Eventual Surgery Affect Overall Outcomes?"

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krettek, Christian (Prof. Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; Honorary Fellowship des Royal College of Surgeons of Edinburgh FRCSed; European Society of Biomechanics; International Society of Biomechanics; Corresponding member American Orthopedic Trauma Association; American Academy of Orthopedic Surgery; Mitglied der Long Bone Expert Group of the AO/ASIF; Ehrenmitglied der Hellenic Association of Orthopaedic Surgery and Traumatology; Medizinischer Beirat der Deutschen Rettungsflugwacht; Fellow of the Royal Australasian College of Surgeons (FRACS). Reviewtätigkeit für: The Lancet; US Army; Deutsche Forschungsgemeinschaft; Research Council Norwegen; Injury; Journal of Bone and Joint Surgery. (Co-)Editor: Innovative Surgical Sciences - The Rapid Journal of the German Society of Surgery; 5th Edition Skeletal Trauma; Der Unfallchirurg; Skeletal Radiology. Weitere Tätigkeiten: Chairman "Computer Navigation & Robotics Expert Group of the AO/ASIF (AO NREG); Founding member International Society Computer Assisted Orthopaedic Surgery (CAOS International); 'Steering committee Computer Assisted Orthopaedic Surgery of the AO/ASIF'; Board of Directors Victorian State Trauma Foundation (Melbourne, Australia).

Gaulke, Ralph (Prof. Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie; Beiratsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie; Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie; Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie; Regionales Kooperatives Rheumazentrum Hannover; Deutsche Assoziation für Fuß und Sprunggelenk; Deutscher Hochschulverband; Wissenschaftlicher Beirat von "Der Unfallchirurg". Reviewtätigkeit für: Current Orthopaedics and Related Research; Der Unfallchirurg; Aktuelle Rheumatologie.

Meller, Rupert (Prof. Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie.

Brand, Stephan (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; AO Spine; Mitglied Expertengruppe Medizin der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie; Mitglied der AG Prävention der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; Vereinigung in Norddeutschland tätiger Notärzte. Reviewtätigkeit für: Journal of Trauma and Treatment; Medical Engineering and Physics; Traffic Injury Prevention; Accident Analysis and Prevention; Der Unfallchirurg; International Orthopaedics; Journal of Engi-



neering in Medicine. Editorial Board Mitglied: Journal of Clinical Case Reports; International Journal of Orthopaedics. Weitere Tätigkeiten: Ärztlicher Leiter Unfallforschung

Mommsen, Philipp (PD Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Reviewtätigkeit für: Der Unfallchirurg; BMC Emergency Medicine; Critical Care; Cytokine; Journal of Medical Laboratory and Diagnosis; European Journal of Trauma and Emergency; Patient Saf Surg; Technology and Health Care.

Müller, Christian W. (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; AG Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Delegierter AO Spine Deutschland; Deutsche Wirbelsäulengesellschaft; Gründungsmitglied Junges Forum der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft; RAMOWE Niedersachsen. Reviewtätigkeit für: AO Spine Europe; Clinical Orthopaedics and Related Research; The Open Orthopaedics Journal; Plos One; European Journal of Medical Research. Editorial Board Mitglied: International Journal of Orthopaedics.

Neunaber, Claudia (Dr. rer. nat.): Mitgliedschaften: Netzwerk Traumaforschung; Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie. Reviewtätigkeit für: International Journal of Molecular Medicine; International Immunopharmacology; European Journal of Medical Research.

Panzica, Martin (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Weitere Tätigkeiten: Leitung Sarkomzentrum Niedersachsen.

Petri, Maximilian (PD Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie. Reviewtätigkeit für: Indian Journal of Orthopaedics; Journal of Trauma & Treatment; Clinical Research on Foot & Ankle; International Journal of Nanomedicine; Connective Tissue Research; Computers in Biology and Medicine; Open Access Journal of Sports Medicine; International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery; Journal of Bone Marrow Research; Journal of Blood & Lymph; Journal Acta Medica Academica; Tissue Engineering; Journal of Osteoporosis and Physical Activity; Prosthetics & Orthotics International; Processes; Journal of Orthopedic Research and Reviews; International Immunology; Environmental Health Insights; Journal of Transplantation & Stem Cell Biology; Case Reports in Orthopedics; World Journal of Orthopedics; Disability and Rehabilitation; Arthroscopy; Stem Cell Reviews and Reports; American Journal of Sports Medicine; Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports; Journal of Emergencies Trauma and Shock; International Journal of Sports Medicine; Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy. Editorial Board Mitglied: Journal of Radiology and Diagnostic Imaging; Journal of Osteoporosis and Physical Activity; Journal of Exercise, Sports and Orthopedics; Journal of Orthopedics and Rheumatology; Journal of Trauma and Treatment.

Weber-Spickschen, Sanjay (Dr. med.): Reviewtätigkeit für: Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin

Wilhelmi, Michaela (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin; Sektionsmit-

glied Hämotherapie und Hämostasemanagement der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin.

Zeckey, Christian (PD Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; Sektionsmitglied Notfall-, Intensiv- und Schwerverletztenversorgung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Bachmann, Sören (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Decker, Sebastian (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; Deutsche Wirbelsäulengesellschaft; Mitglied Junges Forum der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft; Mitglied Sektion Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Reviewtätigkeit für: Skeletal Radiology; World Journal of Orthopaedics; International Journal of Orthopaedics; Case Reports in Orthopedics; World Journal of Radiology; Journal of Clinical Case Reports, International Journal of Sports and Exercise Medicine. Editorial Board Mitglied: World Journal of Clinical Case Conference; International Journal of Orthopaedics.

Günther, Daniel (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie; Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy; Deutsche Knie Gesellschaft; Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin; Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention; Arbeitsgemeinschaft Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie; Pivot Study Group. Reviewtätigkeit für: Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy; Tissue Engineering eCells & Materials; BMC Musculoskeletal Disorders; International Journal of Nanomedicine; International Journal of Orthopaedics; Journal of Visualized Experiments. Editorial Board Mitglied: International Journal of Orthopaedics; BMC Musculoskeletal Disorders; Austin Sports Medicine.

Hawi, Nael (PD Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie; Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie; Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; International Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology; Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese AOTrauma Europe. Reviewtätigkeit für: American Journal of Sports Medicine; Case Reports in Orthopedics; Injury; International Journal of the Care of the Injured; International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery; Journal of Orthopaedic Research; Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy; Mediators of Inflammation; Technology and Health Care; The Open Orthopaedics Journal; Trauma Case Reports; World Journal of Orthopedics.

Horstmann, Hauke (Dr. med.): Mitgliedschaften: Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie.

Kwisda, Sebastian (Dr. med.): Mitgliedschaften: Gastmitglied des Ligament Komitee der Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie.

Liodakis, Emmanouil (PD Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie; Hellenic Association of Orthopaedic Surgery and Traumatology; Deutscher Hochschulverband; International Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology; European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy; Deutsche Gesellschaft für Endoprothetik; Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie; AO Trauma, ASAMI Deutschland. Reviewtätigkeit für: Journal of Orthopaedic Research; The Knee; International Journal of Medical Robotics and Computer assisted Surgery; International Journal of Computer assisted Radiology and Surgery; Journal of Knee Surgery; International Journal of Physiatry.

Lüke, Ulrich: Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Macke, Christian (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Omar, Mohamed (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; Vereinigung Nordwestdeutscher Chirurgen; Alumni e.V. Medizinische Hochschule Hannover. Reviewtätigkeit für: BMC Musculoskeletal Disorders; Dove Medical Press; Open Orthopedic Journal.

Schmidtem, Uli (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Steimer, David (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie.

Stübig, Timo (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; AO Spine. Reviewtätigkeit für: Computer Aided Surgery; Der Chirurg; International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery; International Journal of Health Geographics; International Journal of Orthopaedics; International Journal of Physiatry; Journal of Substance Use; Journal of Hand and Microsurgery; Case Reports in Orthopedics; The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery; Traffic Injury Prevention. Editorial Board Mitglied: Clinical Research & Development: Open Access; International Journal of Orthopaedics; International Journal of Bioinformatics & Biosciences; Journal of Emergency Medicine and Surgical Care; Journal of Clinical and Medical Imaging; JSM Burns and Trauma; JSM Clinical case reports; JSM Spine; The Open Access Journal of Science and Technology.

Wiebking, Ulrich (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie; Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie; Stellvertretendes Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Rheumaorthopädie; Deutsche Assoziation für Fuß und Sprunggelenk e.V.; Gesellschaft für Fuß- und Sprunggelenkchirurgie.

Winkelmann, Marcel (Dr. med.): Mitgliedschaften: Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Reviewtätigkeit für: Clinical Orthopedics and Related Research; Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research; Injury.

## Klinik für Urologie und Urologische Onkologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Markus Antonius Kuczyk

Tel.: 0511/532-5847 ;E-Mail: kuczyk.markus@mh-hannover.de ;www.mh-hannover.de/urologie.html

■ Keywords: Urologie, Urologische Onkologie, Prostatakarzinom, Harnblasenkarzinom, Nierenzellkarzinom

## Forschungsprofil

Die Forschung der Abteilung Urologie deckt verschiedene Schwerpunkte der klinischen und experimentellen Urologie ab. In der Grundlagenforschung werden die nachfolgenden Themenbereiche bearbeitet:

### Schwerpunkte der klinischen Forschung

#### Onkologie

■ Systemtherapie des metastasierenden bzw. hormonrefraktären Prostatakarzinoms, des Harnblasen- und Nierenzellkarzinoms

#### Bildgebende Verfahren in der Urologie

■ MRT gesteuerte Prostatastanzbiopsie

### Schwerpunkte im Bereich Interdisziplinäre urologische Chirurgie und Funktionelle Urologie:

- Untersuchungen und klinische Studien zur überaktiven Blase (OAB)
- Blasenwanddickenmessung zur Klassifizierung der infravesikalen Obstruktion bei BPH und Belastungs-, Drang- und Mischharninkontinenz
- Blasenfunktionsstörungen und Harninkontinenz
- Chirurgische Techniken:
  - Orthotoper Blasenersatzes bei der Frau
  - Weiterentwicklung laparoskopischer bzw. minimal - invasiver Behandlungsverfahren sowie der Behandlung von Patienten mit Nierenzellkarzinom und Kavathrombus
  - Untersuchung von Normalwerten bei Männern im Vergleich zu Werten von altersgleichen Patienten mit Benignem Prostatasyndrom (BPS)
  - Morphologische und funktionelle Veränderungen des unteren Harntraktes bei Blausauslassobstruktion (BOO) und nach operativer Beseitigung der BOO
  - Untersuchung medikamentöser Behandlungsformen von Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)
  - Einfluß von Botulinumtoxin auf das Zellwachstum von Prostatazellen

### Schwerpunkte der experimentellen Forschung

Identifizierung von Biomarkern für die molekulare Diagnostik, Prognostik und Prädiktion:

- Analyse epigenetischer Marker in Gewebe- und Urinproben zur Verbesserung der Tumordiagnostik
- Erfassung von Genexpressionsprofilen auf Protein- und RNA-Ebene für Gewebeproben aus Prostata- und Nierenzellkarzinomen zur Identifizierung prognostischer Marker beider Tumorentitäten

- Messung von DNA-Methylierungsprofilen zur Vorhersage des Therapieansprechens bei Nierenzellkarzinompatienten

#### **Tumorbiologische Untersuchungen:**

- Epigenetische Faktoren bei der Entstehung des Nierenzellkarzinoms
- Molekulare Charakterisierung von Onkozytomen

#### **Physiologische Grundlagenforschung:**

- Sexualefunktion des Mannes und der Frau, Physiologie/Pharmakologie der Prostata, Harnblase und Urethra

## **Ausgewähltes Forschungsprojekt**

### **Fokale Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms**

Das Prostatakarzinom ist die dritthäufigste Todesursache des Mannes. Pro Jahr werden in Deutschland mehr als 67000 Fälle diagnostiziert. Langzeitdaten zu Patienten im niedrigen Risikoprofil haben gezeigt, dass eine abwartende Strategie, im Sinne einer Aktiven Überwachung (Active Surveillance), zu ähnlich guten Langzeitüberlebensraten führt wie die invasive Therapie: Beispielsweise im Sinne einer radikalen Prostatektomie oder auch die perkutane Strahlentherapie. Die radikale Prostatektomie birgt für betroffene Patienten in nicht unerheblichem Maße das Risiko einer Harninkontinenz oder erektilen Dysfunktion. Zudem handelt es sich um einen chirurgischen Eingriff mit all den hieraus zusätzlich erwachsenden operativen Risiken. Darüber hinaus bedeutet die radikale Prostatektomie einen Krankenhausaufenthalt von mehr als einer Woche für den Patienten. Die perkutane Strahlentherapie der Prostata ist ebenso ein Therapie-konzept welches auf eine Behandlung der gesamten Prostatadrüse abzielt und einen Behandlungszeitraum bzw. Bestrahlungszeitraum von ca. 8 Wochen für den Patienten bedeutet. Auch bei der perkutanen Radiatio sind negative Auswirkungen auf die Erektionskraft bekannt.

Somit stehen Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata im niedrigen Risikoprofil vor der Entscheidung: Entweder mit der Strategie einer aktiven Überwachung keinerlei kurative Therapie zu unternehmen oder aber vermittelt Strahlen- oder chirurgischer Behandlung eine vergleichsweise invasive Option zu wählen, die hier gegebenenfalls eine Übertherapie mit den o.g. Risiken darstellen könnte. Verkompliziert wird die Entscheidungsfindung für den Patienten durch die Tatsache, dass die herkömmlichen Methoden zur Einschätzung der Aggressivität des Prostatakarzinoms, dieses in über einem Drittel nicht richtig einschätzen bzw. unterschätzen. Ein in der Vergangenheit, auch von Seiten der Patienten, gefordertes Konzept einer angepassten oder weniger invasiven Therapie ist bis heute nicht etabliert.

Aus diesem Grunde ist es in der Urologie der MHH ein Bestreben sowohl die Diagnostik des Prostatakarzinoms als auch die Therapieanpassung für den Patienten spürbar zu verbessern. Mit der Einführung der multiparametrischen MRT fusionsgestützten Prostatastanziopsie, die in der Urologischen Klinik durch Frau PD Dr. Inga Peters und Herrn Dr. Tiemeyer durchgeführt und stetig weiter vorangetrieben wird, ist es inzwischen möglich den Tumor in der Bildgebung einer Magnetresonanztomographie zu klassifizieren, lokalisieren und fusionsgestützt zu biopsieren.

Hinsichtlich der Therapie des Prostatakarzinoms ergibt sich, auch durch die neuen diagnostischen Möglichkeiten, eine vielversprechende Alternative mit weniger Risiken für Patienten mit Prostatakarzinom. In der Klinik für Urologie wird seit Dezember 2015 die fokale Behandlungsmethode ‚Kryotherapie der Prostata‘ angeboten und konnte bereits an drei Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Diese Art der Therapie verzichtet auf eine radikale Operation sowie auf die Bestrahlung der Prostata und bringt viele Vorteile für den Patienten mit sich. Insbesondere hinsichtlich der Harninkontinenz und der erektilen Funktion sind vorläufige Ergebnisse zu diesem Verfahren vielversprechend. Das Konzept der Ablation eines Tumors durch Vereisung ist in der Medizin seit über 20 Jahren bekannt und wird heute schon für Tumore der Niere genutzt. Aber erst heute kann mithilfe moderner Bildgebung der Tumor genau genug

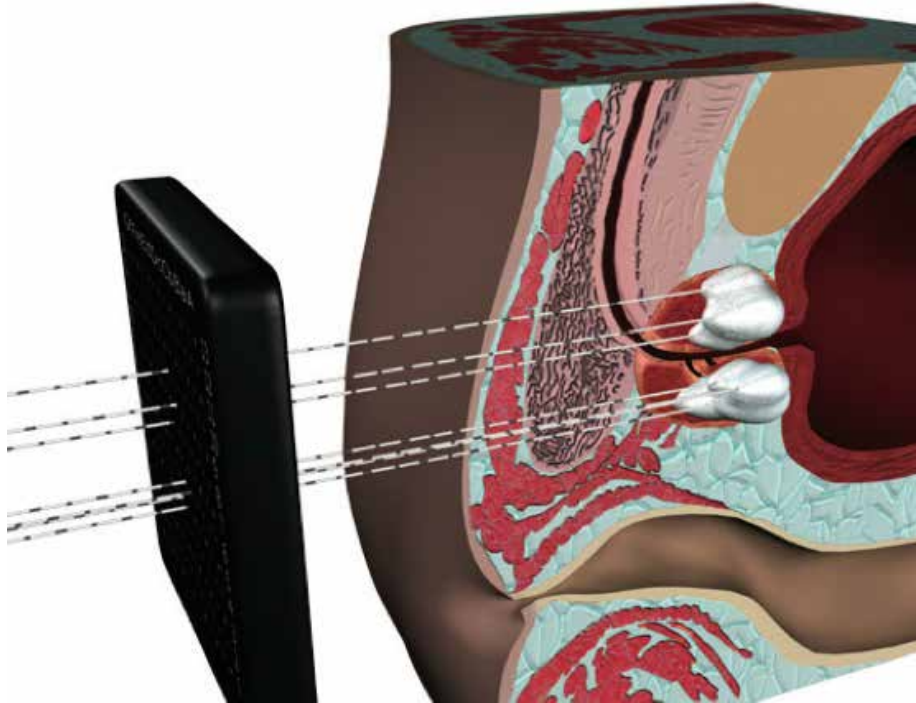
lokalisiert werden um in gezielt innerhalb und unter Erhalt der Prostata zu therapieren. Möglich ist dieses alternative Therapieverfahren durch eine Reihe neuer diagnostischer Möglichkeiten: Zum einen ist es durch den Einsatz des MRT und der in der Urologie der MHH etablierten Fusionsbiopsie zunehmend möglich ein repräsentativeres Bild von der tatsächlichen Tumorbiologie zu erhalten als es mit den vormaligen Methoden der systematischen Stanzbiopsie ohne Bildgebung der Fall war; zum anderen zeichnen sich weitere bildgebende Verfahren ab, die möglicherweise eine noch genauere Lokalisierbarkeit des Tumors innerhalb der Prostata möglich machen werden.

### **Gegenstand aktueller Forschung auf diesem Gebiet sind**

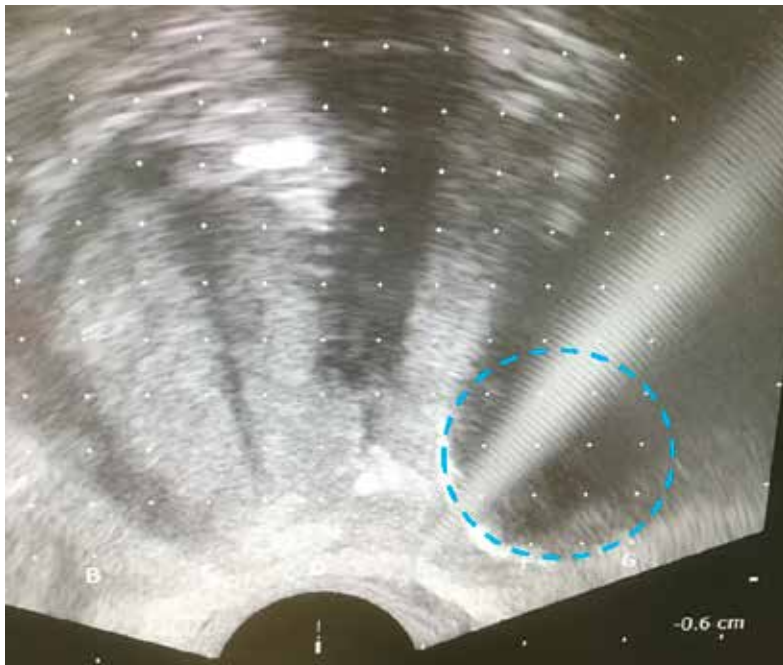
- die Untersuchung ablativer Verfahren beim Adenokarzinom der Prostata hinsichtlich funktioneller und onkologischer Ergebnisse im Langzeitverlauf.
- weitergehende Untersuchungen zur Lokalisation von Tumorgewebe innerhalb der Prostata hinsichtlich pathologischem Grading, extrakapsulärer Ausbreitung und Samenblasenbefall. Hierfür sollen Histopathologien von Prostatektomiepräparaten perspektivisch sowohl mit der Bildgebung aus dem multiparametrischen MRT als auch mit dem Ga68 PSMA Ligand PET/CT korreliert werden. Erste Ergebnisse hinsichtlich der Tauglichkeit des PSMA PET/CT zur Prädiktion der intra- und extraprostatischen Tumorausdehnung liegen aus unserer Klinik bereits vor und zeigten hinsichtlich Sensitivität/Spezifität/positiv- und negativ prädiktivem Wert 94,7%/75%/97,3%/60% für die Erkennung der Tumorf infiltration in den Prostataseitenlappen, 75%/100%/100%/97,4% für eine Beteiligung der Samenblasen und 90%/90,9%/90%/90,9% für die extrakapsuläre Ausbreitung.



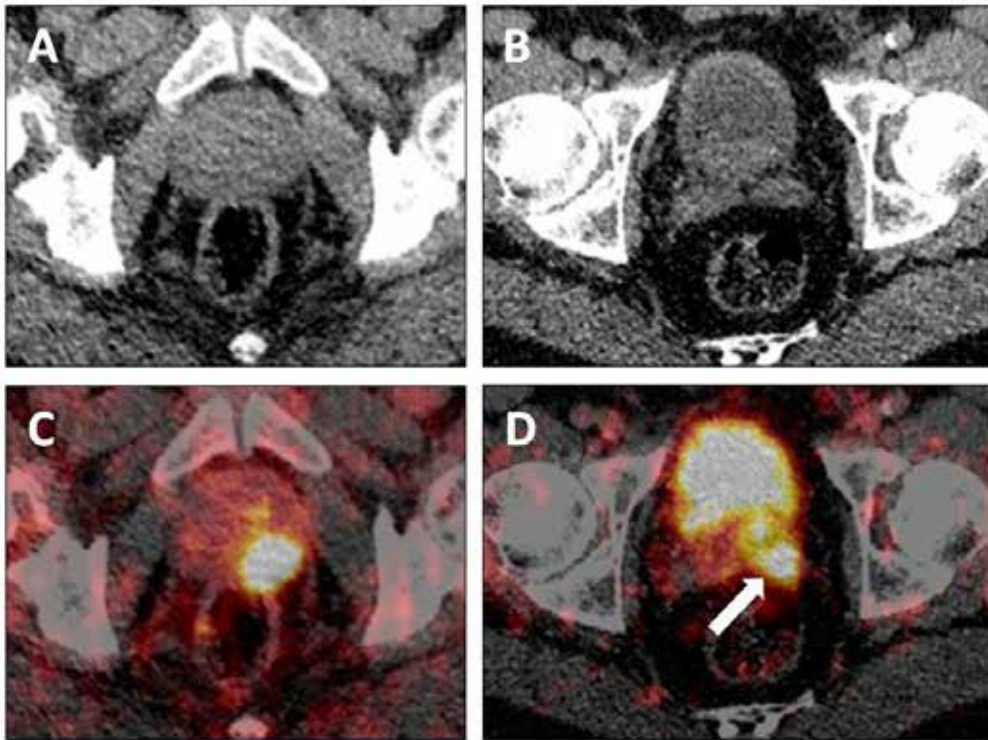
**Abb. 1:** Konturierte Darstellung der Prostata im MRT Bild. Rot markiert der tumortragende Anteil.



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der Durchführung der Kryotherapie. Ultraschallgesteuert werden Nadeln in den Tumor eingebracht und der Tumor vereist.



**Abb. 3:** Live Ultraschallbild der Vereisung und des sich ausbreitenden Eisballs innerhalb der Prostata.



**Abb. 4:** Computertomographische Bildgebung der Prostata und das korrespondierende PSMA-PET mit guter Visualisierung des Tumors innerhalb der Prostata

■ Projektleitung: von Klot, Christoph-Alexander (Dr. med.); Kooperationspartner: Tiemeyer Ansgar; Peters, Inga (PD Dr. med); Hüper, Katja (PD Dr. med.); Christiansen, Hans (Prof. Dr. med.); Henkenberens Christoph (Dr. med.); Derlin, Thorsten (PD Dr. med.)

### Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

**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 (Prof. Dr.med.); Förderung: Stiftungszentrum Essen

## Originalpublikationen

Abbas M, Dämmrich ME, Braubach P, Kramer MW, Grünwald V, Merseburger AS, Herrmann TR, Becker JU, Kreipe HH. Role of immunohistochemistry and fluorescence in-situ hybridization (FISH) in the diagnosis of spindle and round cell tumors of the kidney. *J Egypt Natl Canc Inst* 2015;27(3):173-178

Aho T, Herrmann TR. Description of a modular mentorship programme for holmium laser enucleation of the prostate. *World J Urol* 2015;33(4):497-502

Akkoyun M, Merseburger AS, Kramer MW, Herrmann TR, Kuczyk MA, von Klot CA. Prediction of Perioperative Death Following Surgery for Renal Cell Carcinoma with Vein Involvement: A Retrospective Study. *Adv Ther* 2015;32(8):783-797

Bach T, Muschter R, Herrmann TR, Knoll T, Scoffone CM, Laguna MP, Skolarikos A, Rischmann P, Janetschek G, De la Rosette JJ, Nagele U, Malavaud B, Breda A, Palou J, Bachmann A, Frede T, Geavlete P, Liatsikos E, Jichlinski P, Schwaibold HE, Chlosta P, Martov AG, Lapini A, Schmidbauer J, Djavan B, Stenzl A, Brausi M, Rassweiler JJ. Technical solutions to improve the management of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma: summary of a European Association of Urology Section for Uro-Technology (ESUT) and Section for Uro-Oncology (ESOU) expert meeting and current and future perspectives. *BJU Int* 2015;115(1):14-23

Bader MJ, Pongratz T, Khoder W, Stief CG, Herrmann T, Nagele U, Sroka R. Impact of pulse duration on Ho:YAG laser lithotripsy: fragmentation and dusting performance. *World J Urol* 2015;33(4):471-477

Gacci M, Saleh O, Giannessi C, Detti B, Livi L, Monteleone Pasquetti E, Masoni T, Finazzi Agro E, Li Marzi V, Minervini A, Carini M, Gravas S, Oelke M, Serni S. Sodium hyaluronate and chondroitin sulfate replenishment therapy can improve nocturia in men with post-radiation cystitis: results of a prospective pilot study. *BMC Urol* 2015;15:65-015-0046-1

Gomez Sancha F, Rivera VC, Georgiev G, Botsevski A, Kotsev J, Herrmann T. Common trend: move to enucleation-Is there a case for GreenLight enucleation? Development and description of the technique. *World J Urol* 2015;33(4):539-547

Höfner K, Bach T, Berges R, Dreikorn K, Gratzke C, Madersbacher S, Michel MS, Muschter R, Oelke M, Reich O, Tschuschke C, Bschleipfer T. S2e-Leitlinie der Deutschen Urologen: Konservative und medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms. *Urologe A* 2016;55(2):184-194

Hupe MC, Merseburger AS, Günter HH, Wüstemann M, von Kaisenberg CS. Successful Pregnancy and Neobladder Subsequent to Muscle Invasive Bladder Cancer and Fertility Preserving Surgery: Case Report and Review of the Literature. *Urol Int* 2015;DOI: 10.1159/000430921

Imkamp F, Herrmann TR, Tolkach Y, Dziuba S, Stolzenburg JU, Rassweiler J, Sulser T, Zimmermann U, Merseburger AS, Kuczyk MA, Burchardt M. Acceptance, Prevalence and Indications for Robot-

Assisted Laparoscopy - Results of a Survey Among Urologists in Germany, Austria and Switzerland. *Urol Int* 2015;95(3):336-345

Kedia GT, Ückert S, Oelke M, Sonnenberg JE, Sohn M, Kuczyk MA, Hedlund P. Expression and distribution of phosphodiesterase isoenzymes in the human male urethra. *Urology* 2015;85(4):964.e1-964.e6

Kramer MW, Rassweiler JJ, Klein J, Martov A, Baykov N, Lusuardi L, Janetschek G, Hurler R, Wolters M, Abbas M, von Klot CA, Leitenberger A, Riedl M, Nagele U, Merseburger AS, Kuczyk MA, Babjuk M, Herrmann TR. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol* 2015;33(12):1937-1943

Kramer MW, von Klot CA, Kabbani M, Kabbani AR, Tezval H, Peters I, Herrmann TR, Kuczyk MA, Merseburger AS. Long-term bowel disorders following radial cystectomy: an underestimated issue? *World J Urol* 2015;33(10):1373-1380

Lardas M, Stewart F, Scrimgeour D, Hofmann F, Marconi L, Dabestani S, Bex A, Volpe A, Canfield SE, Staehler M, Hora M, Powles T, Merseburger AS, Kuczyk MA, Bensalah K, Mulders PF, Ljungberg B, Lam TB. Systematic Review of Surgical Management of Non-metastatic Renal Cell Carcinoma with Vena Caval Thrombus. *Eur Urol* 2015;DOI: 10.1016/j.euro.2015.11.034

Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Mulders P, Powles T, Staehler M, Volpe A, Bex A. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67(5):913-924

Mager R, Balzareit C, Gust K, Hüscher T, Herrmann T, Nagele U, Haferkamp A, Schilling D. The hydrodynamic basis of the vacuum cleaner effect in continuous-flow PCNL instruments: an empirical approach and mathematical model. *World J Urol* 2015;DOI: 10.1007/s00345-015-1682-5

Marconi L, Dabestani S, Lam TB, Hofmann F, Stewart F, Norrie J, Bex A, Bensalah K, Canfield SE, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PF, Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Volpe A. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol* 2015;DOI: 10.1016/j.euro.2015.07.072

Nagele U, Walcher U, Bader M, Herrmann T, Kruck S, Schilling D. Flow matters 2: How to improve irrigation flow in small-calibre percutaneous procedures-the purging effect. *World J Urol* 2015;33(10):1607-1611

Nicklas AP, Schilling D, Bader MJ, Herrmann TR, Nagele U, Training and Research in Urological Surgery and Technology (TRUST)-Group. The vacuum cleaner effect in minimally invasive percutaneous nephrolitholapaxy. *World J Urol* 2015;33(11):1847-1853

Oelke M, Rademakers KL, van Koeveeringe GA, FORCE Research Group Maastricht & Hannover. Unravelling detrusor underactivity: Development of a bladder outlet resistance-bladder contractility



nomogram for adult male patients with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 2015;DOI: 10.1002/nau.22841

Ohlmann CH, Albers P, Boehm K, Graefen M, Hakenberg OW, Kuczyk M, Graf J, Peters I, Protzel C. Nachsorge urologischer Tumorbehandlungen. *Urologe A* 2015;54(9):1223-1233

Osman NI, Chapple CR, Tammela TL, Eisenhardt A, Oelke M. Open-label, 9-month extension study investigating the uro-selective alpha-blocker silodosin in men with LUTS associated with BPH. *World J Urol* 2015;33(5):697-706

Peters I, Tezval H, Kramer MW, Wolters M, Grünwald V, Kuczyk MA, Serth J. Implikationen der TCGA Netzwerkdaten für Zweit-Generations-Immuntherapiekonzepte auf Basis der PD-L1 und PD-1 Zielstrukturen. *Aktuelle Urol* 2015;46(6):481-485

Robinson D, Oelke M, Khullar V, Wijkstra H, Tretter R, Stow B, Compion G, Tubaro A. Bladder wall thickness in women with symptoms of overactive bladder and detrusor overactivity: Results from the randomised, placebo-controlled shrink study. *Neurourol Urodyn* 2015;DOI: 10.1002/nau.22808

Sroka R, Pongratz T, Scheib G, Khoder W, Stief CG, Herrmann T, Nagele U, Bader MJ. Impact of pulse duration on Ho:YAG laser lithotripsy: treatment aspects on the single-pulse level. *World J Urol* 2015;33(4):479-485

Tewes S, Hueper K, Hartung D, Imkamp F, Herrmann TR, Weidemann J, Renckly S, Kuczyk MA, Wacker F, Peters I. Targeted MRI/TRUS fusion-guided biopsy in men with previous prostate biopsies using a novel registration software and multiparametric MRI PI-RADS scores: first results. *World J Urol* 2015;33(11):1707-1714

Tolkach Y, Godin K, Petrov S, Schelin S, Imkamp F. A new technique of bladder neck reconstruction during radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2015;41(3):455-465

Vlachopoulos C, Oelke M, Maggi M, Mulhall JP, Rosenberg MT, Brock GB, Esler A, Büttner H. Impact of cardiovascular risk factors and related comorbid conditions and medical therapy reported at baseline on the treatment response to tadalafil 5 mg once-daily in men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: an integrated analysis of four randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Int J Clin Pract* 2015;69(12):1496-1507

Wolters M, Wohlatz L, Neumann T, Jutzi S, Peters I, von Klot C, Imkamp F, Lutze B, Kuczyk MA, Nagele U, Herrmann TR. Nierenteilresektion bei cT1 Nierentumoren: Vergleich der konventionellen laparoskopischen Nierenteilresektion mit der LESS Nierenteilresektion in SITUS-Technik. *Aktuelle Urol* 2015;46(6):453-460

## Übersichtsarbeiten

Bauer RM, Oelke M, Hübner W, Grabbert M, Kirschner-Hermanns R, Anding R. Harninkontinenz des Mannes. *Urologe A* 2015;54(6):887-99; quiz 900

Bschleipfer T, Bach T, Berges R, Dreikorn K, Gratzke C, Madersbacher S, Michel MS, Muschter R, Oelke M, Reich O, Tschusch-

ke C, Höfner K. S2e-Leitlinie der Deutschen Urologen: Instrumentelle Therapie des benignen Prostatasyndroms. *Urologe A* 2016;55(2):195-207

Chapple C, Oelke M, Kaplan SA, Scholfield D, Arumi D, Wagg AS. Fesoterodine clinical efficacy and safety for the treatment of overactive bladder in relation to patient profiles: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2015;31(6):1201-1243

Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, Schiavina R, Brunocilla E, Novara G, De Nunzio C, Tubaro A, Oelke M, Gravas S, Carini M, Serni S. Tolterodine in the Treatment of Male LUTS. *Curr Urol Rep* 2015;16(9):60-015-0531-9

Gratzke C, Bachmann A, Desczaeud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KA, Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol* 2015;67(6):1099-1109

Hüsch T, Reiter M, Mager R, Steiner E, Herrmann TR, Haferkamp A, Schilling D. The management of the access tract after percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol* 2015;33(12):1921-1928

Kramer MW, Wolters M, Cash H, Jutzi S, Imkamp F, Kuczyk MA, Merseburger AS, Herrmann TR. Current evidence of transurethral Ho:YAG and Tm:YAG treatment of bladder cancer: update 2014. *World J Urol* 2015;33(4):571-579

Kyriazis I, Swinarski PP, Jutzi S, Wolters M, Netsch C, Burchardt M, Liatsikos E, Xia S, Bach T, Gross AJ, Herrmann TR. Transurethral anatomical enucleation of the prostate with Tm:YAG support (ThuLEP): review of the literature on a novel surgical approach in the management of benign prostatic enlargement. *World J Urol* 2015;33(4):525-530

Netsch C, Bach T, Herrmann TR, Gross AJ. Update on the current evidence for Tm:YAG vapoenucleation of the prostate 2014. *World J Urol* 2015;33(4):517-524

Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, Wehling M. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing* 2015;44(5):745-755

Oelke M, Martinelli E. Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms. *Urologe A* 2016;55(1):81-96

Oelke M, Speakman MJ, Desgrandchamps F, Mamoulakis C. Acute Urinary Retention Rates in the General Male Population and in Adult Men With Lower Urinary Tract Symptoms Participating in Pharmacotherapy Trials: A Literature Review. *Urology* 2015;86(4):654-665

Rademakers KL, van Koeveeringe GA, Oelke M. Detrusor underactivity in men with lower urinary tract symptoms/benign prostatic obstruction: characterization and potential impact on indications for surgical treatment of the prostate. *Curr Opin Urol* 2016;26(1):3-10

Robert G, de la Taille A, Herrmann T. Bipolar plasma vaporization of the prostate: ready to replace GreenLight? A systematic review of randomized control trials. *World J Urol* 2015;33(4):549-554

Wagg A, Oelke M, Angulo JC, Scholfield D, Arumi D. Review of the efficacy and safety of fesoterodine for treating overactive bladder and urgency urinary incontinence in elderly patients. *Drugs Aging* 2015;32(2):103-125

Zhu Y, Zhuo J, Xu D, Xia S, Herrmann TR. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate for benign prostatic obstruction: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol* 2015;33(4):509-515

### Abstracts

2015 wurden 17 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Peters, Inga (PD Dr. med.): DNA Methylierung und mRNA Expressionsveränderungen als potentielle molekulare Prognostikatoren und Prädiktoren des Nierenzellkarzinoms.

### Promotionen

Hupe, Marie Christine (Dr. med.): Lebensalter als Prognosefaktor bei malignen Nierentumoren eine zwei Jahrzehnte und 1538 Patienten umfassende retrospektive Studie

Ommer, Karl Josef (Dr. med.): Langzeitergebnisse zur Tumorkontrolle nach permanenter interstitieller 125 Jod-Brachytherapie als Monotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kuczyk, Markus A. (Prof. Dr. med.): Board Member der European Society for Oncological Urology (Gründungsmitgliedschaft); Mitgliedschaften in den Leitlinienkommissionen der „European Urological Association“ (EAU) für das Nierenzell- und muskelinvasive Harnblasenkarzinom; Internationale Arbeitsgemeinschaft „Innovators in Urology“; Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU); Deutsche

Krebsgesellschaft; Organgruppe Hodentumoren der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO); Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft Hodentumoren (AUO + AIO); Vorstandsmitglied des Tumorzentrums der MHH (- 2002); Stv. Vorstandsmitglied des Tumorzentrums der Eberhard - Karls - Universität Tübingen (bis 2005); European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG); „Astra Zeneca“ - Advisory Board Prostatakarzinom; Guideline - Gruppe „Nierenzellkarzinom“ der European Association of Urology (EAU); Guideline - Gruppe „Muskelinvasives Harnblasenkarzinom“ der European Association of Urology (EAU); Incontinence Society (ICS); Gasteditor: *Urologe A*, *World Journal of Urology*; Reviewertätigkeiten: *British Journal of Cancer*, *International Journal of Cancer*, *European Urology*, *World Journal of Urology*, *Pathobiology*, *British Journal of Urology*, *Urology*, *Lancet Oncology*, *Journal of Urology*, *Journal of Urology Histology and Histopathology*; Tätigkeit als Gutachter: Dr. Mildred Scheel Stiftung; Programm - Gutachter European Association of Urology (EAU) und Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).

Oelke, Matthias (Prof. Dr. med.): Mitglied der folgenden Arbeitsgruppen; Leitliniengruppe Male LUTS der EAU; Arbeitskreis BPH der DGU; Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau der DGU; Vorsitzender des Arbeitskreises Benignes Prostatasyndrom (AK-BPS) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU); ICS Working Group on Detrusor Underactivity 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](http://www.urovirt.org.br)).

Tezval, Hossein (Prof. Dr. med.): Editorial Board Tätigkeit für *ISRN Urology*.

Peters, Inga (PD 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-hannover.de/ach.htm

■ 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 Transplantations-forschung 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.

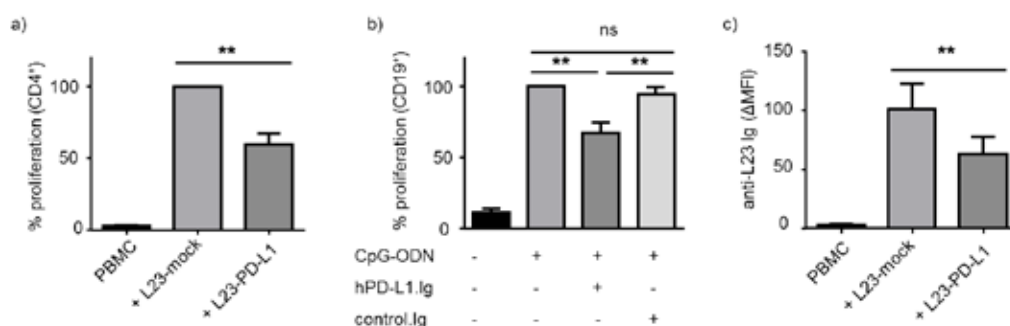
### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Gentechnisch erzeugte Steigerung von inhibitorischen Rezeptor/Ligand-Interaktionen zur Abschwächung humaner Immunantworten gegen Xenotransplantate**

Der Mangel an geeigneten Spenderorganen ist ein wesentliches Hindernis bei der Weiterentwicklung der klinischen Transplantation. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu beheben, wäre die Verwendung tierischer statt menschlicher Organe. Aus verschiedenen Gründen wird das Schwein als die hierfür am besten geeignete Spenderspezies angesehen. Aufgrund der gewaltigen immunologischen Hürden, die in einer solchen diskordanten Kombination zu überwinden sind, galt die klinische Xenotransplantation lange Zeit als nicht realisierbar. Insbesondere durch den Einsatz von molekularbiologischen Techniken und der damit verbundenen Möglichkeit, Schweine gentechnisch zu verändern, haben sich in den letzten Jahren jedoch Lösungsansätze ergeben, die zu einer neuen Einschätzung der Situation führten.

Der Ablauf von Immunantworten wird durch ein komplexes Zusammenspiel von Rezeptor/Ligand-Interaktionen reguliert, die entweder stimulatorische oder inhibitorische Signale in den aktivierten Zellen erzeugen. Um in einem Organempfänger den Aktivierungsprozess zu verhindern, der durch ein Transplantat ausgelöst wird, versucht man üblicherweise, stimulatorische Interaktionen z.B. durch monoklonale Antikörper zu blockieren. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich dagegen mit der Frage, wie sich bei einer Auseinandersetzung des menschlichen Immunsystems mit porzinem Xenoantigen inhibitorische Signale steigern lassen und ob es hierdurch zu einer Verminderung der Reaktionsstärke kommt.

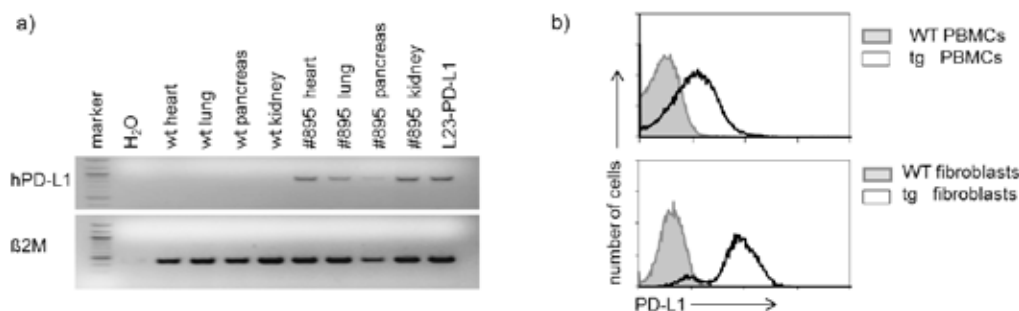
Der Prototyp eines inhibitorischen Rezeptor/Ligand-Paars ist der „Programmed Death 1“ Rezeptor PD-1 (CD279) und sein Ligand PD-L1 (CD274). Um ein Modellsystem zu etablieren, mit dem sich die Effektivität unseres Konzepts überprüfen lässt, wurden L23 Zellen (B-Zelllinie) des Schweins mit einem geeigneten Konstrukt transfiziert, so dass sie den humanen PD-L1 Liganden als Transgen in großer Dichte exprimieren (L23-PD-L1 Zellen). Diese Zellen und entsprechende Kontrollzellen (L23-„mock“) wurden als Stimulatoren von humanen T- und B-Zellen in verschiedenen *in vitro* Testsystemen eingesetzt. Im Zuge eines Aktivierungsprozesses werden T- und B-Zellen besonders empfindlich für PD-1/PD-L1-vermittelte Signale, da sie den PD-1 Rezeptor vermehrt exprimieren. Mit Hilfe dieses Ansatzes konnten wir zeigen, dass T- und B-Zellen deutlich schwächer reagieren, wenn sie mit den PD-L1-exprimierenden L23 Zellen stimuliert werden.



**Abb. 1:** Eine gesteigerte PD-1/PD-L1 Interaktion hemmt T- und B-Zell Proliferation und die Antikörperantwort. Die Zellproliferation von (a) isolierten CD4<sup>+</sup> T-Zellen, stimuliert mit bestrahlten L23-mock oder L23-PD-L1 Zellen im Verhältnis 1:10 und (b) isolierten CD19<sup>+</sup> B-Zellen stimuliert mit 2µg/ml CpG-ODN plus/minus 5 µg/ml PD-L1.Ig oder control.Ig (N=9) wurde mittels [<sup>3</sup>H]-Thymidin-Einbau nach fünf-tägiger Inkubation gemessen. (c) Humane periphere Blutlymphozyten (PBMC) wurden mit bestrahlten L23-mock oder L23-PD-L1 Zellen im Verhältnis 1:10 für 11 Tage ko-kultiviert. Die gegen die L23 Zellen produzierten Antikörper im Überstand wurden mittels Durchflusszytometrie bestimmt und werden als delta MFI (minus Hintergrundfärbung) dargestellt (N=14).

Die geringere Aktivierung der humanen Zellen stellte sich als verminderte Proliferation (Abb. 1a) und eine reduzierte Antikörperproduktion gegen die L23 Zellen dar (Abb. 1c). Um zu prüfen, ob inhibitorische Signale auch durch Bindung von löslichen PD-L1 Liganden an den PD-1 Rezeptor erzeugt werden können, wurde ein rekombinantes humanes Molekül hergestellt (hPD-L1.Ig). In einer Serie von Experimenten konnten wir zeigen, dass eine *in vitro* T-Zellaktivierung in Anwesenheit des hPD-L1.Ig ebenfalls mit einer verminderten Proliferation einhergeht (nicht dargestellt). Darüber hinaus konnte eine durch den TLR9 Liganden CpG-Oligodeoxynukleotid (CpG-ODN) induzierte B-Zell Proliferation mit Hilfe des PD-L1.Ig signifikant reduziert werden (Abb.1b).

Für die zukünftige klinische Xenotransplantation ist die Verfügbarkeit von gentechnisch veränderten Schweinen als Zell- und Gewebespendere eine wesentliche Voraussetzung. Um das Konzept „Steigerung inhibitorischer Rezeptor/ Ligand-Interaktionen“ hierfür zugänglich zu machen, wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. H. Niemann (Institut für Nutztiergenetik, Mariensee) transgene Schweine entwickelt, die humanes PD-L1 (hPD-L1) exprimieren. Die Expression des hPD-L1 konnte auf transkriptioneller Ebene in mehreren Organen und auf Protein-Ebene auf Blutleukozyten und Fibroblasten dieser Tiere nachgewiesen werden (Abb. 2 a,b).



**Abb. 2:** hPD-L1 Expression in transgenen Schweinen. (a) RT-PCR Daten zeigen die Gen-Expression des hPD-L1 in dem transgenen Schwein mit der Nummer #895 im Vergleich zu einem wildtyp (wt) Tier und den L23-PD-L1 Zellen, die als Positivkontrolle mitgeführt wurden. (b) Die hPD-L1 Expression auf der Zelloberfläche wurde mittels Durchflusszytometrie bestimmt.

Ähnlich wie die L23-PD-L1 Modellzellen lösten mononukleäre Zellen der hPD-L1-transgenen Schweine eine deutlich geringere Aktivierung humaner CD4+ T-Zellen aus als Zellen von wildtyp Kontrolltieren, die kein Transgen exprimieren. Darüber hinaus waren Zellen der hPD-L1 transgenen Schweine weniger empfindlich für eine Lyse durch humane zytotoxische Effektorzellen (nicht dargestellt).

Zusammengenommen weisen die bisherigen Daten aus diesem Projekt darauf hin, dass humane T-, B- und NK Zellen deutlich schwächer auf porcines Gewebe reagieren, wenn dieses gentechnisch verändert ist, so dass es den humanen inhibitorischen Liganden PD-L1 exprimiert. Zellen und Organe von hPD-L1 transgenen Schweinen könnten daher für die klinische Xenotransplantation besonders geeignet sein. Es ist sehr wahrscheinlich, dass sich humane Immunantworten gegen Xenoantigen noch weiter abschwächen lassen, wenn die PD-1/PD-L1-vermittelte Steigerung inhibitorischer Signale mit einer Blockade von stimulatorischen Rezeptor/Ligand-Interaktionen kombiniert wird.

■ Projektleitung: Schwinger, Reinhard (Prof. Dr.rer.nat.); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr.med.vet.), Institut für Nutztiergenetik, Friedrich-Loeffler-Institut, Mariensee; Förderung: DFG, SFB-TRR 127 „Xenotransplantation“.

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Role of regulatory T cells in the development of donor-specific adaptation after clinical organ transplantation

■ Projektleitung: Schwinger, Reinhard (Prof. Dr. rer. nat.), Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.med); Förderung: DFG, SFB 738

### Prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III Studie zur schnellen Identifizierung risikoreamer Patienten nach chirurgischer Leberresektion durch Anwendung des LIMAX-Tests

■ Projektleitung: Bektas, Hüseyin (Prof. Dr. med.); Förderung: Humedics GmbH, Berlin

### A phase 3b study of topical fibrocaps and tachosil in surgical hemostasis during hepatic resection

■ Projektleitung: Bektas, Hüseyin (Prof. Dr. med.); Förderung: ProFibrix, Leiden, The Netherlands

### Primary human hepatocyte core facility, TTU hepatitis

■ Projektleitung: Vondran, Florian (Dr. med.), Bock, M (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: DZIF, Klinik für Gastroenterologie; Förderung: BMBF

## Adjuvante hepatocytentransplantation nach erweiterter Leberresektion - Etablierung eines präklinischen Tiermodells im Schwein

■ Projektleitung: Vondran, Florian (Dr. med.); Förderung: FuLAC

### Herakles-Studie

■ Projektleitung: Klempnauer, J. (Prof. Dr. med.); Förderung: Novartis

### Novartis-CRADHDE13 Hephaistos

■ Projektleitung: PD. Dr. Lehner; Kooperationspartner: IFB; Förderung: Novartis

### Athena

■ Projektleitung: PD Dr. Lehner; Kooperationspartner: IFB-TX; Förderung: Novartis

### ADDRESS AWB

■ Projektleitung: PD Dr. Lehner; Förderung: Inventive Health Clinical, UK

### Novartis TRAS-Transform

■ Projektleitung: PD Dr. Lehner; Kooperationspartner: IFB-Tx; Förderung: Novartis

### Genetic control of xenogeneic immune responses

■ Projektleitung: Prof. Dr. Schwinzer; Förderung: DFRG-Transregio-SFB 127 A1

### Donor modification for reduction of I/R injury in KTx - influence of allograft and xenograft function and coagulation

■ Projektleitung: Prof. Dr. Winkler; Kooperationspartner: Klinik für Haematologie; Förderung: SFB TRR 127 - C6

### Use of a preclinical pig model to characterize and modulate immune responses following liver cell transplantation

■ Projektleitung: PD Dr. Vondran; Kooperationspartner: Klinik für Gastroenterologie; Förderung: DFG SFB 738, C11

### Immunmodulation mit regulatorischen T-Zellen - Rolle in der Tumorthherapie und Organtransplantation

■ Projektleitung: PD Dr. Vondran; Förderung: FULAC

### Veränderung der regulatorischen Immunantwort von NK-Zellen

■ Projektleitung: Dr. Lieke; Förderung: FULAC

### Untersuchungen zur NK Zell Reaktivität nach Organtransplantation

■ Projektleitung: Dr. Lieke; Förderung: Gozzfried-Arndt-Stiftung

### Originalpublikationen

Adam R, Karam V, Delvart V, Trunečka P, Samuel D, Bechstein WO, Němec P, Tisone G, Klempnauer J, Rossi M, Rummo OO, Dokmak S, Krawczyk M, Pratschke J, Kollmar O, Boudjema K, Colledan M, Ericzon BG, Manton G, Baccharani U, Neuhaus P, Paul A, Bachellier P, Zamboni F, Hanvesakul R, Muiesan P, European Liver Intestine Transplant Association (ELITA). Improved survival in liver transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant* 2015;15(5):1267-1282

Aguilar OA, Mesci A, Ma J, Chen P, Kirkham CL, Hundrieser J, Voigt S, Allan DS, Carlyle JR. Modulation of Clr Ligand Expression and NKR-P1 Receptor Function during Murine Cytomegalovirus Infection. *J Innate Immun* 2015;7(6):584-600

Ahrens HE, Petersen B, Herrmann D, Lucas-Hahn A, Hassel P, Ziegler M, Kues WA, Baulain U, Baars W, Schwinzer R, Denner J, Rataj D, Werwitzke S, Tiede A, Bongoni AK, Garimella PS, Despont A, Rieben R, Niemann H. siRNA mediated knockdown of tissue factor expression in pigs for xenotransplantation. *Am J Transplant* 2015;15(5):1407-1414

Ahrens HE, Petersen B, Ramackers W, Petkov S, Herrmann D, Hauschild-Quintern J, Lucas-Hahn A, Hassel P, Ziegler M, Baars W, Bergmann S, Schwinzer R, Winkler M, Niemann H. Kidneys from  $\pm$ 1,3-Galactosyltransferase Knockout/Human Heme Oxygenase-1/Transgenic Pigs Are Protected From Rejection During Ex Vivo Perfusion With Human Blood. *Transplant Direct* 2015;1(6):1-8

- Anggakusuma, Romero-Brey I, Berger C, Colpitts CC, Boldanova T, Engelmann M, Todt D, Perin PM, Behrendt P, Vondran FW, Xu S, Goffinet C, Schang LM, Heim MH, Bartenschlager R, Pietschmann T, Steinmann E. Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase restricts hepatitis C virus replication through blockage of membranous web formation. *Hepatology* 2015;62(3):702-714
- Celik S, Ringe KI, Boru CE, Constantina V, Bektas H. A case of pancreatic cancer with concomitant median arcuate ligament syndrome treated successfully using an allograft arterial transposition. *J Surg Case Rep* 2015;2015(12):DOI: 10.1093/jscr/rjv161
- Erichsen TJ, Vonberg RP, Lenzen H, Negr AA, Helfritz FA, Emma-nouilidis N, Manns MP, Wedemeyer J, Suerbaum S, Lankisch TO. Microbiological Analysis of Fluids in Postsurgical Gastroesophageal Intrathoracic Leaks Obtained by Endoscopy: A New Way to Optimize Antibiotic Therapy. *Digestion* 2015;91(3):202-207
- Gerold G, Meissner F, Bruening J, Welsch K, Perin PM, Baumert TF, Vondran FW, Kaderali L, Marcotrigiano J, Khan AG, Mann M, Rice CM, Pietschmann T. Quantitative Proteomics Identifies Serum Response Factor Binding Protein 1 as a Host Factor for Hepatitis C Virus Entry. *Cell Rep* 2015;12(5):864-878
- Hildebrand T, Pannicke N, Dechena A, Gotthardt DN, Kirchner G, Reiter FP, Sterneck M, Herzer K, Lenzen H, Rupp C, Barg-Hock H, de Leuw P, Teufel A, Zimmer V, Lammert F, Sarrazin C, Spengler U, Rust C, Manns MP, Strassburg CP, Schramm C, Weismüller TJ, German PSC Study Group. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis - a retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl* 2016;22(1):42-52
- Hoffmann U, Neudörfel C, Daemen K, Keil J, Stevanovic-Meyer M, Lehner F, Haller H, Blume C, Falk CS. NK Cells of Kidney Transplant Recipients Display an Activated Phenotype that Is Influenced by Immunosuppression and Pathological Staging. *PLoS One* 2015;10(7):e0132484
- Höing K, Ringe KI, Bektas H, Klempnauer J, Jäger MD. Preduodenal superior mesenteric vein and Whipple procedure with vascular reconstruction-A case report. *Int J Surg Case Rep* 2015;10:107-110
- Houben P, Manzini G, Kremer M, Arend J, Berlakovich GA, Klar E, Klempnauer J, Lerut J, Otto G, Pirenne J, Rogiers X, Seehofer D, Stippel DL, Schemper P. Graft rinse prior to reperfusion in liver transplantation: literature review and online survey within the Euro-transplant community. *Transpl Int* 2015;28(11):1291-1298
- Hueging K, Weller R, Doepke M, Vieyres G, Todt D, Wölk B, Vondran FW, Geffers R, Lauber C, Kaderali L, Penin F, Pietschmann T. Several Human Liver Cell Expressed Apolipoproteins Complement HCV Virus Production with Varying Efficacy Conferring Differential Specific Infectivity to Released Viruses. *PLoS One* 2015;10(7):e0134529
- Hueper K, Gueler F, Bräsen JH, Gutberlet M, Jang MS, Lehner F, Richter N, Hanke N, Peperhove M, Martirosian P, Tewes S, Vo Chieu VD, Grosshennig A, Haller H, Wacker F, Gwinner W, Hartung D. Functional MRI detects perfusion impairment in renal allografts with delayed graft function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(12):F1444-51
- Kaltenborn A, Hartmann C, Salinas R, Ramackers W, Kleine M, Vondran FW, Barthold M, Lehner F, Klempnauer J, Schrem H. Risk Factors for Short- and Long-Term Mortality in Liver Transplant Recipients with MELD Score  $\geq 30$ . *Ann Transplant* 2015;20:59-69
- Kaltenborn A, Matzke S, Kleine M, Krech T, Ramackers W, Vondran FW, Klempnauer J, Bektas H, Schrem H. Prediction of survival and tumor recurrence in patients undergoing surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Surg Oncol* 2016;113(2):194-202
- Kaltenborn A, Salinas R, Jäger MD, Lehner F, Sakirov L, Klempnauer J, Schrem H. Model of End-Stage Liver Disease Score and Derived Variants Lack Prognostic Ability after Liver Transplantation. *Ann Transplant* 2015;20:441-448
- Knitsch W, Vincent JL, Uzielino S, Francois B, Dinya T, Dimopoulos G, Özgünes I, Valia JC, Eggmann P, Leon C, Montravers P, Phillips S, Tweddle L, Karas A, Brown M, Cornely OA. A Randomized, Placebo-controlled Trial of Preemptive Antifungal Therapy for the Prevention of Invasive Candidiasis Following Gastrointestinal Surgery for Intra-abdominal Infections. *Clin Infect Dis* 2015;61(11):1671-1678
- Kousoulas L, Vondran FW, Syryca P, Klempnauer J, Schrem H, Lehner F. Risk-adjusted analysis of relevant outcome drivers for patients after more than two kidney transplants. *J Transplant* 2015;2015:712049
- Koutsoudakis G, Romero-Brey I, Berger C, Perez-Vilaro G, Monteiro Perin P, Vondran FW, Kalesse M, Harmrolfs K, Müller R, Martinez JP, Pietschmann T, Bartenschlager R, Bronstrup M, Meyerhans A, Diez J. Soraphen A: A broad-spectrum antiviral natural product with potent anti-hepatitis C virus activity. *J Hepatol* 2015;63(4):813-821
- Kugler C, Einhorn I, Gottlieb J, Warnecke G, Schwarz A, Barg-Hock H, Bara C, Haller H, Haverich A. Postoperative weight gain during the first year after kidney, liver, heart, and lung transplant: a prospective study. *Progr Transplant* 2015;25(1):49-55
- Lau S, Schrimpf C, Klingenberg M, Helfritz F, Aper T, Haverich A, Wilhelmi M, Böer U. Evaluation of autologous tissue sources for the isolation of endothelial cells and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to pre-vascularize tissue-engineered vascular grafts. *BioNanoMaterials* 2015;16:309-321
- Lauber C, Vieyres G, Terczyńska-Dyla E, Anggakusuma, Dijkman R, Gad HH, Akhtar H, Geffers R, Vondran FW, Thiel V, Kaderali L, Pietschmann T, Hartmann R. Transcriptome analysis reveals a classical interferon signature induced by IFN $\lambda$ 4 in human primary cells. *Genes Immun* 2015;16(6):414-421
- Oldhafer F, Ringe KI, Timrott K, Kleine M, Ramackers W, Cammann S, Jäger MD, Klempnauer J, Bektas H, Vondran FW. Intraoperative Conversion to ALPPS in a Case of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Case Rep Surg* 2015;2015:273641
- Özdemir M, Ringe KI, Schrem H, Kleine M, Meyer Zu Vilsendorf A, Klempnauer J, Lehner F, Jager M, Bektas H. A case of successful renal transplantation for hydatid disease after surgical treatment of disseminated cysts. *Transpl Infect Dis* 2015;17(3):406-410

Perin PM, Haid S, Brown RJ, Doerrbecker J, Schulze K, Zeilinger C, von Schaeuwen M, Heller B, Vercauteren K, Luxenburger E, Baktash YM, Vondran FW, Speerstra S, Awadh A, Mukhtarov F, Schang LM, Kirschning A, Müller R, Guzman CA, Kaderali L, Randall G, Meuleman P, Ploss A, Pietschmann T. Flunarizine prevents hepatitis C virus membrane fusion in a genotype-dependent manner by targeting the potential fusion peptide within E1. *Hepatology* 2016;63(1):49-62

Poehnert D, Abbas M, Kreipe HH, Klempnauer J, Winny M. Evaluation of 4DryField(R) PH as Adhesion Prevention Barrier Tested in an Optimized Adhesion Model in Rats. *Eur Surg Res* 2015;55(4):341-351

Poehnert D, Abbas M, Kreipe HH, Klempnauer J, Winny M. High reproducibility of adhesion formation in rat with meso-stitch approximation of injured cecum and abdominal wall. *Int J Med Sci* 2015;12(1):1-6

Poehnert D, Abbas M, Maegel L, Sambale F, Lavrentieva A, Kreipe HH, Klempnauer J, Winny M. Evaluation of the biological tolerability of the starch-based medical device 4DryField(R) PH in vitro and in vivo a rat model. *J Biomat Appl* 2015;30(4):463-471

Pokoyski C, Lienen T, Rother S, Schock E, Plege-Fleck A, Geffers R, Schwitzer R. Overexpression of CD45RA isoforms in carriers of the C77G mutation leads to hyporeactivity of CD4CD25Foxp3 regulatory T cells. *Genes Immun* 2015;16(8):519-527

Potthoff A, Attia D, Pischke S, Mederacke I, Beutel G, Rifai K, Deterding K, Heiringhoff K, Klempnauer J, Strassburg CP, Manns MP, Bahr MJ. Long-term outcome of liver transplant patients with Budd-Chiari syndrome secondary to myeloproliferative neoplasms. *Liver Int* 2015;35(8):2042-2049

Ramackers W, Klose J, Tiede A, Werwitzke S, Rataj D, Friedrich L, Johannung K, Vondran FW, Bergmann S, Schuettler W, Bockmeyer CL, Becker JU, Klempnauer J, Winkler M. Effect of TNF-alpha blockade on coagulopathy and endothelial cell activation in xenoperfused porcine kidneys. *Xenotransplantation* 2015;22(4):284-294

Rother S, Hundrieser J, Pokoyski C, Kollrich S, Borns K, Blasczyk R, Poehnert D, Klempnauer J, Schwitzer R. The c.503T>C Polymorphism in the Human KLRB1 Gene Alters Ligand Binding and Inhibitory Potential of CD161 Molecules. *PLoS One* 2015;10(8):e0135682

Rubenstein C, Bietz G, Davenport DL, Winkler M, Edean ED. Abdominal compartment syndrome associated with endovascular and open repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2015;61(3):648-654

Schuhmacher C, Pratschke J, Weiss S, Schneeberger S, Mihaljevic AL, Schirren R, Winkler M, Emmanouilidis N. Safety and effectiveness of a synthetic hemostatic patch for intraoperative soft tissue bleeding. *Med Devices (Auckl)* 2015;8:167-174

Stöhr S, Costa R, Sandmann L, Westhaus S, Pfaender S, Anggakusuma, Dazert E, Meuleman P, Vondran FW, Manns MP, Steinmann E, von Hahn T, Ciesek S. Host cell mTORC1 is required for HCV RNA replication. *Gut* 2015;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308971

Timrott K, Vondran FW, Bektas H, Klempnauer J, Jager MD. Application of allogeneic bone marrow cells in view of residual alloreactivity: sirolimus but not cyclosporine evolves tolerogenic properties. *PLoS One* 2015;10(3):

Trunečka P, Klempnauer J, Bechstein WO, Pirenne J, Friman S, Zhao A, Isoniemi H, Rostaing L, Settmacher U, Mönch C, Brown M, Undre N, Tisone G, DIAMOND+ study group. Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens-The DIAMOND Study. *Am J Transplant* 2015;15(7):1843-1854

Van ND, Falk CS, Sandmann L, Vondran FW, Helfritz F, Wedemeyer H, Manns MP, Ciesek S, von Hahn T. Modulation of HCV reinfection after orthotopic liver transplantation by fibroblast growth factor-2 and other non-interferon mediators. *Gut* 2015;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308003

Veloso Alves Pereira I, Buchmann B, Sandmann L, Sprinzl K, Schlaiphoff V, Döhner K, Vondran F, Sarrazin C, Manns MP, Pinto Marques Souza de Oliveira C, Sodeik B, Ciesek S, von Hahn T. Primary biliary acids inhibit hepatitis D virus (HDV) entry into human hepatoma cells expressing the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). *PLoS One* 2015;10(2):e0117152

Voigtländer T, Jaeckel E, Lehner F, Manns MP, Lankisch TO. Liver transplantation for critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis: Outcome and complications. *Liver Transpl* 2015;21(10):1295-1299

Vondran FW, Wintterle S, Bräsen JH, Haller H, Klempnauer J, Richter N, Lehner F, Schiffer M. Abdominalchirurgie trifft Nephrologie: Wichtige nephrologische Aspekte vor und nach Nieren- bzw. Lebertransplantation. *Zentralbl Chir* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1557918

Weismüller TJ, Lerch C, Evangelidou E, Strassburg CP, Lehner F, Schrem H, Klempnauer J, Manns MP, Haller H, Schiffer M. A pocket guide to identify patients at risk for chronic kidney disease after liver transplantation. *Transpl Int* 2015;28(5):519-528

## Abstracts

2015 wurden 35 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Kleine, Moritz (PD Dr. med.): Spenderorganmangel für die Lebertransplantation klinische und experimentelle Ansätze zur Optimierung alternativen Behandlungsstrategien.

Vondran, Florian W. R. (PD Dr. med.): Klinisch-experimentelle Ansätze zur Verbesserung der Allograft-Akzeptanz nach Nierentransplantation.

## Promotionen

Paroglou, Vagia (Dr. med. dent.): Die Langzeitergebnisse nach Pankreasoperation bei chronischer Pankreatitis zeigen ein besseres Überleben für die Patienten ohne Insulinabhängigkeit und mit Pankreasenzymersatztherapie.

Yeyrek, Cemil (Dr. med.): Surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe a single center experience.



## 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, Hauttumore, Histamin

### 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. 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.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Der Histamin-H4-Rezeptor reguliert Chemotaxis und Aktivierung von humanen basophilen Granulozyten**

Die basophilen Granulozyten, repräsentieren mit (0,1-1%) die kleinste Gruppe der peripheren Bluteukozyten. Charakteristisch für basophile Granulozyten sind die gelappte Form des Zellkerns sowie ihre zahlreichen Granula, die mit positiv geladenen basischen Farbstoffen sichtbar gemacht werden können. Dies trug entscheidend zur Erstbeschreibung und Benennung der basophilen Granulozyten durch Paul Ehrlich im Jahr 1879 bei. Auf ihrer Oberfläche exprimieren die basophilen Granulozyten den hochaffinen IgE-Rezeptor (Fc $\epsilon$ RI), dessen Kreuzvernetzung durch an IgE gebundene Allergene die Degranulation der Zellen und somit die Exozytose der zytoplasmatischen Granula auslöst. Die in großen Mengen freigesetzten Produkte teilen sich in die präformiert in Granula vorliegenden Mediatoren wie u.a. Histamin sowie in die de novo synthetisierten Lipidmediatoren wie Prostaglandine oder die Sulfidoleukotriene, die chemisch von der Arachidonsäure abgeleitet werden. Ebenso werden Chemokine und Zytokine nach Aktivierung der basophilen Granulozyten freigesetzt. Die Allergie-Diagnostik basiert auf zwei verschiedenen Basophilen-Aktivierungs Tests. Zum einen werden Aktivierungsmarker wie das granuläre Protein CD63 und das transmembranäre Ektoenzym CD203c im Verlauf der Degranulation auf der Oberfläche der basophilen Granulozyten exprimiert und können in der Durchflusszytometrie quantitativ analysiert werden. Zum anderen können die im Zuge der Degranulation gespeicherten oder de novo synthetisierten Mediatoren nach ihrer Freisetzung in Enzym-linked-Immuno-Sorbent Assays (ELISA) quantitativ bestimmt werden.

Histamin ist ein wichtiger physiologischer Mediator und spielt eine zentrale Rolle bei Allergien und Entzündungen. Das biogene Amin vermittelt seine biologischen Effekte über vier bisher bekannte Histamin-Rezeptor-Subtypen, die durch eine gleichartige Struktur gekennzeichnet sind. Die vier Rezeptor-Subtypen sind jedoch auf den unterschiedlichen

Immunzellen ungleich stark exprimiert und weisen Rezeptor-spezifische Funktionen auf. Hier fokussierten wir uns auf die Rolle des Histamin-H4-Rezeptors (H4R), dessen Expression auf den Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems, die bei allergischen Entzündungen in der Haut eine Rolle spielen, nachgewiesen werden konnte. In unseren Arbeiten konnten wir zuvor zeigen, dass der H4R auf verschiedenen Subpopulationen von humanen Antigen-präsentierenden Zellen sowie auf T-Zellen die Immunantwort durch Lenkung des Migrationsverhaltens sowie durch die gezielte Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen moduliert.

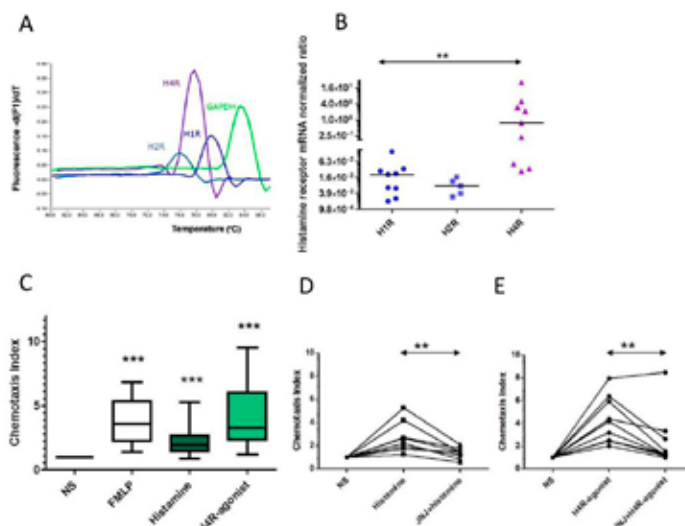
Vor diesem Hintergrund interessierten uns die Höhe der Expression der bisher beschriebenen Histamin-Rezeptoren auf basophilen Granulozyten sowie der Einfluss von Histamin, insbesondere über den H4R auf den Prozess der Degranulation nach Allergenkontakt der Zellen.

### Der Histamin-H4-Rezeptor ist auf basophilen Granulozyten stark exprimiert

Wir konnten zeigen, dass basophile Granulozyten, die aus Blut von gesunden Spendern isoliert wurden, den H1R, H2R, und H4R auf mRNA-Ebene exprimieren. Die mRNA-Expression des H3R konnte von uns nicht detektiert werden. Interessanterweise zeigten sich sehr unterschiedliche Expressionslevel der einzelnen Rezeptoren. Im Vergleich mit dem H1R und H2R zeigt der H4R die höchsten Expressionslevel auf basophile Granulozyten. Da zur Zeit keine zuverlässigen Antikörper zur Detektion der Histamin-Rezeptoren auf der Oberfläche der Zellen zur Verfügung stehen, können wir die Expression der Histamin-Rezeptoren auf Protein-Ebene nicht demonstrieren.

### Die Stimulation des H4R induziert die Migration von basophile Granulozyten

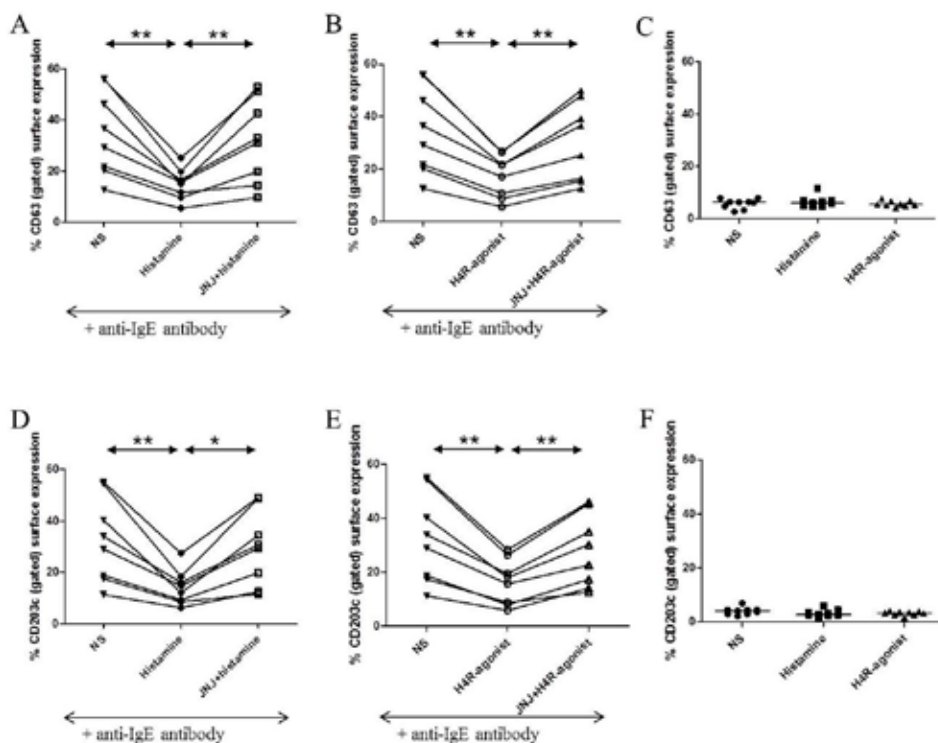
Die hohe Expression des H4R lässt eine Funktion des Rezeptors auf den basophile Granulozyten vermuten. Die Rolle des H4R bei der Migration der basophilen Granulozyten wurde mit Hilfe der modifizierten Boyden Chamber Technik untersucht. Wir konnten zeigen, dass fMLP, Histamin und der H4R-Agonist ST-1006 die Migration der basophilen Granulozyten induzieren. Die Histamin-induzierte als auch die ST-1006-induzierte Migration der Zellen konnte durch eine Präinkubation mit dem H4R-spezifischen Antagonisten JNJ777120 überzeugend geblockt werden.



**Abb. 1:** Humane basophile Granulozyten exprimieren H1R, H2R und H4R mRNA. (A) Dargestellt sind die Schmelzkurven der spezifischen Amplifikate. (B) Die H4R mRNA ist im Vergleich mit mRNA-Expression des H1R oder des H2R signifikant stärker exprimiert (n=5-9 Experimente; \*\* p<0.01). (C) Histamin oder der H4R-Agonist ST-1006 induzieren die Migration der basophilen Granulozyten (n=13 Experimente; \*\*\* p < 0.001). fMLP ist als positive Kontrolle eingesetzt. (D) Sowohl die Histamin- als auch die (E) ST-1006-induzierte Migration konnte durch die Präinkubation der basophilen Granulozyten mit dem selektiven H4R-Antagonisten JNJ777120 überzeugend geblockt werden (n=10 Experimente; \*\* p < 0.01). NS=not stimulated, fMLP=Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanine, JNJ=JNJ777120.

## Die Stimulation mit Histamin und dem H4R-Agonist unterdrückt die Fc $\epsilon$ RI-medierte Aktivierung von basophilen Granulozyten

Der Basophilen-Aktivierungstest wurde mit Blut von gesunden Spendern durchgeführt, um den Einfluss von Histamin oder des H4R-Agonisten auf die Fc $\epsilon$ RI-medierte Aktivierung der basophilen Granulozyten zu ermitteln. Wir untersuchten die Expression der Aktivierungsmarker CD63 und CD203c in der Durchflusszytometrie und konnten zeigen, dass die Vorstimulation der Zellen mit Histamin oder dem H4R-Agonisten ST-1006 vor der Fc $\epsilon$ RI-Aktivierung die Expressionslevel von CD63 und CD203c im Vergleich zu der nur Fc $\epsilon$ RI-aktivierten Probe signifikant reduziert. Die Präinkubation mit dem spezifischen H4R-Antagonisten JNJ777120 konnte den Histamin- sowie den H4R-vermittelten Effekt blocken.



**Abb. 2:** Die Stimulation der basophilen Granulozyten mit (A, D) Histamin oder (B; E) dem H4R-Agonisten ST-1006 reduziert die Expressionslevel der Aktivierungsmarker (A, B) CD63 und (D, E) CD203c. Diese Effekte konnten durch eine Präinkubation mit dem spezifischen H4R-Antagonisten JNJ777120 überzeugend geblockt werden (n=8 Experimente; \* p < 0.05; \*\* p < 0.01). Auf die basale Expression von (C) CD63 und (F) CD203c haben die Agonisten keinen Einfluss.

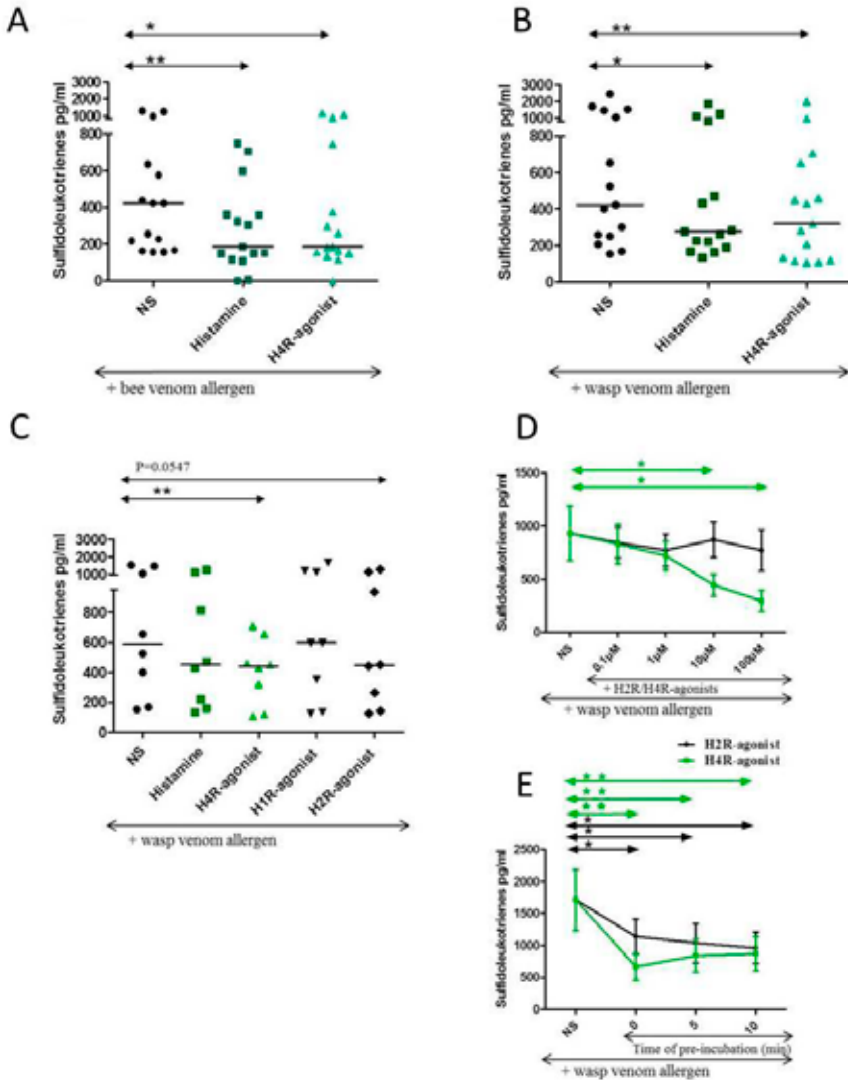
## Die Freisetzung von Sulfidoleukotrienen nach Stimulation der Leukozyten von Patienten mit bekannter Sensibilisierung gegen Bienen- oder Wespengift mit den entsprechenden Allergenen konnte signifikant durch Histamin und den H4R-Agonisten ST-1006 unterdrückt werden

Allergische Reaktionen auf Stiche von Bienen oder Wespen manifestieren sich fast immer als gesteigerte örtliche Reaktionen oder als Allgemeinreaktionen mit den Symptomen der Soforttypallergie. Ausgelöst werden diese Reaktionen durch IgE-Antikörper, die gegen Giftinhaltsstoffe gerichtet sind. Uns interessierte die Wirkung von Histamin via H4R in einem Aktivierungsmodell unter pathophysiologischen Bedingungen. Eingeschlossen in diese Studie wurden Patienten, die eine Freisetzung von > 150 pg/ml Sulfidoleukotriene nach Aktivierung mit Bienen- oder Wespengift aufwiesen. Die Inkubation der IL-3-aktivierten Leukozyten mit den Hymenoptereingiften bei gleichzeitiger Präsenz von Histamin oder ST-1006 führte zu einer signifikant verminderten Allergen-induzierten Freisetzung von Sulfidoleukotrienen. In

weiteren Versuchen setzten wir den selektiven H1R-Agonisten 2-Pyridylethylamin sowie den selektiven H2R-Agonisten Amthamin ein und konnten zeigen, dass auch der H2R neben dem H4R einen Trend zur Inhibition der Freisetzung von Sulfidoleukotrienen bewirkt.

Dieser inhibierende Effekt zeigte eine klare Abhängigkeit von der Konzentration der eingesetzten Agonisten und war signifikant für die Konzentrationen 10  $\mu\text{M}$  und 100  $\mu\text{M}$ . Der H4R-Agonist war deutlich effektiver im Vergleich zu dem H2R-Agonisten.

Die Freisetzung der Sulfidoleukotriene konnte am stärksten inhibiert werden, wenn die Agonisten gleichzeitig mit den Hymenopterengiften zu den Zellen gegeben wurden.



**Abb. 3:** Die durch (A) Bienen- oder (B) Wespengift induzierte Sulfidoleukotrienen-Freisetzung wird durch Histamin und den H4R-Agonisten inhibiert. (C) Der Effekt wird über den H2R und den H4R vermittelt und zeigt eine Abhängigkeit von der (D) Dosis und der (E) Zeitspanne der eingesetzten Agonisten. Die H4R-vermittelten Effekte sind effektiver im Vergleich zu den Effekten des H2R (n=7-15 Experimente; \* p < 0.05; \*\* p < 0.01).

Die Ergebnisse unserer Studie demonstrieren, dass Histamin, insbesondere über den H4R, die Expression von charakteristischen Oberflächenmarker sowie die Freisetzung von de novo synthetisierten Mediatoren der basophilen Granulozyten nach Aktivierung herunterreguliert und so eine mögliche überschießende Reaktionen durch Initiierung eines negativen Feedback-Loops verhindert wird.

Da die IgE-abhängige Freisetzung von pro-inflammatorischen Mediatoren aus basophilen Granulozyten und Mastzellen Schlüsselereignisse in der allergischen Reaktion darstellen, geben unsere Ergebnisse Anlass für Diskussionen, inwieweit der H4R für zukünftige therapeutische Interventionen als Target eine Rolle spielen könnte.

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.), Schaper, Katrin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Klinik für Dermatologie, Allergologie u. Venerologie der MHH; Kietzmann, Manfred (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover; Bäumer, Wolfgang (Prof. Dr. med. vet.), Dip. ECVPT Assoc. Professor of Pharmacology MBS Department NCSU College of Veterinary Medicine Raleigh, NC 27607 USA; Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr. rer. nat.), Zentrale Forschungseinrichtung Transcriptomics, Institut für Physiologische Chemie, MHH; Stark, Holger (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf; Förderung: Wirtschaft

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Die Beeinflussung der epidermalen Barrierefunktion und Immunreaktionen in der Haut durch Histamin**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Schaper, Katrin (Dr. rer. nat.), Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Gu434/6-1, Wirtschaft

### **Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); beteiligte Wissenschaftler: Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.); Heratizadeh, Annice (Dr. med.), Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.), Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Valenta, Rudolf (Prof. Dr.), Medizinische Universität, Wien, Österreich; Förderung: DFG WE1289/8-2 (Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6)

### **Effektorfunktionen von eosinophilen und basophilen Granulozyten und anti-Fc epsilon R1alpha Autoantikörpern beim bullösen Pemphigoid**

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG RA 1026/2-1 (Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 8)

### **Forschungsschwerpunkt: KMU-Innovativ-10: Innovativer Therapieansatz mittels kombinatorischer Immunmodulation zur Behandlung der atopischen Dermatitis und anderer Ekzemerkrankheiten (Details siehe Forschungsschwerpunkt/Forschungsbericht der Abteilung Immundermatologie u. experimentelle Allergologie)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Förderung: Wirtschaft (über BMBF/PTJ Förderkennz. 031A188, Sterna Biologicals GmbH)

### **Role of histamine H4 receptor in chronic allergic Dermatitis and pruritus**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

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

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Noadjuvant treatment with the combination of vemurafenib and cobimetinib (GDC-0973) in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: a single armed phase II EADO trial - NEO-VC**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group (EORTC protocol 1325-MG)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**A randomized, double-blinded, regimen-controlled, phase II, multicenter study to assess the efficacy and safety of two different vismodegib regimens in patients with multiple basal cell carcinomas. (MIKIE Studie)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Tumorvakzinierung mit MAGE-A3 bei Patienten mit inoperablen Haut- und / oder Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**PREDICT-Studie**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**BRIM 3-Studie**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Patienten nach kompletter Entfernung von Fernmetastasen Metastasengewebe wird analysiert auf Tumorantigen PRAME**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**BREAK 3 Studie**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Vismo EAP Studie**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Randomisierte doppelblinde Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit zwei verschiedener Dosierungen von LDE225 bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BOLT Studie)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Eine randomisierte, doppelblinde Phase III Studie mit Ipilimumab, verabreicht in Dosen von 3mg/kg versus 10 mg/kg bei Patienten mit vorbehandeltem oder unbehandeltem inoperablen, metastasiertem Melanom (Ipilimumab CA 184-169)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III zum Vergleich der Kombination des BRAF-Hemmers Dabrafenib und des MEK-Hemmers Trametinib mit Dabrafenib und Placebo als First-Line-Therapie bei Patienten mit nicht resezierbarem (Stadium IIIC) oder metastasiertem (Stadium IV) Hautmelanom mit BRAF-V600E/K-Mutation. (MEK 115306 Combi D)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **IMAGE (nicht-interventionelle Studie)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **mTOR Projekt**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft / Projektförderung

### **Randomisierte, unverblindete Studie der Phase III zum Vergleich der Kombination des BRAF-Hemmers Dabrafenib und des MEK-Hemmers Trametinib mit dem BRAF-Hemmer Vemurafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem (Stadium IIIC) oder metastasiertem (Stadium IV) Hautmelanom mit BRAF-V600E/K-Mutation (MEK116513 Combi V)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **Randomisierte, doppelblinde Phase III Studie, Dabrafenib (GSK 211836) in Kombination mit Trametinib (GSK 1120212) im Vergleich zu Placebo. Eine adjuvante Behandlung von positiven Hochrisiko-BRAF-V600 Mutation des Melanoms nach einer chirurgischen Resektion. (Combi AD BRF 115532)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **An Open-label Randomized Phase III Trial of BMS 936558 versus Investigators Choice in Advanced (unresectable or Metastatic) Melanoma Patients progressing post anti CTLA-4 therapy. (BMS-936558 CA209-037)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **coBRIM Studie**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **Keynote 2**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing the efficacy of MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable melanoma**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. (CheckMate 067: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 067) (CA209-067)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **COLUMBUS Studie**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **MELANIE (nicht-interventionelle Studie)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **GSK COMBI BRAIN**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **ADOREG Registerstudie**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **TVEC Monotherapie Studie**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody, CheckMate 172: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 172 (CA 209-172)**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

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

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **Klin Struc Med Projektförderung**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: HBRS/MHH

### **NIELS Registerstudie**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **AD-MEC**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **Combi-R Studie**

■ Projektleitung: Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **Funktioneller Einfluss von Omalizumab auf basophile Granulozyten**

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.), Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **Chronic urticaria non-interventional study to collect real life clinical data on the impact of therapy, the diagnosis and management of chronic urticaria in patients refractory to at least one course of H1-antihistamine therapy (AWARE)**

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **Aprepitant in histamine-refractory chronic Pruritus: a multicenter, randomized, Placebo-controlled, cross-over, phase II Trial (APREPRU)**

■ Projektleitung: Raap, Ulrike (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Luger, Thomas (Prof. Dr. Dr. h.c.), Klinik für Hautkrankheiten - Allgemeine Dermatologie u. Venerologie, Universitätsklinikum Münster; Förderung: Westfälische Wilhelms-Universität Münster

### **Effects of the mTOR-inhibitor Sirolimus on human kreatinocytes and squamous cell carcinomas**

■ Projektleitung: Schaper, Katrin (Dr. med. vet.), Satzger, Imke (PD Dr. med.), Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **A multicenter, randomized, double-blind, placebo and active-controlled phase 2b dose-finding study of QGE031 as add-on therapy to investigate the efficacy and safety in patients with Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) (CQGE031C2201)**

■ Projektleitung: Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft



**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: Wirtschaft

**Nationales Register Atopische Dermatitis im Erwachsenenalter (TREATeczema)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Weidinger, Stefan (Prof. Dr. med.), Kiel; Schmitt, Jochen (Prof. Dr. med.), Dresden; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Wirtschaft

**A multicenter extension trial of subcutaneously administered AIN457 in patients with moderate to severe chronic plaque-type Psoriasis (CAIN457A2211E1)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**A multicenter Study with a randomized, double-blind, placebo-controlled induction dosing period followed by a randomized maintenance dosing period and a long-term extension period to evaluate the efficacy and safety of LY2439821 in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (11F-MC-RHAZ)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of LY2439821 to Etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque Psoriasis (11F-MC-RHBA)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Bioanalytical Services (Analyses of Cells and Mediators in Skin Biopsies) related to the clinical Trial protocols ROF-Derm\_203 & ROP-Psor\_104**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.); Förderung: Wirtschaft

**Eine 52-wöchige, randomisierte Phase-II-Studie mit Parallelgruppen-Design und Kontrolle durch eine Vergleichssubstanz und Placebo zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von subkutan verabreichtem SCH 900222/MK-3222, gefolgt von einer optionalen Langzeitverträglichkeitsstudie zur Prüfung der Sicherheit bei Teilnehmern mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Psoriasis vulgaris (MK-3222)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Exploratory study on kinetics of pruritus intensity and lesional remission in psoriasis patients treated with subcutaneous Secukinumab (300 mg) during a 16 week run-in phase followed by a 16 week randomized withdrawal period in a double-blind, placebo controlled design (CAIN457ADE03)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**A 24-week, randomized, controlled, multicenter, open-label study with blinded assessment of the efficacy of subcutaneous Secukinumab compared to Fumaderm® in adults with moderate to severe plaque psoriasis (CAIN457ADE06)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**A Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active- controlled study followed by a placebo-controlled maintenance period and open-label follow-up to evaluate the efficacy and safety of Certolizumab pegol in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis (PS0003, DERMIRA)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Schindler, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Clinical

Research Center (CRC) Hannover; Förderung: Wirtschaft

**Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zur Bestimmung der Auswirkungen einer 8-wöchigen Behandlung mit oralem ZPL-3893787 (30 mg einmal täglich × 56 Tage) auf Pruritus bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis (ZPL389/101)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (R668-AD-1334 SOLO)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie von Dupilumab in verschiedenen Dosierungen zur Aufrechterhaltung des Behandlungserfolgs bei Patienten mit atopischer Dermatitis (R668-AD-1415 SOLO continue)**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**A phase 2b, randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of Tralokinumab in adult subjects with moderate-to-severe atopic Dermatitis**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

**Originalpublikationen**

Afshar K, David S, Fuehner T, Gottlieb J, Gutzmer R. BRAF Inhibition in a Lung Transplant Recipient With Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol* 2015;1-3

Breuer K, Goldner FM, Jager B, Werfel T, Schmid-Ott G. Chronic stress experience and burnout syndrome have appreciable influence on health-related quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(10):1898-1904

Breuer K, John SM, Finkeldey F, Boehm D, Skudlik C, Wulfhorst B, Dwinger C, Werfel T, Diepgen TL, Schmid-Ott G. Tertiary individual prevention improves mental health in patients with severe occupational hand eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(9):1724-1731

Fölster-Holst R, Galecka J, Weissmantel S, Dickschat U, Rippke F, Bohnsack K, Werfel T, Wichmann K, Buchner M, Schwarz T, Vogt A, Lademann J, Meinke MC. Birch pollen influence the severity of atopic eczema - prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:539-548

Förster A, Grotha SP, Seeger JM, Rabenhorst A, Gehring M, Raap U, Letard S, Dubreuil P, Kashkar H, Walczak H, Roers A, Hartmann K. Activation of KIT modulates the function of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor (TRAIL-R) in mast cells. *Allergy* 2015;70(7):764-774

Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, Cameron GS, Erickson J, Zhang L, Secrest RJ, Ball S, Braun DK, Osuntokun OO, Heffernan MP, Nickoloff BJ, Papp K, UNCOVER-2 and UNCOVER-3 investigators. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials.

*Lancet* 2015;386(9993):541-551

Hecht M, Zimmer L, Loquai C, Weishaupt C, Gutzmer R, Schuster B, Gleisner S, Schulze B, Goldinger SM, Berking C, Forscher A, Clemens P, Grabenbauer G, Müller-Brenne T, Bauch J, Eich HT, Grabbe S, Schadendorf D, Schuler G, Keikavoussi P, Semrau S, Fietkau R, Distel LV, Heinzerling L. Radiosensitization by BRAF inhibitor therapy-mechanism and frequency of toxicity in melanoma patients. *Ann Oncol* 2015;26(6):1238-1244

Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, Kefford R, Loquai C, Testori A, Bhatia S, Gutzmer R, Conry R, Haydon A, Robert C, Ernst S, Homsí J, Grob JJ, Kendra K, Agarwala SS, Li M, Clawson A, Brachmann C, Karnoub M, Elias I, Renschler MF, Hauschild A. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2015;26(11):2267-2274

Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L, Eroglu Z, Ye F, Zhao S, Rizos H, Sucker A, Scolyer RA, Gutzmer R, Gogas H, Kefford RF, Thompson JF, Becker JC, Berking C, Egberts F, Loquai C, Goldinger SM, Pupo GM, Hugo W, Kong X, Garraway LA, Sosman JA, Ribas A, Lo RS, Long GV, Schadendorf D. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer* 2015;51(18):2792-2799

Kretschmer L, Bertsch HP, Zapf A, Mitteldorf C, Satzger I, Thoms KM, Völker B, Schon MP, Gutzmer R, Starz H. Nodal Basin Recurrence After Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: A Retrospective Multicenter Study in 2653 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(36):e1433

- Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, Kornmann O, Beeh KM, Kappeler D, Korn S, Ignatenko S, Timmer W, Rogon C, Zeitvogel J, Zhang N, Bille J, Homburg U, Turowska A, Bachert C, Werfel T, Buhl R, Renz J, Garn H, Renz H. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNAzyme. *N Engl J Med* 2015;372(21):1987-1995
- Kunsleben N, Rudrich U, Gehring M, Novak N, Kapp A, Raap U. IL-31 Induces Chemotaxis, Calcium Mobilization, Release of Reactive Oxygen Species, and CCL26 in Eosinophils, Which Are Capable to Release IL-31. *J Invest Dermatol* 2015;135(7):1908-1911
- Lam E, Ramke M, Warnecke G, Schrepfer S, Kopfnagel V, Dobner T, Heim A. Effective Apical Infection of Differentiated Human Bronchial Epithelial Cells and Induction of Proinflammatory Chemokines by the Highly Pneumotropic Human Adenovirus Type 14p1. *PLoS One* 2015;10(7):e0131201
- Maurer M, Staubach P, Raap U, Richter-Huhn G, Baier-Ebert M, Chapman-Rothe N. ATTENTUS, a German online survey of chronic urticaria patients highlighting the burden of disease, unmet needs and real-life clinical practice. *Br J Dermatol* 2015;DOI: 10.1111/bjd.14203
- Mohr P, Hauschild A, Trefzer U, Enk A, Tilgen W, Loquai C, Gogas H, Haalck T, Koller J, Dummer R, Gutzmer R, Brockmeyer N, Hölzle E, Sunderkötter C, Mauch C, Stein A, Schneider LA, Podda M, Göppner D, Schadendorf D, Weichenthal M. Intermittent High-Dose Intravenous Interferon Alfa-2b for Adjuvant Treatment of Stage III Melanoma: Final Analysis of a Randomized Phase III Dermatologic Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4077-4084
- Mommert S, Dittrich-Breiholz O, Stark H, Gutzmer R, Werfel T. The histamine H4 receptor regulates chemokine production in human natural killer cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166(3):225-230
- Mössner R, Zimmer L, Berking C, Hoeller C, Loquai C, Richtig E, Kähler KC, Hassel JC, Gutzmer R, Ugurel S. Erythema nodosum-like lesions during BRAF inhibitor therapy: Report on 16 new cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(9):1797-1806
- Niebuhr M, Schorling K, Heratizadeh A, Werfel T. Staphylococcal alpha-toxin induces a functional upregulation of TLR-2 on human peripheral blood monocytes. *Exp Dermatol* 2015;24(5):381-383
- Raap M, Rüdric U, Ständer S, Gehring M, Kapp A, Raap U. Substance P activates human eosinophils. *Exp Dermatol* 2015;24(7):557-559
- Raap U, Werfel T. IMAGES IN CLINICAL MEDICINE. Bullous Pemphigoid *N Engl J Med* 2015;373(17):1659
- Rabenhorst A, Leja S, Schwaab J, Gehring M, Förster A, Arock M, Reiter A, Raap U, Hartmann K. Expression of programmed cell death ligand-1 in mastocytosis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):314-318
- Roesner LM, Floess S, Witte T, Olek S, Huehn J, Werfel T. Foxp3 regulatory T cells are expanded in severe atopic dermatitis patients. *Allergy* 2015;70(12):1656-1660
- Rosbach K, Schaper K, Kloth C, Gutzmer R, Werfel T, Kietzmann M, Bäumer W. Histamine H4 receptor knockout mice display reduced inflammation in a chronic model of atopic dermatitis. *Allergy* 2016;71(2):189-197
- Satzger I, Marks L, Kerick M, Klages S, Berking C, Herbst R, Völker B, Schacht V, Timmermann B, Gutzmer R. Allele frequencies of BRAFV600 mutations in primary melanomas and matched metastases and their relevance for BRAF inhibitor therapy in metastatic melanoma. *Oncotarget* 2015;6(35):37895-37905
- Seltmann J, Roesner LM, von Hesler FW, Wittmann M, Werfel T. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(6):1659-61.e4
- Ständer S, Zeidler C, Riepe C, Steinke S, Fritz F, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, Agner T, Augustin M, Blome C, Dalgard F, Evers AW, Garcovich S, Goncalo M, Lambert J, Legat FJ, Leslie T, Misery L, Raap U, Reich A, Savk E, Streit M, Serra-Baldrich E, Szepietowski J, Wallengren J, Weisshaar E, Dugas M. European EADV network on assessment of severity and burden of Pruritus (PruNet): first meeting on outcome tools. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;DOI: 10.1111/jdv.13296
- Sundarasetty BS, Chan L, Darling D, Giunti G, Farzaneh F, Schenck F, Naundorf S, Kuehlcke K, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Hoon DS, Gerasch L, Figueiredo C, Koehl U, Blasczyk R, Gutzmer R, Striepecke R. Lentivirus-induced „Smart“ dendritic cells: Pharmacodynamics and GMP-compliant production for immunotherapy against TRP2-positive melanoma. *Gene Ther* 2015;22(9):707-720
- Tolk H, Satzger I, Mohr P, Zimmer L, Weide B, Schäd S, Gutzmer R. Complete remission of metastatic melanoma upon BRAF inhibitor treatment - what happens after discontinuation? *Melanoma Res* 2015;25(4):362-366
- Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank C, Zimmer L, Sucker A, Hillen U, Foppen MH, Goldinger SM, Utikal J, Hassel JC, Weide B, Kaehler KC, Loquai C, Mohr P, Gutzmer R, Dummer R, Gabriel S, Wu CJ, Schadendorf D, Garraway LA. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* 2015;350(6257):207-211
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375-384
- Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, Erpenbeck VJ, Lösche C, Jung T, Krug N, Badorrek P, Hohlfeld JM. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(1):96-103.e9

**Übersichtsarbeiten**

Agache I, Bilo M, Braunstahl GJ, Delgado L, Demoly P, Eigenmann P, Gevaert P, Gomes E, Hellings P, Horak F, Muraro A, Werfel T, Jutel M. In vivo diagnosis of allergic diseases-allergen provocation tests. *Allergy* 2015;70(4):355-365

Biedermann T, Werfel T. Pathogeneseorientierte moderne Therapie der atopischen Dermatitis: Zukünftige Optionen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(10):991-998

Biedermann T, Werfel T. Status quo und Perspektiven der systemischen Therapie der atopischen Dermatitis. *Biologika-Therapie ante portas. Hautarzt* 2015;66(2):108-113

Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pfützner W, Mockenhaupt M, Ott H, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Sitter H, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Wurpts G, Zuberbier T, Merk HF. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015;24(3):94-105

Gutzmer R. Aktueller Stand zu BRAF- und MEK-Inhibitoren in der Behandlung des malignen Melanoms. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(5):485-487

Hradetzky S, Heratizadeh A. Malassezia Symptodialis und atopische Dermatitis. *Allergologie* 2015;38(1):30-37

Hradetzky S, Werfel T, Rösner LM. Autoallergy in atopic dermatitis. *Allergo J Int* 2015;24(1):16-22

Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, Cox L, Demoly P, Frew AJ, O'Hehir R, Kleine-Tebbe J, Muraro A, Lack G, Larenas D, Levin M, Nelson H, Pawankar R, Pfaar O, van Ree R, Sampson H, Santos AF, Du Toit G, Werfel T, Gerth van Wijk R, Zhang L, Akdis CA. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(3):556-568

Klimek L, Hoffmann HJ, Renz H, Demoly P, Werfel T, Matricardi PM, Muraro A, Schmid-Grendelmeier P, Cardona V, Papadopoulos NG. Diagnostic test allergens used for in vivo diagnosis of allergic diseases are at risk: a European Perspective. *Allergy* 2015;70(10):1329-1331

Klimek L, Werfel T, Vogelberg C, Jung K. Authorised allergen products for intracutaneous testing may no longer be available in Germany: Allergy textbooks have to be re-written. *Allergo J Int* 2015;24(3):84-93

Luger T, Boguniewicz M, Carr W, Cork M, Deleuran M, Eichenfield L, Eigenmann P, Fölster-Holst R, Gelmetti C, Gollnick H, Hamelmann E, Hebert AA, Muraro A, Oranje AP, Paller AS, Paul C, Puig L, Ring J, Siegfried E, Spergel JM, Stingl G, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Wahn U. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(4):306-315

Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, Herd RM, Kudchadkar R, Trefzer U, Gogov S, Pallaud C, Yi T, Mone M, Kaatz M, Loquai C, Stratigos AJ, Schulze HJ, Plummer R, Chang AL, Cornelis F, Lear JT, Sellami D, Dummer R. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):716-728

Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WL, Stark H, Thurmond RL, Haas HL. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine Receptors. *Pharmacol Rev* 2015;67(3):601-655

Reese I, Werfel T. Do long-chain omega-3 fatty acids protect from atopic dermatitis? *JDDG* 2015;13(9):879-885

Schacht V, Kern JS. Basics of immunohistochemistry. *J Invest Dermatol* 2015;135(3):e30

Ständer S, Weisshaar E, Raap U. Emerging drugs for the treatment of pruritus. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015;20(3):515-521

Ständer S, Zeidler C, Magnolo N, Raap U, Mettang T, Kremer AE, Weisshaar E, Augustin M. Clinical management of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(2):101-115; quiz 116

Wassmann A, Werfel T. Atopic eczema and food allergy. *Chem Immunol Allergy* 2015;101:181-190

Wedi B. Successful Treatment of the Different Urticaria Subtypes. *Current Dermatology Reports* 2015;4(2):71-76

Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Enrique E, Knulst AC, Mari A, Muraro A, Ollert M, Poulsen LK, Vieths S, Worm M, Hoffmann-Sommergruber K. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy* 2015;70(9):1079-1090

Werfel T, Biedermann T. Current novel approaches in systemic therapy of atopic dermatitis: specific inhibition of cutaneous Th2 polarized inflammation and itch. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15(5):446-452

Zeidler C, Raap U, Ständer S. Pruritus im Alter: Jeder Fünfte ist betroffen. *MMW Fortschr Med* 2015;157(5):54-8; quiz 59

**Buchbeiträge, Monografien**

Abraham S, Heratizadeh A. Neurodermitis-Schulungen betriebsärztlich nutzen. In: Dienstbühl I, Stadel M, Scholle HC, Erfurter Tage[Hrsg.]: Prävention von arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und Erkrankungen 21. Erfurter Tage; [vom 4. bis 6. Dezember 2014]. Quedlinburg: Bussert & Stadel, 2015. S. 59-66

## Abstracts

2015 wurden 10 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Hüwel, Jana (Dr. med.): Untersuchungen zur Vergleichbarkeit der Allergenpricktestlösungen zweier Hersteller bezogen auf die Ergebnisse der spezifischen IgE-Diagnostik.

Wirries, Cord Christian (Dr. med.): Die Relevanz von Kontaktallergien auf Dentalmaterialien und von Infektionen mit Hepatitis B oder C für Patienten mit Lichen ruber mucosae oris.

## Stipendien

Heratizadeh, Annice (Dr. med.): Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) in Höhe von 750,00 Euro für den Kongress der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in Barcelona, Spanien.

## Wissenschaftspreise

Blasig, Hanna (Dr. med.): Posterpreis der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) für die Präsentation "Reinduktion von PD1-Inhibitoren: erste Erfahrungen bei 8 Patienten mit metastasiertem Melanom"; 25. Deutscher Hautkrebskongress, September in München.

Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.): Posterpreis der European Society for Dermatological Research (ESDR) für die Präsentation "The production of specific Mediators in human macrophages is differentially regulated via the histamine H4 receptor", in Rotterdam, Niederlande.

Papakonstantinou, Eleni: Posterpreis der European Academy of Dermatology (EADV) für die Präsentation "Bullous pemphigoid and comorbidities" in Marburg.

## 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.): Ombudsperson 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; 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.; Kooptiertes Mitglied im Vorstand (ExCom) der Europäischen Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI); Vorstandsmitglied der European Society of Dermatological Research (ESDR), Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und

Klinische Immunologie (DGAKI); Vorstandsmitglied der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG); Koordinator der S2k-Leitlinie "Atopische Dermatitis".

Gutzmer, Ralf (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale, Habilitationsgutachter Universitätsklinikum Essen, 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“; Mitarbeit an der S3-Leitlinie "Supportivtherapie" und an der S2-Leitlinie "Lippenkarzinom"; 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 Munster 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 Beirats der Zeitschrift Lymphologie; Vorstandsmitglied der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen (GDL).

Wedi, Bettina (Prof. Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit für nationale und internationale Journale; Fachgutachter für Jubiläumssfond Österreichische Nationalbank; 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); Vertrauensdozentin der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF); Sprecherin der Sektion Dermatologie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI); Leitlinienbeauftragte der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI); Leiter Subkommission Allergologie der Kommission Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG).

Heratizadeh, Annice (Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und internationale Journale; Landesbeauftragte Niedersachsen der AGNES e.V.

Niebuhr, Margarete (PD Dr. med.): Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit: nationale und 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

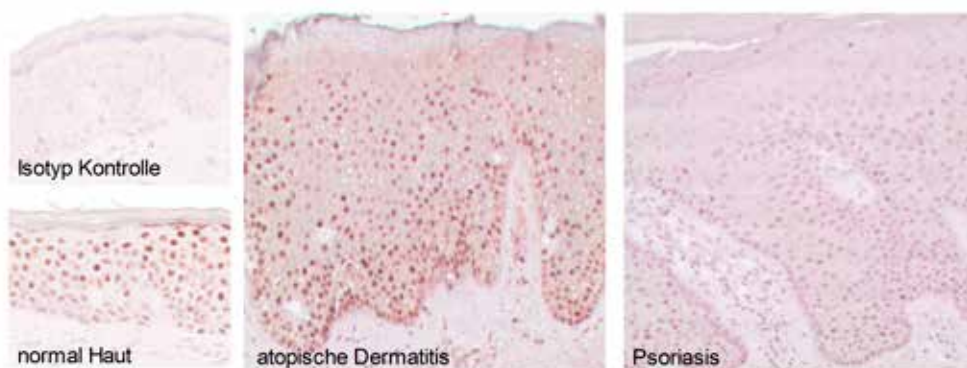
### Forschungsprofil

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 Ekzemerkrankungen (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 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 weiteren Projekten und Publikationen auf den Bericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie verwiesen.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Die Rolle von GATA3 in humanen primären Keratinozyten für die epidermale Barriere während chronisch entzündlicher Hauterkrankungen**

GATA3 ist ein Transkriptionsfaktor, dem eine Schlüsselfunktion in entzündlichen Hautkrankheiten zugeschrieben wird. Diese Bedeutung von GATA3 wird momentan vor allem mit der Rolle von GATA3 als essentieller Transkriptionsfaktor für Th2-Zellen und der Expression der Th2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 assoziiert. In diesem Zusammenhang konnte 2015 gezeigt werden, dass die transkriptionelle Inhibition von GATA3 zur Verbesserung des persistierenden Asthmas führt (Krug et al, NEJM 2015). GATA3 wird jedoch in der Haut nicht nur von T-Zellen, sondern auch von Keratinozyten exprimiert. In diesem Zelltyp ist bisher nur wenig über die Funktion von GATA3 bekannt. Aktuelle Studien weisen auf eine Rolle von GATA3 in der Steuerung der Proliferation und Differenzierung von Keratinozyten hin. Außerdem wurde GATA3 in Bezug mit entzündlichen Hautkrankheiten gebracht, indem gezeigt wurde, dass nach IL-4-Stimulation GATA3 verstärkt und unter regenerativen und entzündlichen hyperproliferativen Hauterkrankungen wie der Psoriasis vermindert in der Epidermis exprimiert wird. In eigenen Untersuchungen konnten wir außerdem ein verändertes Expressionsprofil von GATA3 unter entzündlichen Erkrankungen in der Haut zeigen: In gesunder Haut findet sich die Hauptexpression von GATA3 im Stratum spinosum und im Stratum granulosum der Epidermis, in der läsionalen Haut von an atopischer Dermatitis erkrankten Patienten ist dagegen eine stark erhöhte GATA3-Expression im Stratum basale zu finden, die Expression im Stratum spinosum und Stratum granulosum ist dagegen erniedrigt (Abbildung 1).



**Abb. 1:** GATA3 wird in der Epidermis von Keratinozyten exprimiert. (A) Die Immunhistochemie von GATA3 zeigt eine klare Lokalisation von GATA3 im Kern der Keratinozyten. In gesunder Haut ist eine zunehmende Expressionsstärke im Stratum spinosum und im Stratum granulosum zu detektieren. (B) In der atopischen Dermatitis ist die GATA3-Expression im Stratum basale stark erhöht. (C) In der Psoriasis dagegen wird eine verminderte GATA3-Expression beobachtet.

Um die Rolle von GATA3 in humanen Keratinozyten zu untersuchen, wurde für diese Studie zunächst das Silencen von GATA3 in humanen primären Keratinozyten etabliert. Keratinozyten wurden lentiviral mit einem Plasmid, das für eine GATA3-spezifische shRNA kodiert, transduziert. Es konnte hiermit eine signifikante Reduktion der GATA3-Expression erreicht werden. Diese Zellen wurden in den weiteren Versuchen mit Keratinozyten, die unter gleichen Konditionen mit einer nonsense Kontroll-shRNA transduziert wurden, verglichen. Um mögliche Gene, die durch GATA3 beeinflusst werden, zu identifizieren, wurden diese Zellen zunächst in einem Screening mittels Mikroarray charakterisiert. Da GATA3 bereits in Zusammenhang mit der Differenzierung von Keratinozyten und der epidermalen Barriere gebracht wurde und Barrieredefekte insbesondere in dem Erkrankungsbild der atopischen Dermatitis zunehmend an Bedeutung gewinnen, haben wir uns in dieser Studie auf Gene, die am Aufbau und Erhalt der epidermalen Barriere beteiligt sind, fokussiert.

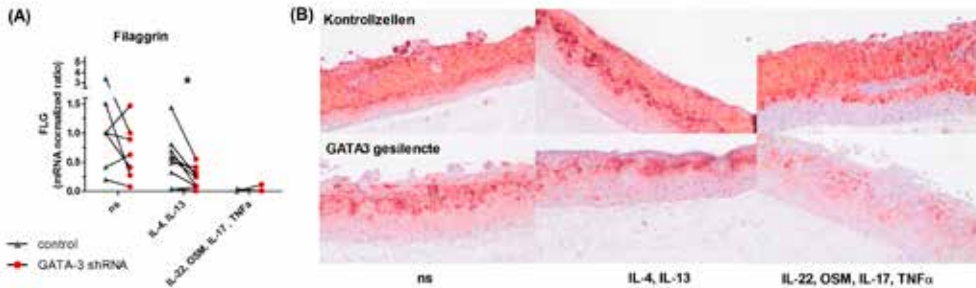
Die Analyse der Mikroarray-Ergebnisse zeigte, dass insbesondere Gene, die zum Gen-Loci des epidermalen Differenzierungskomplexes (eine 2Mb große Region auf dem humanen Chromosom 1q21) gehören, durch die veränderte GATA3-Expression reguliert waren. Es zeigte sich unter anderem eine veränderte Expression der mRNA für die Gene Hornerin (2.5 x erhöht), Involucrin (1.4 x erniedrigt), Loricrin (1.8 x erniedrigt) und Filaggrin (2.5 x erniedrigt). Für Filaggrin-2 zeigte der Mikroarray keine veränderte Regulation. Da Filaggrin-2 aber zusammen mit Hornerin und Filaggrin zur selben Genfamilie gehört, wurde es in die folgenden Untersuchungen mit aufgenommen.

Die Ergebnisse des Mikroarrays wurden im Folgenden per quantitativer RealTime-PCR validiert. Zusätzlich zu den basalen Bedingungen erfolgte hier auch die Untersuchung unter entzündlichen Bedingungen. Zum einen wurden für die Stimulation Konditionen gewählt, die ähnlich der entzündlichen Bedingungen sind, die man in der atopischen Dermatitis vorfindet (Th2-Konditionen: IL-4 und IL-13), zum anderen entsprachen die Konditionen einem Milieu ähnlich der Psoriasis (Stimulation mit den Zytokinen IL-17, IL-22, OSM und TNF $\alpha$ ).

In der quantitativen RealTime-PCR konnten die Tendenzen des Microarrays für Loricrin, Involucrin und Filaggrin bestätigt werden. Für alle drei Targets zeigte sich eine verminderte Expression in den GATA3-gesilenceten Zellen im Vergleich zu den Kontrollzellen. Außerdem konnten wir für Filaggrin zeigen, dass es unter Stimulation mit den Th2-Zytokinen IL-4 und IL-13 zu einer signifikant reduzierten Filaggrin-Expression in den GATA3-gesilenceten Zellen kommt (Abbildung 2A). Für Filaggrin-2 und Hornerin ließ sich keine Tendenz feststellen (Abbildung 2).

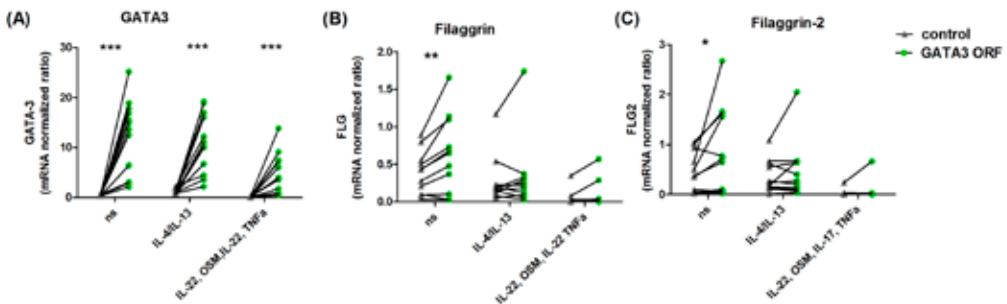
Neben den 2D-Zellkulturanalysen haben wir die Ergebnisse in einem dreidimensionalen Hautmodell überprüft. Das 3D-Hautmodell ermöglicht die Untersuchung unter gewebeähnlichen Konditionen. Hierbei wird ein Dermisequivalent verwendet, das aus Fibroblasten besteht, die in eine Kollagenmatrix eingebettet sind. Auf dieses Dermisequivalent werden

primäre humane Keratinozyten gegeben - in diesem Fall die gesilenceten Keratinozyten bzw. Kontrollzellen. Diese bilden nach 7-tägiger Inkubation eine mehrschichtige Epidermis mit epidermaler Barriere aus. Der Vorteil der Hautmodelle ist, dass hieran auch die Anordnung und Organisation der epidermalen Strukturen untersucht werden können. Auch in diesem Ansatz konnten die Daten für Filaggrin bestätigt werden. Es zeigte sich eine deutlich verminderte Filaggrin-Expression in den GATA3-gesilenceten Zellen im Vergleich zu den Kontrollzellen (Abbildung 2B).



**Abb. 2:** Das Silencen von GATA3 in humanen primären Keratinozyten führt zu einer verminderten Filaggrin-Expression. (A) qRT-PCR und (B) immunhistologische Färbungen von 3D-Hautmodellen.

Um die Ergebnisse abschließend zu validieren, wurde in diesem Ansatz GATA3 in Keratinozyten überexprimiert (Abbildung 3A). Hierfür kam ein Plasmid mit ORF für GATA3 bzw. einer Kontrolle zum Einsatz, das transient durch episomale Transfektion in die Zellen eingebracht wurde. Die Expression der Targets Involucrin, Loricrin, Hornerin, Filaggrin und Filaggrin-2 wurde anschließend unter basalen und entzündlichen Bedingungen (analog zum Ansatz mit den gesilenceten Keratinozyten) mittels quantitativer RealTime-PCR bestimmt. Hier zeigte sich für Loricrin und Involucrin nur eine minimale Beeinflussung durch die veränderte GATA3-Expression. Für Hornerin ließ sich keine Beeinflussung feststellen. Filaggrin zeigte dagegen eine signifikant gesteigerte Expression in den GATA3 überexprimierten Keratinozyten im Vergleich zu den Kontrollen unter basalen Bedingungen. Diese Tendenz blieb auch unter entzündlichen Bedingungen erhalten (Abbildung 3B). Interessanterweise konnte durch die Überexpression von GATA3 auch die Filaggrin-2-Expression signifikant hochreguliert werden (Abbildung 3C).



**Abb. 3:** GATA3-Überexpression führt zu einer gesteigerten Filaggrin- und Filaggrin-2-Expression. (A) Überexpression von GATA3 in primären humanen Keratinozyten. (B) Filaggrin- und (C) Filaggrin-2 Expression nach GATA3-Überexpression im Vergleich zu Kontrollzellen.



Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass GATA3 aktiv an der Genregulation von Filaggrin und Filaggrin-2 beteiligt ist. Die Ergebnisse der Silencing-Experimente, in denen die Filaggrin-2 mRNA-Level sich nicht durch die veränderten GATA3 Level beeinflusst gezeigt haben, zusammen mit den Ergebnissen der Überexpression, in denen GATA3 Filaggrin-2 hochregulierte, lassen schließen, dass GATA3 zwar direkt an der Regulation beteiligt ist, jedoch nicht essentiell für eine Transkription des Genes benötigt wird - andere Faktoren scheinen in der Lage zu sein, bei einem Fehlen von GATA3 dessen Rolle übernehmen zu können. Hingegen scheint GATA3 unter unseren Versuchsbedingungen essentiell für die Transkription von Filaggrin nötig zu sein - bei einem Fehlen dieses Transkriptionsfaktors kommt es, insbesondere unter Th2-Konditionen (IL-4 und IL-13), zu einer signifikant verminderten Filaggrin-Expression. Für die atopische Dermatitis, die oft mit einer verminderten Filaggrin-Expression und einer beeinträchtigten epidermalen Barriere einhergeht, scheint GATA3 hierbei von entscheidender Bedeutung zu sein. Läsional nimmt seine Expression zwar im Stratum basale zu, unter gesunden Bedingungen erfolgt die Induktion und Expression von Filaggrin und Filaggrin-2 aber erst in Keratinozyten höherer Schichten. Hier ist in der atopischen Dermatitis die GATA3-Expression eher vermindert. Diese Misregulation von GATA3 kann somit an den verminderten Filaggrin-Leveln und der beeinträchtigten epidermalen Barriere in der atopischen Dermatitis beteiligt sein. Die nur leichten Veränderungen in der Loricrin- und Involucrin-Expression durch die Modulation der GATA3-Expression weisen nicht unmittelbar auf eine direkte Regulation durch GATA3 hin. Da GATA3 laut der aktuellen Literatur generelle Funktionen in der Differenzierung von Keratinozyten übernimmt, können die leichten Veränderungen hier auch ein genereller Ausdruck der verminderten (Silencing) bzw. erhöhten (Überexpression) Differenzierung der Keratinozyten darstellen.

GATA3 scheint somit wichtige Funktionen für die epidermale Barriere der Haut zu besitzen. Kritisch scheint in diesem Zusammenhang der Einsatz von Kortikosteroiden bei der Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen zu sein, da diese laut Literatur die GATA3-Expression und -Funktion stark einschränken. Inwieweit das auch in Keratinozyten der Fall ist, soll in weiterführenden Untersuchungen analysiert werden.

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); mitarbeitende Wissenschaftlerin: Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Förderung: LOM und Wirtschaft über BMBF KMU innovativ-10: „Innovativer Therapieansatz mittels kombinatorischer Immunmodulation zur Behandlung der atopischen Dermatitis und anderer Ekzemkrankheiten“ (PTJ-Förderkennz. 031A188, Sterna Biologicals GmbH)

### Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

#### **Autoreaktive T-Lymphozyten bei atopischer Dermatitis**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); beteiligte Wissenschaftler: Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.); Heratizadeh, Annice (Dr. med.), Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.), Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Valenta, Rudolf (Prof. Dr.), Medizinische Universität, Wien, Österreich; Förderung: DFG WE1289/8-2 (Klinische Forschergruppe 250, Teilprojekt 6)

#### **Bioanalytical Services (Analyses of Cells and Mediators in Skin Biopsies) related to the clinical Trial protocols ROF-Derm\_203 & ROF-Psor\_104**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.), Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.); Förderung: Wirtschaft

#### **Nationales Register Atopische Dermatitis im Erwachsenenalter**

■ Projektleitung: Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.); Weidinger, Stefan (Prof. Dr. med.), Kiel; Schmitt, Jochen (Prof. Dr. med.), Dresden; Förderung: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Wirtschaft

**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), Wirtschaft

**Rolle von Anaphylatoxinen bei entzündlichen Hautkrankheiten**

■ Projektleitung: Mommert, Susanne (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

**Einfluss von SOCS3 bei entzündlichen Hautkrankheiten**

■ Projektleitung: Zeitvogel, Jana (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

**Effekte von antimikrobiellen Peptiden auf die kutane Entzündung**

■ Projektleitung: Kopfnagel, Verena (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

**T-Zell-vermittelte Reaktion gegen Allergene und mikrobielle Antigene bei der atopischen Dermatitis**

■ Projektleitung: Rösner, Lennart (Dr. rer. nat.), Werfel, Thomas (Prof. Dr. med.)

**Originalpublikationen**

**Abstracts**

2015 wurden 5 Abstracts publiziert.

**Auszeichnung**

Preise und Stipendien siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie.

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

siehe Forschungsbericht der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie.

## Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

### ■ Direktor: Prof. Dr. Peter Hillemanns

Tel.: 0511/532-6143 • E-Mail: [hillemanns.peter@mh-hannover.de](mailto:hillemanns.peter@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover/frauenklinik.html](http://www.mh-hannover/frauenklinik.html)

- Keywords: Breast cancer, Brustkrebs, Mammakarzinom, Ovarian cancer, Eierstockkrebs, Cervical cancer, Zervixkarzinom, Exome sequencing, Exomsequenzierung, TERT, Telomerase, GWAS, Prenatal medicine, Pränatalmedizin, Hebammenstudiengang, Geburtshilfe, Obstetrics, Perinatal medicine, Premature birth, Preeclampsia, Präeklampsie, Vitamin D.

### 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 Perinatalmedizin liegt der klinische Schwerpunkt in der frühzeitigen Erfassung von maternalen und fetalen kardiovaskulären Reaktionen sowie der fetalen Oxygenation während Schwangerschaft und Geburt; im Focus steht dabei die Bestimmung von Biomarkern, die als antepartale neuroprotektive Indikatoren dienen. Darüber hinaus unterstützen wir mit der Research Obstetric Biobank zahlreiche Forschungsprojekte an der MHH. In der AG Perinatale Neuroepidemiologie werden wissenschaftliche Fragestellungen zum Zusammenhang zwischen immunologischen Faktoren und neurologischen Gesundheitsschäden nach Frühgeburtlichkeit verfolgt. In der AG Hebammenwissenschaft werden Fragestellungen zur Mutterpassnovellierung, zu Modellen der Hebammenbetreuung, sowie zu Interventionskaskaden während des Gebärens untersucht. Gegenwärtig ist die AG Hebammenwissenschaft die Studienzentrale für eine große multizentrische Studie „OptiBIRTH“. Dies ist eine clusterrandomisierte Studie, um Spontangeburt bei Zustand nach Kaiserschnitt zu erhöhen. Im Rahmen des Europäischen Masterstudiengangs für Hebammenwissenschaft spielen E-Learninganteile auf den Lernmanagementplattformen ILIAS und Blackboard eine große Rolle.

In der gynäkologischen Onkologie liegen unsere Schwerpunkte in der Erfassung und Auswertung des therapeutischen Ansprechens von Krebspatientinnen im Rahmen verschiedener klinischer Studien sowie in der Erforschung der molekularen Grundlagen gynäkologischer Tumorerkrankungen. Im Rahmen von Phase I-III Studien werden neue Chemotherapiekombinationen und zielgerichtete Therapien mit Biologicals sowohl in der adjuvanten als auch palliativen Erkrankungssituation überprüft. Über medikamentöse Therapiestudien hinaus werden innovative operative Therapiekonzepte im Rahmen von multizentrischen Studien untersucht. Zum einen wird die Bedeutung des Wächterlymphknotens zur Einschränkung der operativen Radikalität beim Mamma-, Zervix und Vulvakarzinom überprüft. Zum anderen wird in einer nationalen, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten multizentrischen Studie der Nutzen einer radikalen Lymphonodektomie bei radikal operiertem Ovarialkarzinom erforscht. Im Bereich der Diagnostik und Therapie von dysplastischen Veränderungen der Cervix uteri sind zusätzliche Forschungsprojekte etabliert. Prospektiv untersucht wird derzeit die Wertigkeit einer Selbstuntersuchungsmethode zur Diagnostik der HPV-Infektion sowie neue immunzytologische und -histologische Parameter. Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die photodynamische Farblasertherapie (PDT) als innovative, nicht-invasive Behandlungsmethode von dysplastischen Zellveränderungen an Portio und Vulva dar. Die Studienzentrale mehrerer internationaler Multicenter-Phase-II-Studien zur PDT ist in

der Frauenklinik angesiedelt. Weiterhin wird der Nutzen neuer optischer und molekulargenetischer Methoden zur Diagnostik von Zervixdysplasien evaluiert.

Die Frauenklinik unterhält einen Laborbereich im Forschungszentrum/TPFZ, in dem Arbeitsgruppen mit den Schwerpunkten "Molekulare Gynäkologie", "Molekulare Perinatologie" sowie "Biochemie und Tumorbiologie" unter naturwissenschaftlicher Leitung experimentelle Ansätze zur Erforschung gynäkologischer Erkrankungen verfolgen. Dabei kommen molekulargenetische, biochemische und zellbiologische Verfahren zur Anwendung. In der Grundlagenforschung der experimentellen Geburtshilfe untersuchen wir derzeit insbesondere die Rolle von Adenosin und von Vitamin D bei der Regulation der plazentaren Entwicklung sowie plazentarer Funktionen. In der Grundlagenforschung der gynäkologischen Onkologie liegt unser Schwerpunkt auf den molekularen Ursachen des Mammakarzinoms (Brustkrebs), des Ovarialkarzinoms (Eierstockkrebs), des Endometriumkarzinoms (Krebs der Gebärmutter Schleimhaut) und des Zervixkarzinoms (Gebärmutterhalskrebs). Wissenschaftlerteams an der Frauenklinik sind Gründungsmitglieder mehrerer internationaler Konsortien, wie etwa des "Breast Cancer Association Consortiums", und arbeiten mit zahlreichen internationalen Forschergruppen erfolgreich zusammen.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Differenzielle genetische Untersuchungen beim Mammakarzinom**

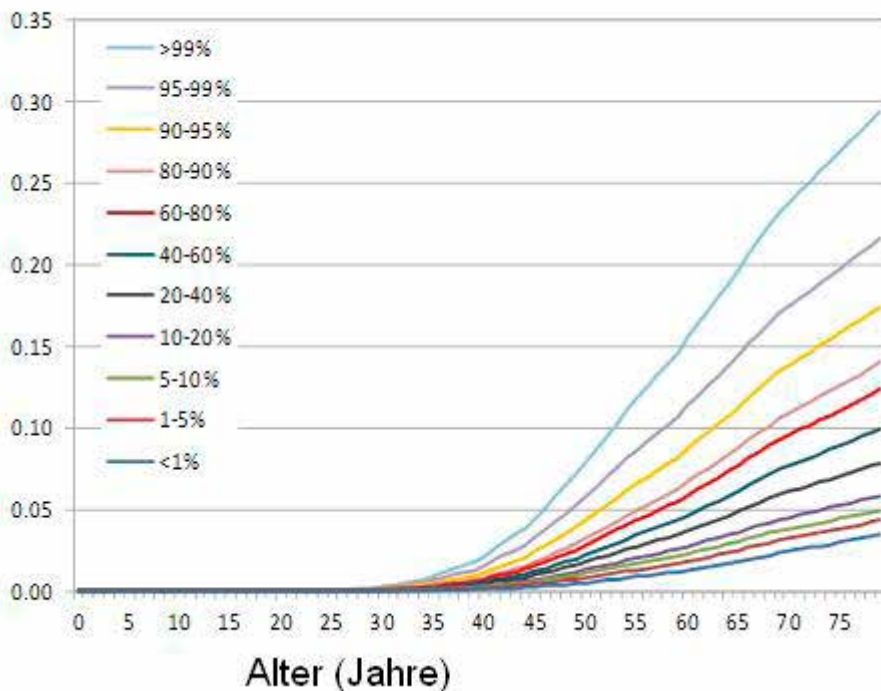
Das Mammakarzinom zählt zu den häufigsten Krebserkrankungen und tumorbezogenen Todesursachen der Frau, die Erkrankungswahrscheinlichkeit im Laufe des Lebens liegt bei ungefähr 10%. In Deutschland erkranken jährlich über 70.000 Frauen (und etwa 600 Männer) an Brustkrebs, aber beachtliche Erfolge in operativen Verfahren sowie Strahlen- und Chemotherapie führen zu einer etwa 88% Überlebensrate der Brustkrebspatientinnen innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung.

Neben fortgeschrittenem Alter und hormonellen Faktoren stehen beim Brustkrebs erbliche Veranlagungen im Vordergrund. Als genetische Ursachen für familiäres Mammakarzinom ragen Mutationen in den Genen BRCA1 und BRCA2 heraus, die zwar nur einen kleinen Teil der Brustkrebsfälle erklären, aber für die betroffene Frau eine besonders hohe Erkrankungswahrscheinlichkeit mit sich bringen. Doch in BRCA1 und BRCA2 ist nicht jede Mutation gleich gefährlich. Im Rahmen des internationalen ENIGMA Consortiums haben wir im vergangenen Jahr gesehen, dass es auch BRCA1 und BRCA2 Mutationen mit mittlerem Risikograd („intermediärer Penetranz“) gibt, und eine Stopmutation nahe dem Ende von BRCA2 war mit einer nur geringfügig erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit verbunden (Meeks et al. 2016). Das Brustkrebsrisiko ist nicht die Eigenschaft des Gens, sondern der Effekt der jeweiligen Mutation.

Mutationen in Bindungspartnern von BRCA1 und BRCA2 können ebenfalls Brustkrebs verursachen. In Fall-Kontroll-Studien sahen wir bestimmte Stopmutationen in PALB2 oder in BARD1 ausschließlich bei Brustkrebspatientinnen und nicht in gesunden Kontrollen (Noskowitz et al. 2014, und unpublizierte Daten). Solche Mutationen, obgleich seltener, leisten einen Beitrag zum erblichen Brustkrebs. Doch dies gilt nicht für jeden Bindungspartner. Mutationen im Gen BRIP1 wurden zwar gehäuft bei familiärem Brust- und Eierstockkrebs beschrieben, doch weitere Untersuchungen beschränkten ihre Rolle auf Familien mit Eierstockkrebs. Etwa jede 20. Frau mit einer BRIP1-Mutation erkrankt an Eierstockkrebs (Ramus et al. 2015). Für Brustkrebs zeigten umfangreiche Fall-Kontroll-Studien einer BRIP1 Stopmutation im Zuge des COGS-Konsortiums hingegen keinen Effekt (Easton et al. 2016). Nicht jede Genmutation ist für Brust- und Eierstockkrebs gleichermaßen wichtig, das Krebsrisiko kann organspezifisch ausgeprägt sein.

Die meisten der für Brustkrebs disponierenden Genveränderungen bleiben immer noch unbekannt. Um diese zu identifizieren bedarf es neben Familienuntersuchungen vor allem großer Assoziationsstudien mit einer hohen Zahl an Fällen und Kontrollen. Damit können auch solche Dispositionen identifiziert werden, die häufiger auftreten aber mit einem relativ niedrigen Risiko assoziiert sind (niedrige Penetranz). Eine ungünstige Kombination dieser zahlreichen niedrigpenetranten Veranlagungen kann jedoch die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen. Im vergangenen Jahr

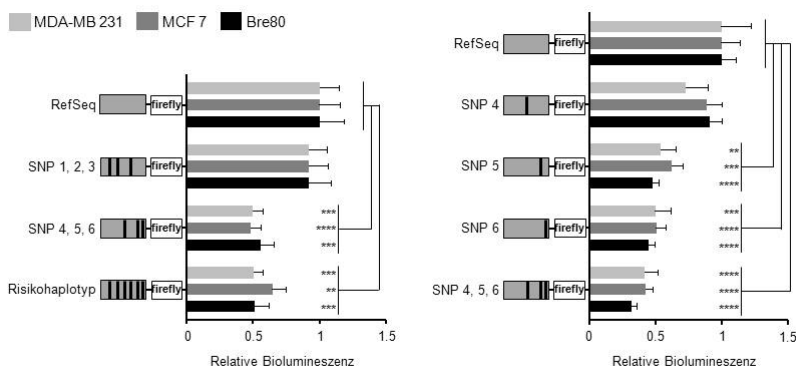
wurden Im Rahmen des internationalen Breast Cancer Association Consortiums nach genomweiten Assoziationsstudien unter Beteiligung der MHH-Frauenklinik und der Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie 15 neue Genloci mit Assoziation zu Brustkrebs beschrieben (Michailidou et al. 2015); etwa fünfzig weitere sind derzeit Gegenstand der Auswertung. Damit erhöht sich die Zahl der bekannten Risikofaktoren auf ein Maß, das für Anwendungen in der Krebsvorsorge relevant werden kann. Zwar trägt jede Genomvariante allein nur geringfügig zum Brustkrebsrisiko bei, doch die kumulative Häufung kann zu erheblichen Änderungen in der Risikoeinschätzung führen. In einer ersten Arbeit über 68 Brustkrebsloci konnte gezeigt werden, dass deren kombinierte Auswertung eine Vorhersage von bis zu dreifach höheren (oder dreifach niedrigeren) Erkrankungs-wahrscheinlichkeiten möglich macht (Mavaddat et al. 2015) [Abb.1]. Mit zunehmender Zahl an bekannten genetischen Faktoren dürfte dieser „polygene Risiko-Score“ immer aussagekräftiger werden.



**Abb. 1:** Polygener Risiko-Score zur Prädiktion der Erkrankungswahrscheinlichkeit an Brustkrebs (nach Mavaddat et al. 2015). Aufgetragen ist das Lebensalter der Frau gegen die Erkrankungswahrscheinlichkeit (0- 35%). Verschiedenfarbige Graphen geben entsprechend der Legende verschiedene polygene Risiko-Scores an, mit denen die lebenslange Erkrankungswahrscheinlichkeit derzeit zwischen 3-30% differenziert werden kann.

Aus den genomweiten Assoziationsanalysen geht in den seltensten Fällen bereits die krankheitsursächliche Veränderung hervor, weil oftmals viele Genomvarianten blockweise gemeinsam vererbt werden. Bei einer hohen Zahl von Patientinnen (einschließlich derzeit über 3000 aus der Region Hannover) ist es aber möglich, auch kleine Abweichungen im Risiko zu erkennen und im sogenannten „fine-mapping“ die ursächlichen Varianten zu identifizieren. Oftmals regulieren diese das Ab- und Anschalten eines Gens im Brustdrüsenepithel, wie z.B. für den Östrogenrezeptor ESR1 (Dunning et al. 2016). Daher können aus den Ergebnissen unserer genetischen Studien auch Rückschlüsse auf allgemeine biologische Mechanismen gezogen werden. Wir haben uns im vergangenen Jahr ausführlicher mit dem

TERT-Gen beschäftigt, das für die Enzymfunktion der Telomerase kodiert. Die Telomerase wirkt Alterungsprozessen, aber auch der Sterblichkeit von Krebszellen entgegen. Sechs Genvarianten im TERT-Promoter sind mit Brustkrebs und mit Eierstockkrebs assoziiert, doch war bisher unklar, welche dieser Kandidaten die entscheidenden sind. In Luciferase-Assays konnten wir zeigen, dass zwei Varianten zu etwa gleichen Anteilen die basale Aktivität des TERT-Promoters in Brustdrüsenzellen bestimmen [Abb. 2]. Mit der FAIRE-Methode (Formaldehyd-assistierte Identifizierung regulatorischer Elemente) konnten wir ferner belegen, dass zwei andere Varianten die Kompaktheit des Chromatins an dieser Stelle beeinflussen. Offenbar gibt es ein fein abgestimmtes Zusammenspiel verschiedener Positionen im TERT-Promoter, mit dem die Expression der lebenswichtigen Telomerase präzise reguliert wird (Helbig et al., Manuskript in Vorbereitung).



**Abb. 2:** Differenzielle Analyse von Promotervarianten des TERT-Gens nach Luciferase-Assays in der östrogenrezeptornegativen Brustkrebslinie MDA-MB231, in der östrogenrezeptorpositiven Brustkrebslinie MCF7, und in Brustdrüsenepithelzellen Bre80. Die Varianten wurden erst gemeinsam (Risikohaplotyp) oder in zwei Blöcken (SNPs 1-3, 4-6) im Vergleich zur Referenzsequenz untersucht (linkes Panel). Da der Effekt durch SNPs 4-6 erklärt werden konnte, wurden diese einzeln untersucht und SNPs 5 und SNP 6 als ursächlich erkannt (rechtes Panel). Die Abbildung wurde von Sonja Helbig zur Verfügung gestellt.

Die bisher bekannten Dispositionen für Brustkrebs weisen auf eine zentrale Rolle der Reparatur von Chromosomenschäden, des Telomer-Erhalts sowie des Östrogenstoffwechsels in der Entstehung von Brusttumoren hin. Erbliche Risikofaktoren für Brustkrebs wirken in diesen Regulationsmechanismen zusammen, und können selbst bei geringen Einzeleffekten die Erkrankungswahrscheinlichkeit für ein Mammakarzinom, insbesondere in Kombination beeinflussen. Wir gehen davon aus, dass ähnliche Veranlagungen auch das Überleben nach Brustkrebsdiagnose mitbestimmen können. Im weiteren Verlauf unserer Forschung ist die Ermittlung zusätzlicher Dispositionen und die detaillierte Charakterisierung von bereits gefundenen Loci geplant, die mittelfristig bei der Entwicklung neuer prognostischer und therapeutischer Strategien helfen können.

Zitierte Publikationen mit Beteiligung der MHH-Frauenklinik:

1. Bogdanova N, Helbig S, Dörk T (2013) Hereditary breast cancer: ever more pieces to the polygenic puzzle. *Hereditary Cancer in Clinical Practice* 11:12.
2. Dunning et al. (2016) Breast cancer risk variants at 6q25 display different phenotype associations and regulate ESR1, RMND1 and CCDC170. *Nature Genetics*, im Druck.
3. Easton et al. (2016) No evidence that protein truncating variants in BRIP1 are associated with breast cancer risk: implications for gene panel testing. *Journal of Medical Genetics*, im Druck.
4. Mavaddat et al. (2015) Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *Journal of the National Cancer Institute* 107(5). pii: djv036.

5. Meeks et al. (2016) BRCA2 Polymorphic Stop Codon K3326X and the Risk of Breast, Prostate, and Ovarian Cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 108(2). pii: djv315.
6. Michailidou et al. (2015) Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nature Genetics* 47(4):373-380.
7. Noskowitz et al. (2014) Prevalence of PALB2 mutation c.509\_510delGA in unselected breast cancer patients from Central and Eastern Europe. *Familial Cancer* 13:137-142.
8. Ramus et al. (2015) Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 107(11). pii: djv214.

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.) und Christiansen, Hans (Prof. Dr. med.), Klinik für Strahlentherapie und spezielle Onkologie der MHH; Holtmann, Helmut (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Physiologische Chemie der MHH; Easton, Douglas (Prof.), University of Cambridge, und das Breast Cancer Association Consortium; Förderung: Claudia von Schilling Stiftung, Niedersächsische Krebsgesellschaft, Rudolf Bartling Stiftung.

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Biomarker evaluation in advanced stage cervical cancer**

■ Projektleitung: Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.), Habermann, Nadine (Dr. med.), Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: von der Leyen, Heiko (Prof. Dr. med.), HCTC; Scholl, Suzy (Prof. Dr. med.), Institut Curie, Paris; Förderung: Europäische Union

### **Molekulare Genetik des Zervixkarzinoms und zervikaler Dysplasien**

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Hillemanns, Peter (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Petry, Ulrich (Prof. Dr. med.), Frauenklinik Wolfsburg; Förderung: Bruno- und Helene Jöster Stiftung

### **Exomsequenzierung bei Patientinnen mit multiplen Tumoren**

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), HZI Braunschweig; Förderung: Rudolf Bartling Stiftung

### **PI3-Kinase-Inhibitoren beim triple-negativen Mammakarzinom**

■ Projektleitung: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.); Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr. med.); Förderung: Wirtschaft

### **Untersuchung der Co-Kultivierung von Brustkrebszellen und mesenchymalen Stammzellen**

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Nds. Krebsgesellschaft e.V

### **Interaction of mesenchymal stem cells with tumor cells**

■ Projektleitung: Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Yang, Yuan (Dr. med.); Förderung: DAAD

### **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 (Prof. Dr. phil.); Kooperationspartner: Prof. Cecily Begley, Trinity College Dublin; Förderung: Europäische Union

### **Dobutamine for NEONatal CIRCulatory failure defined by novel biomarkers (NEO-CIRC)**

■ Projektleitung: Rabe, Heike (BRIGHTON AND SUSSEX UNIVERSITÄT HOSPITALS NHS TRUST); Kooperationspartner: 16 europäische universitäre und industrielle Partner und 2 nicht-europäische universitäre Partner; aus der MHH O. Dammann, W. Bueter, M.J. Brinkhaus, F. Biertz, A. Koch; Förderung: Europäische Union

**Molekulare Faktoren in der Verursachung von Erkrankungen bei Neugeborenen (ELGAN-Studie).**

■ Projektleitung: Leviton; Alan (Boston), Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: National Institute for Neurological Disorders and Stroke

**Circulating Biomarkers and Retinopathy of Prematurity**

■ Projektleitung: Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.); Förderung: National Institute for Health/ National Eye Institute

**The pathophysiological role and therapeutic relevance of vitamin D in preeclampsia**

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck, Frauke (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Dechend, Ralf (PD Dr.), Charite Berlin; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Impact of assisted reproductive technology (ART) on maternal and fetal cardiovascular risk - determining opportunities for improving women and child health**

■ Projektleitung: von Versen-Höyneck Frauke (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Stanford University, USA; Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Originalpublikationen**

Amankwah EK, Lin HY, Tyrer JP, Lawrenson K, Dennis J, Chornokur G, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Bruinisma F, Bandera EV, Bean YT, Beckmann MW, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Bunker CH, Butzow R, Campbell IG, Carty K, Chen Z, Chen YA, Chang-Claude J, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, du Bois A, Despierre E, Dicks E, Doherty JA, Dörk T, Durst M, Easton DF, Eccles DM, Edwards RP, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao YT, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goodman MT, Gronwald J, Harrington P, Harter P, Hasmad HN, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MA, Hillemanns P, Hogdall CK, Hogdall E, Hosono S, Iversen ES, Jakubowska A, Jensen A, Ji BT, Karlan BY, Jim H, Kellar M, Kiemeny LA, Krakstad C, Kjaer SK, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Lele S, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lim BK, Lissowska J, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, McNeish I, Menon U, Milne RL, Modugno F, Moysich KB, Ness RB, Nevanlinna H, Eilber U, Odunsi K, Olson SH, Orlow I, Orsulic S, Weber RP, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Pelttari LM, Permut-Wey J, Pike MC, Poole EM, Risch HA, Rosen B, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schernhammer E, Schwaab I, Shu XO, Shvetsov YB, Siddiqui N, Sieh W, Song H, Southey MC, Spiewankiewicz B, Sucheston-Campbell L, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Thomsen L, Tangen IL, Tworoger SS, van Altena AM, Vierkant RA, Vergote I, Walsh CS, Wang-Gohrke S, Wentzensen N, Whittemore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Wu AH, Wu X, Woo YL, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Kelemen LE, Berchuck A, Georgia Chenevix-Trench on behalf of the AOCs management group, Schildkraut JM, Ramus SJ, Goode EL, Monteiro AN, Gayther SA, Narod SA, Pharoah PD, Sellers TA, Phelan CM. Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Gene Variants and Epithelial Ovarian Cancer (EOC) Risk. *Genet Epidemiol* 2015;39(8):689-697

Amiri Al Olama A, Benlloch S, Antoniou AC, Giles GG, Severi G, Neal D, Hamdy FC, Donovan JL, Muir K, Schleutker J, Henderson BE, Haiman C, Schumacher FR, Pashayan N, Pharoah PD, Ostrander

EA, Stanford JL, Batra J, Clements JA, Chambers SK, Weischer M, Nordestgaard BG, Ingles SA, Sorensen KD, Orntoft TF, Park JY, Cybulski C, Maier C, Doerk T, Dickinson JL, Cannon-Albright L, Brenner H, Rebbeck TR, Zeigler-Johnson C, Habuchi T, Thibodeau SN, Cooney K, Chappuis PO, Hutter P, Kaneva RP, Foulkes WD, Zeegers MP, Lu YJ, Zhang HW, Stephenson R, Cox A, Southey MC, Spurdle AB, FitzGerald L, Leongamornlert D, Saunders E, Tymrakiewicz M, Guy M, Dadaev T, Little SJ, Govindasami K, Sawyer E, Wilkinson R, Herkommer K, Hopper JL, Lophatonanon A, Rinckleb AE, Kote-Jarai Z, Eeles RA, Easton DF. Risk Analysis of Prostate Cancer in PRACTICAL, a Multinational Consortium, Using 25 Known Prostate Cancer Susceptibility Loci. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(7):1121-1129

Andersen LB, Przybyl L, Haase N, von Versen-Höyneck F, Qadri F, Jorgensen JS, Sorensen GL, Fruekilde P, Poglitsch M, Szijarto I, Gollasch M, Peters J, Muller DN, Christesen HT, Dechend R. Vitamin D depletion aggravates hypertension and target-organ damage. *J Am Heart Assoc* 2015;4(2):DOI: 10.1161/JAHA.114.001417

Bachmann HS, Meier W, du Bois A, Kimmig R, Kuhlmann JD, Siffert W, Sehouli J, Wollschlaeger K, Huober J, Hillemanns P, Burges A, Schmalfeldt B, Aminossadati B, Wimberger P. The FNTB promoter polymorphism rs11623866 as a potential predictive biomarker for lona-farnib treatment of ovarian cancer patients. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80(5):1139-1148

Balzer MS, Gross MM, Lichtinghagen R, Haller H, Schmitt R. Got Milk? Breastfeeding and Milk Analysis of a Mother on Chronic Hemodialysis. *PLoS One* 2015;10(11):e0143340

Berger B, Schwarz C, Heusser P. Watchful waiting or induction of labour - a matter of informed choice: identification, analysis and critical appraisal of decision aids and patient information regarding care options for women with uncomplicated singleton late and post term pregnancies: a review. *BMC Complement Altern Med* 2015;15:143

Cheng TH, Thompson D, Painter J, O'Mara T, Gorman M, Martin



L, Palles C, Jones A, Buchanan DD, Ko Win A, Hopper J, Jenkins M, Lindor NM, Newcomb PA, Gallinger S, Conti D, Schumacher F, Casey G, Giles GG, Pharoah P, Peto J, Cox A, Swerdlow A, Couch F, Cunningham JM, Goode EL, Winham SJ, Lambrechts D, Fasching P, Burwinkel B, Brenner H, Brauch H, Chang-Claude J, Salvesen HB, Kristensen V, Darabi H, Li J, Liu T, Lindblom A, Hall P, de Polanco ME, Sans M, Carracedo A, Castellvi-Bel S, Rojas-Martinez A, Aguiar Jnr S, Teixeira MR, Dunning AM, Dennis J, Otton G, Proietto T, Holliday E, Attia J, Ashton K, Scott RJ, McEvoy M, Dowdy SC, Fridley BL, Werner HM, Trovik J, Njolstad TS, Tham E, Mints M, Runnebaum I, Hillemanns P, Dörk T, Amant F, Schrauwen S, Hein A, Beckmann MW, Ekici A, Czene K, Meindl A, Bolla MK, Michailidou K, Tyrer JP, Wang Q, Ahmed S, Healey CS, Shah M, Annibaldi D, Depreeuw J, Al-Tassan NA, Harris R, Meyer BF, Whiffin N, Hosking FJ, Kinnersley B, Farrington SM, Timofeeva M, Tenesa A, Campbell H, Haile RW, Hodgson S, Carvajal-Carmona L, Cheadle JP, Easton D, Dunlop M, Houlston R, Spurdle A, Tomlinson I. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common susceptibility polymorphisms for colorectal and endometrial cancer near SH2B3 and TSHZ1. *Sci Rep* 2015;5:17369

Chornokur G, Lin HY, Tyrer JP, Lawrenson K, Dennis J, Amankwah EK, Qu X, Tsai YY, Jim HS, Chen Z, Chen AY, Permut-Wey J, Aben KKh, Anton-Culver H, Antonenkova N, Bruinisma F, Bandera EV, Bean YT, Beckmann MW, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Bunker CH, Butzow R, Campbell IG, Carty K, Chang-Claude J, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, du Bois A, Despierre E, Dicks E, Doherty JA, Dörk T, Durst M, Easton DF, Eccles DM, Edwards RP, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao YT, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goodman MT, Gronwald J, Harrington P, Harter P, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MA, Hillemanns P, Hogdall CK, Hogdall E, Hosono S, Jakubowska A, Jensen A, Ji BT, Karlan BY, Kelemen LE, Kellar M, Kiemeny LA, Krakstad C, Kjaer SK, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Lele S, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lim BK, Lissowska J, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, McNeish I, Menon U, Milne RL, Modugno F, Moysich KB, Ness RB, Nevanlinna H, Eilber U, Odunsi K, Olson SH, Orlow I, Orsulic S, Weber RP, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Pelttari LM, Pike MC, Poole EM, Risch HA, Rosen B, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schernhammer E, Schwaab I, Shu XO, Shvetsov YB, Siddiqui N, Sieh W, Song H, Southey MC, Spiewankiewicz B, Sucheston L, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Thomsen L, Tangen IL, Tworoger SS, van Altena AM, Vierkant RA, Vergote I, Walsh CS, Wang-Gohrke I, Wentzensen N, Whittimore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Wu AH, Wu X, Woo YL, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Hasmad HN, Berchuck A, Georgia Chenevix-Trench on behalf of the AOCS management group, Iversen ES, Schildkraut JM, Ramus SJ, Goode EL, Monteiro AN, Gayther SA, Narod SA, Pharoah PD, Sellers TA, Phelan CM. Common Genetic Variation In Cellular Transport Genes and Epithelial Ovarian Cancer (EOC) Risk. *PLoS One* 2015;10(6):e0128106

Clarke M, Savage G, Smith V, Daly D, Devane D, Gross MM, Grylka-Baeschlin S, Healy P, Morano S, Nicoletti J, Begley C. Improving the organisation of maternal health service delivery and optimising

childbirth by increasing vaginal birth after caesarean section through enhanced women-centred care (OptiBIRTH trial): study protocol for a randomised controlled trial (ISRCTN10612254). *Trials* 2015;16(1):542

Clarke M, Savage G, Smith V, Daly D, Devane D, Gross MM, Grylka-Baeschlin S, Healy P, Morano S, Nicoletti J, Begley C. Improving the organisation of maternal health service delivery and optimising childbirth by increasing vaginal birth after caesarean section through enhanced women-centred care (OptiBIRTH trial): study protocol for a randomised controlled trial (ISRCTN10612254). *Trials* 2015;16:542

Coetzee SG, Shen HC, Hazelett DJ, Lawrenson K, Kuchenbaecker K, Tyrer J, Rhie SK, Levanon K, Karst A, Drapkin R, Ramus SJ, Ovarian Cancer Association Consortium The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2, Couch FJ, Offit K, Chenevix-Trench G, Monteiro AN, Antoniou A, Freedman M, Coetzee GA, Pharoah PD, Noushmehr H, Gayther SA, Ovarian Cancer Association Consortium The Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2. Cell-type-specific enrichment of risk-associated regulatory elements at ovarian cancer susceptibility loci. *Hum Mol Genet* 2015;24(13):3595-3607

Daenthanasamak A, Salguero G, Sundarasetty BS, Waskow C, Cosgum KN, Guzman CA, Riese P, Gerasch L, Schneider A, Ingendoh A, Messerle M, Gabaev I, Woelk B, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, von Kaisenberg C, Ganser A, Stripecke R. Engineered dendritic cells from cord blood and adult blood accelerate effector T cell immune reconstitution against HCMV. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015;1:14060

Dammann O, Allred EN, Fichorova RN, Kuban K, O'Shea TM, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Duration of Systemic Inflammation in the First Postnatal Month Among Infants Born Before the 28th Week of Gestation. *Inflammation* 2015;DOI: 10.1007/s10753-015-0293-z

Darabi H, McCue K, Beesley J, Michailidou K, Nord S, Kar S, Humphreys K, Thompson D, Ghousaini M, Bolla MK, Dennis J, Wang Q, Canisius S, Scott CG, Apicella C, Hopper JL, Southey MC, Stone J, Broeks A, Schmidt MK, Scott RJ, Lophatananon A, Muir K, Beckmann MW, Ekici AB, Fasching PA, Heusinger K, Dos-Santos-Silva I, Peto J, Tomlinson I, Sawyer EJ, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Arndt V, Brenner H, Engel C, Meindl A, Schmutzler RK, German Consortium of Hereditary Breast and Ovarian Cancer, Arnold N, Brauch H, Hamann U, Chang-Claude J, Khan S, Nevanlinna H, Ito H, Matsuo K, Bogdanova NV, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, kConFab/AOCS Investigators, Kosma VM, Mannermaa A, Tseng CC, Wu AH, Floris G, Lambrechts D, Rudolph A, Peterlongo P, Radice P, Couch FJ, Vachon C, Giles GG, McLean C, Milne RL, Dugue PA, Haiman CA, Maskarinec G, Woolcott C, Henderson BE, Goldberg MS, Simard J, Teo SH, Mariapun S, Helland A, Haakensen V, Zheng W, Beeghly-Fadiel A, Tamimi R, Jukkola-Vuorinen A, Winqvist R, Andrulis IL, Knight JA, Devilee P, Tollenaar RA, Figueroa J, Garcia-Closas M, Czene K, Hoening MJ, Tilanus-Linthorst M, Li J, Gao YT, Shu XO, Cox A, Cross SS, Luben R,

- Khaw KT, Choi JY, Kang D, Hartman M, Lim WY, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, McKay J, Sangrajang S, Toland AE, Yannoukakos D, Shen CY, Yu JC, Ziovas A, Schoemaker MJ, Swerdlow A, Borresen-Dale AL, Kristensen V, French JD, Edwards SL, Dunning AM, Easton DF, Hall P, Chenevix-Trench G. Polymorphisms in a Putative Enhancer at the 10q21.2 Breast Cancer Risk Locus Regulate NRBF2 Expression. *Am J Hum Genet* 2015;97(1):22-34
- Day FR, Ruth KS, Thompson DJ, Lunetta KL, Pervjakova N, Chasman DI, Stolk L, Finucane HK, Sulem P, Bulik-Sullivan B, Esko T, Johnson AD, Elks CE, Franceschini N, He C, Altmaier E, Brody JA, Franke LL, Huffman JE, Keller MF, McArdle PF, Nutile T, Porcu E, Robino A, Rose LM, Schick UM, Smith JA, Teumer A, Traglia M, Vuckovic D, Yao J, Zhao W, Albrecht E, Amin N, Corre T, Hottenga JJ, Mangino M, Smith AV, Tanaka T, Abecasis GR, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antoniou AC, Arndt V, Arnold AM, Barbieri C, Beckmann MW, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Bernstein L, Bielinski SJ, Blomqvist C, Boerwinkle E, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Borresen-Dale AL, Boutin TS, Brauch H, Brenner H, Bruning T, Burwinkel B, Campbell A, Campbell H, Chanock SJ, Chapman JR, Chen YI, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Coviello AD, Cox A, Czene K, Darabi H, De Vivo I, Demerath EW, Dennis J, Devilee P, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Dunning AM, Eicher JD, Fasching PA, Faul JD, Figueroa J, Flesch-Janys D, Gandin I, Garcia ME, Garcia-Closas M, Giles GG, Grotto GG, Goldberg MS, Gonzalez-Neira A, Goodarzi MO, Grove ML, Gudbjartsson DF, Guenel P, Guo X, Haiman CA, Hall P, Hamann U, Henderson BE, Hocking LJ, Hofman A, Homuth G, Hooning MJ, Hopper JL, Hu FB, Huang J, Humphreys K, Hunter DJ, Jakubowska A, Jones SE, Kabisch M, Karasik D, Knight JA, Kolcic I, Kooperberg C, Kosma VM, Kriebel J, Kristensen V, Lambrechts D, Langenberg C, Li J, Li X, Lindstrom S, Liu Y, Luan J, Lubinski J, Magi R, Mannermaa A, Manz J, Margolin S, Marten J, Martin NG, Masciullo C, Meindl A, Michailidou K, Mihailov E, Milani L, Milne RL, Muller-Nurasyid M, Nalls M, Neale BM, Nevanlinna H, Neven P, Newman AB, Nordestgaard BG, Olson JE, Padmanabhan S, Peterlongo P, Peters U, Petersmann A, Peto J, Pharoah PD, Pirastu NN, Pirie A, Pistis G, Polasek O, Porteous D, Psaty BM, Pylkas K, Radice P, Raffel LJ, Rivadeneira F, Rudan I, Rudolph A, Ruggiero D, Sala CF, Sanna S, Sawyer EJ, Schlessinger D, Schmidt MK, Schmidt F, Schmutzler RK, Schoemaker MJ, Scott RA, Seynaeve CM, Simard J, Sorice R, Southey MC, Stockl D, Strauch K, Swerdlow A, Taylor KD, Thorsteinsdottir U, Toland AE, Tomlinson I, Truong T, Tryggvadottir L, Turner ST, Vozzi D, Wang Q, Wellons M, Willemsen G, Wilson JF, Winqvist R, Wolffenbuttel BB, Wright AF, Yannoukakos D, Zemunik T, Zheng W, Zygumt M, Bergmann S, Boomsma DI, Buring JE, Ferrucci L, Montgomery GW, Gudnason V, Spector TD, van Duijn CM, Alizadeh BZ, Ciullo M, Crisponi L, Easton DF, Gasparini PP, Gieger C, Harris TB, Hayward C, Kardia SL, Kraft P, McKnight B, Metspalu A, Morrison AC, Reiner AP, Ridker PM, Rotter JJ, Toniolo D, Uitterlinden AG, Ulivi S, Volzke H, Wareham NJ, Weir DR, Yerges-Armstrong LM, PRACTICAL Consortium, kConFab Investigators, AOCs Investigators, Generation Scotland, EPIC-InterAct Consortium, LifeLines Cohort Study, Price AL, Stefansson K, Visser JA, Ong KK, Chang-Claude J, Murabito JM, Perry JR, Murray A. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nat Genet* 2015;47(11):1294-1303
- Dressler N, Chandra A, Aguirre Davila L, Spinelli LM, Schippert C, von Versen-Höyneck F. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2015;DOI: 10.1007/s00404-015-3950-4
- Dürst M, Hoyer H, Altgassen C, Greinke C, Häfner N, Fishta A, Gajda M, Mahnert U, Hillemanns P, Dimpfl T, Lenhard M, Petry KU, Runnebaum IB, Schneider A. Prognostic value of HPV-mRNA in sentinel lymph nodes of cervical cancer patients with pN0-status. *Oncotarget* 2015;6(26):23015-23025
- Emons G, Kurzeder C, Schmalefeldt B, Neuser P, de Gregorio N, Pfisterer J, Park-Simon TW, Mahner S, Schröder W, Lück HJ, Heubner ML, Hanker L, Thiel F, Hilpert F. Temsirolimus in women with platinum-refractory/resistant ovarian cancer or advanced/recurrent endometrial carcinoma. A phase II study of the AGO-Study Group (AGO-GYN8). *Gynecol Oncol* 2016;140(3):450-456
- Erdei C, Dammann O. The Perfect Storm: Preterm Birth, Neurodevelopmental Mechanisms, and Autism Causation. *Perspect Biol Med* 2014;57(4):470-481
- Fiorentino AR, Dammann O. Evidence, illness, and causation: An epidemiological perspective on the Russo-Williamson Thesis. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2015;54:1-9
- Fischer F, Klapdor R, Gruessner S, Ziert Y, Hillemanns P, Hertel H. Radiofrequency endometrial ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding among women at high surgical risk. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(2):123-128
- Floss K, Garcia-Rocha GJ, Kundu S, von Kaisenberg CS, Hillemanns P, Schippert C. Fertility and Pregnancy Outcome after Myoma Enucleation by Minilaparotomy under Microsurgical Conditions in Pronounced Uterus Myomatosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(1):56-63
- Gatz SA, Salles D, Jacobsen EM, Dörk T, Rausch T, Aydin S, Surowy H, Volcic M, Vogel W, Debatin KM, Stütz AM, Schwarz K, Pannicke U, Hess T, Korbel JO, Schulz AS, Schumacher J, Wiesmüller L. MCM3AP and POMP Mutations Cause a DNA-Repair and DNA-Damage-Signaling Defect in an Immunodeficient Child. *Hum Mutat* 2016;37(3):257-268
- Gross MM, Schling S, Wiemer A, Bernloehr A, Vetter K, Peter C. Überarbeitung des Mutterpasses - Ergebnisse einer Pilotstudie. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015;219(5):227-234
- Grylka-Baeschlin S, Petersen A, Karch A, Gross MM. Labour duration and timing of interventions in women planning vaginal birth after caesarean section. *Midwifery* 2015;DOI: 10.1016/j.midw.2015.11.004
- Gui J, Potthast A, Rohrbach A, Borns K, Das AM, von Versen Höyneck F. Gestational diabetes induces alterations of sirtuins in fetal endothelial cells. *Pediatr Res* 2015;DOI: 10.1038/pr.2015.269
- Gui J, Rohrbach A, Borns K, Hillemanns P, Feng L, Hubel CA, von Versen-Höyneck F. Vitamin D rescues dysfunction of fetal endothelial colony forming cells from individuals with gestational diabetes. *Placenta* 2015;36(4):410-418

Guo X, Long J, Zeng C, Michailidou K, Ghoussaini M, Bolla MK, Wang Q, Milne RL, Shu XO, Cai Q, Beesley J, Kar SP, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Beckmann MW, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Blot W, Bogdanova N, Bojesen SE, Brauch H, Brenner H, Brinton LA, Broeks A, Bruning T, Burwinkel B, Cai H, Canisius SV, Chang-Claude J, Choi JY, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Darabi H, Devilee P, Droit A, Dörk T, Fasching PA, Fletcher O, Flyger H, Fostira F, Gaborieau V, Garcia-Closas M, Giles GG, Grip M, Guenel P, Haiman CA, Hamann U, Hartman M, Hollestelle A, Hopper JL, Hsiung CN, Ito H, Jakubowska A, Johnson N, Kabisch M, Kang D, Khan S, Knight JA, Kosma VM, Lambrechts D, Le Marchand L, Li J, Lindblom A, Lophatananon A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Marme F, Matsuo K, McLean CA, Meindl A, Muir K, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Nord S, Olson JE, Orr N, Peterlongo P, Choudary Putti T, Rudolph A, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schmutzler RK, Shen CY, Shi J, Shrubsole MJ, Southey MC, Swerdlow A, Teo SH, Thienpont B, Toland AE, Tollenaar RA, Tomlinson IP, Truong T, Tseng CC, van den Ouweland A, Wen W, Winqvist R, Wu AH, Yip CH, Zamora MP, Zheng Y, Hall P, Pharoah PD, Simard J, Chevenix-Trench G, Dunning AM, Easton DF, Zheng W. Fine-scale mapping of the 4q24 locus identifies two independent loci associated with breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(11):1680-1691

Haghikia A, Kaya Z, Schwab J, Westenfeld R, Ehlermann P, Bachelier K, Oettl R, von Kaisenberg CS, Katus HA, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2015;110(6):60

Henseler H, Hille-Betz U, Vogt PM. Validierung subjektiver Schätzungen des weiblichen Brustvolumen und Vergleich zur objektiven Methode. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2015;47(6):371-377

Hille-Betz U, Klapdor R, Henseler H, Soergel P, Länger F. Treatment of Giant Fibroadenoma in Young Women: Results after Tumor Excision without Reconstructive Surgery. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(9):929-934

Hille-Betz U, Vaske B, Bremer M, Soergel P, Kundu S, Klapdor R, Hillemanns P, Henkenberens C. Spätnebenwirkungen der Bestrahlung, kosmetisches Ergebnis und Schmerzen bei Brustkrebspatientinnen nach brusterhaltender Chirurgie und dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie: Risikomodifizierende Faktoren. *Strahlenther Onkol* 2016;192(1):8-16

Hupe MC, Merseburger AS, Günter HH, Wüstemann M, von Kaisenberg CS. Successful Pregnancy and Neobladder Subsequent to Muscle Invasive Bladder Cancer and Fertility Preserving Surgery: Case Report and Review of the Literature. *Urol Int* 2015;DOI: 10.1159/000430921

Jackisch C, Müller V, Dall P, Neumeister R, Park-Simon TW, Ruf-Dördelmann A, Seiler S, Tesch H, Ataseven B. Subcutaneous Trastuzumab for HER2-positive Breast Cancer - Evidence and Practical Experience in 7 German Centers. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(6):566-573

Jentschke M, Chen K, Arbyn M, Hertel B, Noskowitz M, Soergel P,

Hillemanns P. Comparative evaluation of two vaginal self-sampling devices for the detection of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2015;DOI: 10.1016/j.jcv.2015.08.011.

Jentschke M, Hoffmeister V, Soergel P, Hillemanns P. Clinical presentation, treatment and outcome of vaginal intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(2):415-419

Jim HS, Lin HY, Tyrer JP, Lawrenson K, Dennis J, Chornokur G, Chen Z, Chen AY, Permuth-Wey J, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Bruinsma F, Bandera EV, Bean YT, Beckmann MW, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Bunker CH, Butzow R, Campbell IG, Carty K, Chang-Claude J, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, du Bois A, Despierre E, Sieh W, Doherty JA, Dörk T, Dürst M, Easton DF, Eccles DM, Edwards RP, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao YT, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goodman MT, Gronwald J, Harter P, Hasmad HN, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MA, Hillemanns P, Hogdall CK, Hogdall E, Hosono S, Iversen ES, Jakubowska A, Jensen A, Ji BT, Karlan BY, Kellar M, Kiemeny LA, Krakstad C, Kjaer SK, Kupryjanczyk J, Vierkant RA, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Lele S, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lim BK, Lissowska J, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, McNeish I, Menon U, Milne RL, Modugno F, Thomsen L, Moysich KB, Ness RB, Nevanlinna H, Eilber U, Odunsi K, Olson SH, Orlov I, Orsulic S, Palmieri Weber R, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Pelttari LM, Pike MC, Poole EM, Schernhammer E, Risch HA, Rosen B, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schwaab I, Shu XO, Shvetsov YB, Siddiqui N, Song H, Southey MC, Spiwakiewicz B, Sucheston-Campbell L, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Tangen IL, Tworoger SS, van Altena AM, Vergote I, Walsh CS, Wang-Gohrke S, Wentzensen N, Whittemore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Wu AH, Wu X, Woo YL, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Amankwah E, Berchuck A, Georgia Chenevix-Trench on behalf of the AOCs management group 95 96, Schildkraut JM, Kelemen LE, Ramus SJ, Monteiro AN, Goode EL, Narod SA, Gayther SA, Pharoah PD, Sellers TA, Phelan CM. Common Genetic Variation in Circadian Rhythm Genes and Risk of Epithelial Ovarian Cancer (EOC). *J Genet Genome Res* 2015;2(2):

Johnatty S, Tyrer JP, Kar SP, Beesley J, Lu Y, Gao B, Fasching PA, Hein A, Ekici AB, Beckmann MW, Lambrechts D, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Lambrechts S, Rossing MA, Doherty JA, Chang-Claude J, Modugno F, Ness RB, Moysich KB, Levine DA, Kiemeny LA, Massuger L, Gronwald J, Lubinski J, Brinton LA, Lissowska J, Wentzensen N, Song H, Rhenius V, Campbell I, Eccles D, Sieh W, Whittemore AS, McGuire V, Rothstein JH, Sutphen R, Anton-Culver H, Ziogas A, Gayther SA, Gentry-Maharaj A, Menon U, Ramus SJ, Pearce CL, Pike MC, Stram D, Wu AH, Kupryjanczyk J, Dansonka-Mieszkowska A, Rzepecka IK, Spiwakiewicz B, Goodman MT, Wilkens LR, Carney ME, Thompson PJ, Heitz F, du Bois A, Schwaab I, Harter P, Pisterer J, Hillemanns P, Karlan BY, Walsh C, Lester J, Orsulic S, Winham SJ, Earp M, Larson MC, Fogarty Z, Hogdall E, Jensen A, Kruger Kjaer S, Fridley BL, Cunningham J, Vierkant RA, Schildkraut JM, Iversen E, Terry KL, Cramer D, Bandera E, Orlov I, Pejovic T, Bean YT, Hogdall C, Lundvall L, McNeish IA, Paul J,

Carty K, Siddiqui N, Glasspool R, Sellers TA, Kennedy C, Chiew YE, Berchuck A, Macgregor S, Pharoah P, Goode EL, deFazio A, Webb P, Chenevix-Trench G. Genome-wide analysis identifies novel loci associated with ovarian cancer outcomes: findings from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Clin Cancer Res* 2015;21(23):5264-5276

Kabisch M, Bermejo JL, Dünnebie T, Ying S, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Shah M, Perkins BJ, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Lambrechts D, Neven P, Peeters S, Weltens C, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Purrington K, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Johnson N, Fletcher O, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Schmidt MK, Broeks A, Cornelissen S, Hogervorst FB, Li J, Brand JS, Humphreys K, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Sanchez M, Burwinkel B, Marme F, Yang R, Buger P, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Pilar Zamora M, Arias Perez JJ, Cox A, Cross SS, Reed MW, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Haiman CA, Schumacher F, Henderson BE, Le Marchand L, Lindblom A, Margolin S, Hooning MJ, Hollestelle A, Kriege M, Koppert LB, Hopper JL, Southey MC, Tsimiklis H, Apicella C, Slettedahl S, Toland AE, Vachon C, Yannoukakos D, Giles GG, Milne RL, McLean C, Fasching PA, Ruebner M, Ekici AB, Beckmann MW, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Ashworth A, Orr N, Schoemaker MJ, Swerdlow A, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Brauch H, Brüning T, Ko YD, The GENICA Network, Radice P, Peterlongo P, Scuvera G, Fortuzzi S, Bogdanova N, Dörk T, 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, Zheng W, Shrubsole MJ, Cai Q, Torres D, Anton-Culver H, Kristensen V, Bacot F, Tessier DC, Vincent D, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Simard J, Chenevix-Trench G, Hall P, Pharoah PD, Dunning AM, Easton DF, Hamann U. Inherited variants in the inner centromere protein (INCENP) gene of the chromosomal passenger complex contribute to the susceptibility of ER negative breast cancer. *Carcinogenesis* 2015;36(2):256-271

Kar SP, Tyrer JP, Li Q, Lawrenson K, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Chenevix-Trench G, Baker H, Bandera E, Bean YT, Beckmann MW, Berchuck A, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Butzow R, Campbell I, Carty K, Chang-Claude J, Chen YA, Chen Z, Cook LS, Cramer D, Cunningham J, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, Dennis J, Dicks E, Doherty JA, Dörk T, du Bois A, Durst M, Eccles D, Easton DF, Edwards RP, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao YT, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goode EL, Goodman MT, Grownwald J, Harrington P, Harter P, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MA, Hillemanns P, Hogdall E, Hogdall CK, Hosono S, Iversen ES, Jakubowska A, Paul J, Jensen A, Ji BT, Karlan BY, Kjaer SK, Kelemen LE, Kellar M, Kelley J, Kiemeny LA, Krakstad C, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Lele S, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lissowska J, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Massuger L, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, McNeish IA,

Menon U, Modugno F, Moysich KB, Narod SA, Nedergaard L, Ness RB, Nevanlinna H, Odunsi K, Olson SH, Orlow I, Orsulic S, Weber RP, Pearce CL, Pejovic T, Pelttari LM, Permut-Wey J, Phelan CM, Pike MC, Poole EM, Ramus SJ, Risch HA, Rosen B, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schildkraut JM, Schwaab I, Shu XO, Shvetsov YB, Siddiqui N, Sieh W, Song H, Southey MC, Sucheston-Campbell LE, Tangen IL, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Timorek A, Tsai YY, Tworoger SS, van Altena AM, Nieuwenhuysen EV, Vergote I, Vierkant RA, Wang-Gohrke S, Walsh C, Wentzensen N, Whittemore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Woo YL, Wu X, Wu A, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Sellers TA, Monteiro AN, Freedman ML, Gayther SA, Pharoah PD. Network-based integration of GWAS and gene expression identifies a HOX-centric network associated with serous ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(10):1574-1584

Klapdor R, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. SPECT/CT for SLN dissection in vulvar cancer: Improved SLN detection and dissection by preoperative three-dimensional anatomical localisation. *Gynecol Oncol* 2015;138(3):590-596

Korzeniewski SJ, Allred E, Logan JW, Fichorova RN, Engelke S, Kuban KC, O'Shea TM, Paneth N, Holm M, Dammann O, Leviton A, ELGAN study investigators. Elevated endogenous erythropoietin concentrations are associated with increased risk of brain damage in extremely preterm neonates. *PLoS One* 2015;10(3):e0115083

Kuban KC, O'Shea TM, Allred EN, Fichorova RN, Heeren T, Paneth N, Hirtz D, Dammann O, Leviton A, ELGAN Study Investigators. The breadth and type of systemic inflammation and the risk of adverse neurological outcomes in extremely low gestation newborns. *Pediatr Neurol* 2015;52(1):42-48

Kuchenbaecker KB, Ramus SJ, Tyrer J, Lee A, Shen HC, Beesley J, Lawrenson K, McGuffog L, Healey S, Lee JM, Spindler TJ, Lin YG, Pejovic T, Bean Y, Li Q, Coetzee S, Hazelett D, Miron A, Southey M, Terry MB, Goldgar DE, Buys SS, Janavicius R, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Neuhausen SL, Ding YC, Hansen TV, Jonson L, Gerdes AM, Ejlertsen B, Barrowdale D, Dennis J, Benitez J, Osorio A, Garcia MJ, Komenaka I, Weitzel JN, Ganschow P, Peterlongo P, Bernard L, Viel A, Bonanni B, Peissel B, Manoukian S, Radice P, Papi L, Ottini L, Fostira F, Konstantopoulou I, Garber J, Frost D, Perkins J, Platte R, Ellis S, EMBRACE, Godwin AK, Schmutzler RK, Meindl A, Engel C, Sutter C, Sinilnikova OM, GEMO Study Collaborators, Damiola F, Mazoyer S, Stoppa-Lyonnet D, Claes K, De Leeneer K, Kirk J, Rodriguez GC, Piedmonte M, O'Malley DM, de la Hoya M, Caldes T, Aittomäki K, Nevanlinna H, Collee JM, Rookus MA, Oosterwijk JC, Breast Cancer Family Registry, Tihomirova L, Tung N, Hamann U, Isaccs C, Tischkowitz M, Imyanov EN, Caligo MA, Campbell IG, Hogervorst FB, HEBON, Olah E, Diez O, Blanco I, Brunet J, Lazaro C, Pujana MA, Jakubowska A, Gronwald J, Lubinski J, Sukiennicki G, Barkardottir RB, Plante M, Simard J, Soucy P, Montagna M, Tognazzo S, Teixeira MR, KConFab Investigators, Pankratz VS, Wang X, Lindor N, Szabo CI, Kauff N, Vijai J, Aghajanian CA, Pfeiler G, Berger A, Singer CF, Tea MK, Phelan CM, Greene MH, Mai PL, Rennett G, Mulligan AM, Tchatchou S, Andrulis IL, Glendon G, Toland AE, Jensen UB, Kruse TA, Thomassen M, Bojesen A, Zidan J, Friedman E, Laitman Y, Soller M, Liljegen A, Arver B, Einbeigi

Z, Stenmark-Askmal M, Olopade OI, Nussbaum RL, Rebbeck TR, Nathanson KL, Domchek SM, Lu KH, Karlan BY, Walsh C, Lester J, Australian Cancer Study (Ovarian Cancer Investigators), Australian Ovarian Cancer Study Group, Hein A, Ekici AB, Beckmann MW, Fasching PA, Lambrechts D, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Lambrechts S, Dicks E, Doherty JA, Wicklund KG, Rossing MA, Rudolph A, Chang-Claude J, Wang-Gohrke S, Eilber U, Moysich KB, Odunsi K, Sucheston L, Lele S, Wilkens LR, Goodman MT, Thompson PJ, Shvetsov YB, Runnebaum IB, Dürst M, Hillemanns P, Dörk T, Antonenkova N, Bogdanova N, Leminen A, Pelttari LM, Butzow R, Modugno F, Kelley JL, Edwards RP, Ness RB, du Bois A, Heitz F, Schwaab I, Harter P, Matsuo K, Hosono S, Orsulic S, Jensen A, Kjaer SK, Hogdall E, Hasmad HN, Azmi MA, Teo SH, Woo YL, Fridley BL, Goode EL, Cunningham JM, Vierkant RA, Bruinsma F, Giles GG, Liang D, Hildebrandt MA, Wu X, Levine DA, Bisogna M, Berchuck A, Iversen ES, Schildkraut JM, Concannon P, Weber RP, Cramer DW, Terry KL, Poole EM, Tworoger SS, Bandera EV, Orlow I, Olson SH, Krakstad C, Salvesen HB, Tangen IL, Bjorge L, van Altena AM, Aben KK, Kiemeny LA, Massuger LF, Kellar M, Brooks-Wilson A, Kelemen LE, Cook LS, Le ND, Cybulski C, Yang H, Lissowska J, Brinton LA, Wentzensen N, Hogdall C, Lundvall L, Nedergaard L, Baker H, Song H, Eccles D, McNeish I, Paul J, Carty K, Siddiqui N, Glasspool R, Whittemore AS, Rothstein JH, McGuire V, Sieh W, Ji BT, Zheng W, Shu XO, Gao YT, Rosen B, Risch HA, McLaughlin JR, Narod SA, Monteiro AN, Chen A, Lin HY, Permuth-Wey J, Sellers TA, Tsai YY, Chen Z, Ziogas A, Anton-Culver H, Gentry-Maharaj A, Menon U, Harrington P, Lee AW, Wu AH, Pearce CL, Coetzee G, Pike MC, Dansonka-Mieszkowska A, Timorek A, Rzepecka IK, Kupryjanczyk J, Freedman M, Noushmehr H, Easton DF, Offit K, Couch FJ, Gayther S, Pharoah PP, Antoniou AC, Chenevix-Trench G, the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer. *Nat Genet* 2015;47(2):164-171

Kuhm C, Gallenmüller C, Dörk T, Menzel M, Biskup S, Klopstock T. Novel ATM mutation in a German patient presenting as generalized dystonia without classical signs of ataxia-telangiectasia. *J Neurol* 2015;262(3):768-770

Kundu S, Wildgrube J, Schippert C, Hillemanns P, Brandes I. Supporting and Inhibiting Factors When Coping with Endometriosis From the Patients' Perspective. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(5):462-469

Läer K, Dörk T, Vennemann M, Rothämel T, Klintschar M. Polymorphisms in genes of respiratory control and sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med* 2015;129(5):977-984

Lawrenson K, Iversen ES, Tyrer J, Weber RP, Concannon P, Hazelett DJ, Li Q, Marks JR, Berchuck A, Lee JM, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Australian Cancer Study (Ovarian Cancer), Australian Ovarian Cancer Study Group, Bandera EV, Bean Y, Beckmann MW, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Bruinsma F, Butzow R, Campbell IG, Carty K, Chang-Claude J, Chenevix-Trench G, Chen A, Chen Z, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Cybulski C, Plisiecka-Halasa J, Dennis J, Dicks E, Doherty JA, Dörk T, du Bois A, Eccles D, Easton DT, Edwards RP, Eilber U, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao YT,

Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goode EL, Goodman MT, Gronwald J, Harter P, Hasmad HN, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MA, Hillemanns P, Hogdall E, Hogdall C, Hosono S, Jakubowska A, Paul J, Jensen A, Karlan BY, Kjaer SK, Kelemen LE, Kellar M, Kelley JL, Kiemeny LA, Krakstad C, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Cannioto R, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lissowska J, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, Nevanlinna H, McNeish I, Menon U, Modugno F, Moysich KB, Narod SA, Nedergaard L, Ness RB, Noor Azmi MA, Odunsi K, Olson SH, Orlow I, Orsulic S, Pearce CL, Pejovic T, Pelttari LM, Permuth-Wey J, Phelan CM, Pike MC, Poole EM, Ramus SJ, Risch HA, Rosen B, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Budzilowska A, Sellers TA, Shu XO, Shvetsov YB, Siddiqui N, Sieh W, Song H, Southey MC, Sucheston L, Tangen IL, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Timorek A, Tworoger SS, Nieuwenhuysen EV, Vergote I, Vierkant RA, Wang-Gohrke S, Walsh C, Wentzensen N, Whittemore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Woo YL, Wu X, Wu AH, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Coetzee GA, Freedman ML, Monteiro AN, Moes-Sosnowska J, Kupryjanczyk J, Pharoah PD, Gayther SA, Schildkraut JM. Common variants at the CHEK2 gene locus and risk of epithelial ovarian cancer. *Carcinogenesis* 2015;36(11):1341-1353

Lawrenson K, Li Q, Kar S, Seo JH, Tyrer J, Spindler TJ, Lee J, Chen Y, Karst A, Drapkin R, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Australian Ovarian Cancer Study Group, Baker H, Bandera EV, Bean Y, Beckmann MW, Berchuck A, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Bruinsma F, Butzow R, Campbell IG, Carty K, Chang-Claude J, Chenevix-Trench G, Chen A, Chen Z, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, Dennis J, Dicks E, Doherty JA, Dörk T, du Bois A, Durst M, Eccles D, Easton DT, Edwards RP, Eilber U, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao YT, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goode EL, Goodman MT, Gronwald J, Harrington P, Harter P, Hasmad HN, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MA, Hillemanns P, Hogdall E, Hogdall C, Hosono S, Iversen ES, Jakubowska A, James P, Jensen A, Ji BT, Karlan BY, Kruger Kjaer S, Kelemen LE, Kellar M, Kelley JL, Kiemeny LA, Krakstad C, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Lele S, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lissowska J, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, Nevanlinna H, McNeish I, Menon U, Modugno F, Moysich KB, Narod SA, Nedergaard L, Ness RB, Azmi MA, Odunsi K, Olson SH, Orlow I, Orsulic S, Weber RP, Pearce CL, Pejovic T, Pelttari LM, Permuth-Wey J, Phelan CM, Pike MC, Poole EM, Ramus SJ, Risch HA, Rosen B, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schildkraut JM, Schwaab I, Sellers TA, Shu XO, Shvetsov YB, Siddiqui N, Sieh W, Song H, Southey MC, Sucheston L, Tangen IL, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Timorek A, Tsai YY, Tworoger SS, van Altena AM, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Vierkant RA, Wang-Gohrke S, Walsh C, Wentzensen N, Whittemore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Woo YL, Wu X, Wu AH, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Monteiro A, Pharoah PD, Gayther SA, Freedman ML. Cis-eQTL analysis and functional validation of candidate susceptibility genes for high-grade serous ovarian cancer. *Nat Commun* 2015;6:8234

Lee AW, Templeman C, Stram DA, Beesley J, Tyrer J, Berchuck A, Pharoah PP, Chenevix-Trench G, Pearce CL, Ovarian Cancer Association Consortium. Evidence of a genetic link between endometriosis and ovarian cancer. *Fertil Steril* 2016;105(1):35-45.e10

Lei J, Rudolph A, Moysich KB, Behrens S, Goode EL, Bolla MK, Dennis J, Dunning AM, Easton DF, Wang Q, Benitez J, Hopper JL, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Fasching PA, Haeberle L, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Gonzalez-Neira A, Menendez P, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Brenner H, Arndt V, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Nevanlinna H, Fagerholm R, Dörk T, Bogdanova NV, Mannermaa A, Hartikainen JM, Australian Ovarian Study Group, KConFab Investigators, Van Dijk L, Smeets A, Flesch-Janys D, Eilber U, Radice P, Peterlongo P, Couch FJ, Hallberg E, Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Schumacher F, Simard J, Goldberg MS, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Zheng W, Beeghly-Fadiel A, Winqvist R, Grip M, Andrulis IL, Glendon G, Garcia-Closas M, Figueroa J, Czene K, Brand JS, Darabi H, Eriksson M, Hall P, Li J, Cox A, Cross SS, Pharoah PD, Shah M, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Ademuyiwa F, Ambrosone CB, Swerdlow A, Jones M, Chang-Claude J. Genetic variation in the immunosuppression pathway genes and breast cancer susceptibility: a pooled analysis of 42,510 cases and 40,577 controls from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Genet* 2016;135(1):137-154

Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, Kuban K, O'Shea TM, Dammann O, ELGAN Study Investigators. Antecedents of inflammation biomarkers in preterm newborns on days 21 and 28. *Acta Paediatr* 2016;105(3):274-280

Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KC, Michael O'Shea T, Dammann O, ELGAN study investigators. Systemic inflammation on postnatal days 21 and 28 and indicators of brain dysfunction 2 years later among children born before the 28th week of gestation. *Early Hum Dev* 2016;93:25-32

Leviton A, Allred EN, Kuban KC, O'Shea TM, Paneth N, Onderdonk AB, Fichorova RN, Dammann O, ELGAN Study Investigators. The Development of Extremely Preterm Infants Born to Women Who Had Genitourinary Infections During Pregnancy. *Am J Epidemiol* 2016;183(1):28-35

Leviton A, Gressens P, Wolkenhauer O, Dammann O. Systems approach to the study of brain damage in the very preterm newborn. *Front Syst Neurosci* 2015;9:58

Lu Y, Cuellar-Partida G, Painter JN, Nyholt DR, Australian Ovarian Cancer Study, International Endogene Consortium (IEC), Morris AP, Fasching PA, Hein A, Burghaus S, Beckmann MW, Lambrechts D, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Vanderstichele A, Doherty JA, Rossing MA, Wicklund KG, Chang-Claude J, Eilber U, Rudolph A, Wang-Gohrke S, Goodman MT, Bogdanova N, Dörk T, Dürst M, Hillemanns P, Runnebaum IB, Antonenkova N, Butzow R, Leminen A, Nevanlinna H, Pelttari LM, Edwards RP, Kelley JL, Modugno F, Moysich KB, Ness RB, Cannioto R, Hogdall E, Jensen A, Giles GG, Bruinsma F, Kjaer SK, Hildebrandt MA, Liang D, Lu KH, Wu X, Bisogna M, Dao F, Levine DA, Cramer DW, Terry KL, Tworoger

SS, Missmer S, Borge L, Salvesen HB, Kopperud RK, Bischof K, Aben KK, Kiemeneij LA, Massuger LF, Brooks-Wilson A, Olson SH, McGuire V, Rothstein JH, Sieh W, Whittemore AS, Cook LS, Le ND, Gilks CB, Gronwald J, Jakubowska A, Lubinski J, Gawelko J, Song H, Tyrer JP, Wentzensen N, Brinton L, Trabert B, Lissowska J, Mclaughlin JR, Narod SA, Phelan C, Anton-Culver H, Ziogas A, Eccles D, Gayther SA, Gentry-Maharaj A, Menon U, Ramus SJ, Wu AH, Dansonka-Mieszkowska A, Kupryjanczyk J, Timorek A, Szafron L, Cunningham JM, Fridley BL, Winham SJ, Bandera EV, Poole EM, Morgan TK, Risch HA, Goode EL, Schildkraut JM, Webb PM, Pearce CL, Berchuck A, Pharoah PD, Montgomery GW, Zondervan KT, Chenevix-Trench G, McGregor S. Shared genetics underlying epidemiological association between endometriosis and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2015;24(20):5955-5964

Lundgren I, Smith V, Nilsson C, Vehviläinen-Julkunen K, Nicoletti J, Devane D, Bernloehr A, van Limbeek E, Lalor J, Begley C. Clinician-centred interventions to increase vaginal birth after caesarean section (VBAC): a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:16

Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, Neuser P, Harter P, de Gregorio N, Hasenburg A, Sehoulji J, Habermann A, Hillemanns P, Fuerst S, Strauss HG, Baumann K, Thiel F, Mustea A, Meier W, du Bois A, Griebel LF, Woelber L, AGO-CaRE 1 investigators. Adjuvant Therapy in Lymph Node-Positive Vulvar Cancer: The AGO-CaRE-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(3):dju426

Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Dunning AM, Shah M, Luben R, Brown J, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Dudbridge F, Johnson N, Schmidt MK, Broeks A, Verhoef S, Rutgers EJ, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker MJ, Figueroa J, Chanock SJ, Brinton L, Lissowska J, Couch FJ, Olson JE, Vachon C, Pankratz VS, Lambrechts D, Wildiers H, Van Ongeval C, van Limbergen E, Kristensen V, Grenaker Alnaes G, Nord S, Borresen-Dale AL, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Trentham-Dietz A, Newcomb P, Titus L, Egan KM, Hunter DJ, Lindstrom S, Tamimi RM, Kraft P, Rahman N, Turnbull C, Renwick A, Seal S, Li J, Liu J, Humphreys K, Benitez J, Pilar Zamora M, Arias Perez JJ, Menendez P, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Dörk T, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Ziogas A, Bernstein L, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Cox A, Cross SS, Reed MW, Khusnutdinova E, Bermisheva M, Prokofyeva D, Takhirova Z, Meindl A, Schmutzler RK, Sutter C, Yang R, Schurmann P, Bremer M, Christiansen H, Park-Simon TW, Hillemanns P, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Sanchez M, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Pensotti V, Hopper JL, Tsimiklis H, Apicella C, Southey MC, Brauch H, Bruning T, Ko YD, Sigurdson AJ, Doody MM, Hamann U, Torres D, Ulmer HU, Forsti A, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Marie Mulligan A, Chenevix-Trench G, Balleine R, Giles GG, Milne RL, McLean C, Lindblom A, Margolin S, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher

F, Le Marchand L, Eilber U, Wang-Gohrke S, Hooning MJ, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Koppert LB, Carpenter J, Clarke C, Scott R, Mannerman A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Karina Dieffenbach A, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Offit K, Vijai J, Robson M, Rau-Murthy R, Dwek M, Swann R, Annie Perkins K, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Eccles DM, Tapper WJ, Rafiq S, John EM, Whittemore AS, Slager S, Yannoukakos D, Toland AE, Yao S, Zheng W, Halverson SL, Gonzalez-Neira A, Pita G, Rosario Alonso M, Alvarez N, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Simard J, Hall P, Easton DF, Garcia-Closas M. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5):DOI: 10.1093/jnci/djv036

Meeks HD, Song H, Michailidou K, Bolla MK, Dennis J, Wang Q, Barrowdale D, Frost D, EMBRACE, McGuffog L, Ellis S, Feng B, Buys SS, Hopper JL, Southey MC, Tesoriero A, kConFab Investigators, James PA, Bruinsma F, Campbell IG, Australia Ovarian Cancer Study Group, Broeks A, Schmidt MK, Hogervorst FB, HEBON, Beckman MW, Fasching PA, Fletcher O, Johnson N, Sawyer EJ, Riboli E, Banerjee S, Menon U, Tomlinson I, Burwinkel B, Hamann U, Marme F, Rudolph A, Janavicius R, Tihomirova L, Tung N, Garber J, Cramer D, Terry KL, Poole EM, Tworoger SS, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Godwin AK, Guenel P, Truong T, GEMO Study Collaborators, Stoppa-Lyonnet D, Damiola F, Mazoyer S, Sinilnikova OM, Isaacs C, Maugard C, Bojesen SE, Flyger H, Gerdes AM, Hansen TV, Jensen A, Kjaer SK, Hogdall C, Hogdall E, Pedersen IS, Thomassen M, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Osorio A, Hoya M, Segura PP, Diez O, Lazaro C, Brunet J, Anton-Culver H, Eunjung L, John EM, Neuhausen SL, Ding YC, Castillo D, Weitzel JN, Ganz PA, Nussbaum RL, Chan SB, Karlan BY, Lester J, Wu A, Gayther S, Ramus SJ, Sieh W, Whittemore AS, Monteiro AN, Phelan CM, Terry MB, Piedmonte M, Offit K, Robson M, Levine D, Maysich KB, Cannioto R, Olson SH, Daly MB, Nathanson KL, Domchek SM, Lu KH, Liang D, Hildebrandt MA, Ness R, Modugno F, Pearce L, Goodman MT, Thompson PJ, Brenner H, Butterbach K, Meindl A, Hahnen E, Wappenschmidt B, Brauch H, Bruning T, Blomqvist C, Khan S, Nevanlinna H, Peltari LM, Aittomaki K, Butzow R, Bogdanova NV, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Rantala J, Kosma VM, Mannerman A, Lambrechts D, Neven P, Claes KB, Maerken TV, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Heitz F, Varon-Mateeva R, Peterlongo P, Radice P, Viel A, Barile M, Peissel B, Manoukian S, Montagna M, Oliani C, Peixoto A, Teixeira MR, Collavoli A, Hallberg E, Olson JE, Goode EL, Hart SN, Shimelis H, Cunningham JM, Giles GG, Milne RL, Healey S, Tucker K, Haiman CA, Henderson BE, Goldberg MS, Tischkowitz M, Simard J, Soucy P, Eccles DM, Le N, Borresen-Dale AL, Kristensen V, Salvesen HB, Borge L, Bandera EV, Risch H, Zheng W, Beeghly-Fadiel A, Cai H, Pylkas K, Tollenaar RA, Ouweland AM, Andrulis IL, Knight JA, OCGN, Narod S, Devilee P, Winqvist R, Figueroa J, Greene MH, Mai PL, Loud JT, Garcia-Closas M, Schoemaker MJ, Czene K, Darabi H, McNeish I, Siddiqui N, Glasspool R, Kwong A, Park SK, Teo SH, Yoon SY, Matsuo K, Hosono S, Woo YL, Gao YT, Foretova L, Singer CF, Rappaport-Furber C, Friedman E, Laitman Y, Rennert G, Imyanitov EN, Hulick PJ, Olopade OI, Senter L, Olah E, Doherty JA, Schildkraut J, Koppert LB, Kiemeny LA, Massuger LF, Cook LS, Pejovic T, Li J, Borg A, Ofverholm A, Rossing MA, Wentzensen N,

Henriksson K, Cox A, Cross SS, Pasini BJ, Shah M, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Gronwald J, Agnarsson BA, Kupryjanczyk J, Moes-Sosnowska J, Fostira F, Konstantopoulou I, Slager S, Jones M, Prostate cancer Association group To Investigate Cancer Associated alterations in the genome, Antoniou AC, Berchuck A, Swerdlow A, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Pharoah PD, Hall P, Easton DF, Couch FJ, Spurdle AB, Goldgar DE. BRCA2 Polymorphic Stop Codon K3326X and the Risk of Breast, Prostate, and Ovarian Cancers. *J Natl Cancer Inst* 2015;108(2):DOI: 10.1093/jnci/djv315

Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, Canisius S, Dennis J, Lush MJ, Maranian MJ, Bolla MK, Wang Q, Shah M, Perkins BJ, Czene K, Eriksson M, Darabi H, Brand JS, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Nielsen SF, Rahman N, Turnbull C, BOCS, Fletcher O, Peto J, Gibson L, Dos-Santos-Silva I, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Rudolph A, Eilber U, Behrens S, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Khan S, Aaltonen K, Ahsan H, Kibriya MG, Whittemore AS, John EM, Malone KE, Gammon MD, Santella RM, Ursin G, Makalic E, Schmidt DF, Casey G, Hunter DJ, Gapstur SM, Gaudet MM, Diver WR, Haiman CA, Schumacher F, Henderson BE, Le Marchand L, Berg CD, Chanock SJ, Figueroa J, Hoover RN, Lambrechts D, Neven P, Wildiers H, van Limbergen E, Schmidt MK, Broeks A, Verhoef S, Cornelissen S, Couch FJ, Olson JE, Hallberg E, Vachon C, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Adank MA, van der Lijdt RB, Li J, Liu J, Humphreys K, Kang D, Choi JY, Park SK, Yoo KY, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Tajima K, Guenel P, Truong T, Mulot C, Sanchez M, Burwinkel B, Marme F, Surowy H, Sohn C, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Zamora MP, Perez JJ, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Cox A, Cross SS, Reed MW, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, kConFab Investigators, AOCS Group, Lindblom A, Margolin S, Teo SH, Yip CH, Taib NA, Tan GH, Hooning MJ, Hollestelle A, Martens JW, Collee JM, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Hopper JL, Southey MC, Tsimiklis H, Apicella C, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Hou MF, Kristensen VN, Nord S, Alnaes GI, NBCS, Giles GG, Milne RL, McLean C, Canzian F, Trichopoulos D, Peeters P, Lund E, Sund M, Khaw KT, Gunter MJ, Palli D, Mortensen LM, Dossus L, Huerta JM, Meindl A, Schmutzler RK, Sutter C, Yang R, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Hartman M, Miao H, Chia KS, Chan CW, Fasching PA, Hein A, Beckmann MW, Haeberle L, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Ashworth A, Orr N, Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Brinton L, Garcia-Closas M, Zheng W, Halverson SL, Shrubsole M, Long J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Brauch H, Hamann U, Bruning T, GENICA Network, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Bernard L, Bogdanova NV, Dörk T, Mannerman A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Huzarski T, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Slager S, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukakos D, Kabisch M, Torres D, Neuhausen SL, Anton-Culver H, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Healey CS, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Simard J, Pharoah PP, Kraft P, Dunning AM, Chenevix-Trench G, Hall P, Easton DF. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet* 2015;47(4):373-380

Nilsson C, Lundgren I, Smith V, Vehviläinen-Julkunen K, Nicoletti J, Devane D, Bernloehr A, van Limbeek E, Lalor J, Begley C. Women-centred interventions to increase vaginal birth after caesarean section (VBAC): A systematic review. *Midwifery* 2015;31(7):657-663

O'Mara TA, Glubb DM, Painter JN, Cheng T, Dennis J, Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECS), Attia J, Holliday EG, McEvoy M, Scott RJ, Ashton K, Proietto T, Otton G, Shah M, Ahmed S, Healey CS, Gorman M, Martin L, National Study of Endometrial Cancer Genetics Group (NSECG), Hodgson S, Fasching PA, Hein A, Beckmann MW, Ekici AB, Hall P, Czene K, Darabi H, Li J, Dürst M, Runnebaum I, Hillemanns P, Dörk T, Lambrechts D, Depreuw J, Annibali D, Amant F, Zhao H, Goode EL, Dowdy SC, Fridley BL, Winham SJ, Salvesen HB, Njolstad TS, Trovik J, Werner HM, Tham E, Liu T, Mints M, RENDOCAS, Bolla MK, Michailidou K, Tyrer JP, Wang Q, Hopper JL, AOCs Group, Peto J, Swerdlow AJ, Burwinkel B, Brenner H, Meindl A, Brauch H, Lindblom A, Chang-Claude J, Couch FJ, Giles GG, Kristensen VN, Cox A, Pharoah PD, Dunning AM, Tomlinson I, Easton DF, Thompson DJ, Spurdle AB. Comprehensive genetic assessment of the ESR1 locus identifies a risk region for endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(5):851-861

Orr N, Dudbridge F, Dryden N, Maguire S, Novo D, Perrakis E, Johnson N, Ghousaini M, Hopper JL, Southey MC, Apicella C, Stone J, Schmidt MK, Broeks A, Van't Veer LJ, Hogervorst FB, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Gibson L, Aitken Z, Warren H, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Guenel P, Truong T, Cordina-Duverger E, Sanchez M, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Benitez J, Zamora MP, Arias Perez JJ, Menendez P, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Hamann U, Brauch H, Justenhoven C, Bruning T, Ko YD, Nevanlinna H, Aittomaki K, Blomqvist C, Khan S, Bogdanova N, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Mannerman A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Chenevix-Trench G, Beesley J, Lambrechts D, Moisse M, Floris G, Beuselinck B, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Radice P, Peterlongo P, Peissel B, Pensotti V, Couch FJ, Olson JE, Slettedahl S, 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, Kristensen V, Alnaes GG, Nord S, Borresen-Dale AL, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andriulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve CM, Van Asperen CJ, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Klevebring D, Hooning MJ, Hollestelle A, van Deurzen CH, Kriege M, Hall P, Li J, Liu J, Humphreys K, Cox A, Cross SS, Reed MW, Pharoah PD, Dunning AM, Shah M, Perkins BJ, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durka K, Ashworth A, Swerdlow A, Jones M, Schoemaker MJ, Meindl A, Schmutzler RK, Olsowd C, Slager S, Toland AE, Yannoukakos D, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Ishiguro J, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Teo SH, Yip CH, Kang P, Ikram MK, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Kang D, Choi JY, Park SK, Noh DY, Hartman M, Miao H, Lim WY, Lee SC, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Wu PE,

Hou MF, Yu JC, Shen CY, Blot W, Cai Q, Signorello LB, Luccarini C, Bayes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Hunter DJ, Lindstrom S, Dennis J, Michailidou K, Bolla MK, Easton DF, Dos Santos Silva I, Fletcher O, Peto J, GENICA Network, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group. Fine-mapping identifies two additional breast cancer susceptibility loci at 9q31.2. *Hum Mol Genet* 2015;24(10):2966-2984

Otte A, Rauprich F, von der Ohe J, Yang Y, Kommos F, Feuerhake F, Hillemanns P, Hass R. c-Met inhibitors attenuate tumor growth of small cell hypercalcemic ovarian carcinoma (SCCOHT) populations. *Oncotarget* 2015;6(31):31640-31658

Ovarian Cancer Association Consortium Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Modifiers of BRCA1 and BRCA2, Hollestelle A, van der Baan FH, Berchuck A, Johnatty SE, Aben KK, Agnarsson BA, Aittomaki K, Alducci E, Andriulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Antoniou AC, Apicella C, Arndt V, Arnold N, Arun BK, Arver B, Ashworth A, Australian Ovarian Cancer Study Group, Baglietto L, Balleine R, Bandera EV, Barrowdale D, Bean YT, Beckmann L, Beckmann MW, Benitez J, Berger A, Berger R, Beuselinck B, Bisogna M, Borge L, Blomqvist C, Bogdanova NV, Bojesen A, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Brand JS, Brauch H, Breast Cancer Family Register, Brenner H, Brinton L, Brooks-Wilson A, Bruinsma F, Brunet J, Bruning T, Budzylowska A, Bunker CH, Burwinkel B, Butzow R, Buys SS, Caligo MA, Campbell I, Carter J, Chang-Claude J, Chanock SJ, Claes KB, Collee JM, Cook LS, Couch FJ, Cox A, Cramer D, Cross SS, Cunningham JM, Cybulski C, Czene K, Damiola F, Dansonka-Mieszkowska A, Darabi H, de la Hoya M, deFazio A, Dennis J, Devilee P, Dicks EM, Diez O, Doherty JA, Domchek SM, Dorfling CM, Dörk T, Silva ID, du Bois A, Dumont M, Dunning AM, Duran M, Easton DF, Eccles D, Edwards RP, Ehrencrona H, Ejlertsen B, Ekici AB, Ellis SD, EMBRACE, Engel C, Eriksson M, Fasching PA, Feliubadalo L, Figueroa J, Flesch-Janys D, Fletcher O, Fontaine A, Fortuzzi S, Fostira F, Fridley BL, Friebel T, Friedman E, Friel G, Frost D, Garber J, Garcia-Closas M, Gayther SA, GEMO Study Collaborators, GENICA Network, Gentry-Maharaj A, Gerdes AM, Giles GG, Glasspool R, Glendon G, Godwin AK, Goodman MT, Gore M, Greene MH, Grip M, Gronwald J, Gschwanter Kaulich D, Guenel P, Guzman SR, Haeberle L, Haiman CA, Hall P, Halverson SL, Hamann U, Hansen TV, Harter P, Hartikainen JM, Healey S, HEBON, Hein A, Heitz F, Henderson BE, Herzog J, T Hildebrandt MA, Hogdall CK, Hogdall E, Hogervorst FB, Hopper JL, Humphreys K, Huzarski T, Imyanitov EN, Isaacs C, Jakubowska A, Janavicius R, Jaworska K, Jensen A, Jensen UB, Johnson N, Jukkola-Vuorinen A, Kabisch M, Karlan BY, Kataja V, Kauff N, KConFab Investigators, Kelemen LE, Kerin MJ, Kiemeny LA, Kjaer SK, Knight JA, Knol-Bout JP, Konstantopoulou I, Kosma VM, Krakstad C, Kristensen V, Kuchenbaecker KB, Kupryjanczyk J, Laitman Y, Lambrechts D, Lambrechts S, Larson MC, Lasa A, Laurent-Puig P, Lazaro C, Le ND, Le Marchand L, Leminen A, Lester J, Levine DA, Li J, Liang D, Lindblom A, Lindor N, Lissowska J, Long J, Lu KH, Lubinski J, Lundvall L, Lurie G, Mai PL, Mannerman A, Margolin S, Mariette F, Marme F, Martens JW, Massuger LF, Maugard C, Mazoyer S, McGuffog L, McGuire V, McLean C, McNeish I, Meindl A, Menegaux F, Menendez P, Menkiszak J, Menon U, Mensenkamp AR, Miller N, Milne RL,



Modugno F, Montagna M, Moysich KB, Muller H, Mulligan AM, Muranen TA, Narod SA, Nathanson KL, Ness RB, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Nielsen FC, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Nussbaum RL, Odunsi K, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olson JE, Olson SH, Oosterwijk JC, Orlow I, Orr N, Orsulic S, Osorio A, Ottini L, Paul J, Pearce CL, Pedersen IS, Peissel B, Pejovic T, Pelttari LM, Perkins J, Permeth-Wey J, Peterlongo P, Peto J, Phelan CM, Phillips KA, Piedmonte M, Pike MC, Platte R, Plisiecka-Halasa J, Poole EM, Poppe B, Pylkas K, Radice P, Ramus SJ, Rebbeck TR, Reed MW, Rennert G, Risch JA, Robson M, Rodriguez GC, Romero A, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum I, Salani R, Salvesen HB, Sawyer EJ, Schildkraut JM, Schmidt MK, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Schoemaker MJ, Schrauder MG, Schumacher F, Schwaab I, Scuvera G, Sellers TA, Severi G, Seynaeve CM, Shah M, Shrubsole M, Siddiqui N, Sieh W, Simard J, Singer CF, Sinilnikova OM, Smeets D, Sohn C, Soller M, Song H, Soucy P, Southey MC, Stegmaier C, Stoppa-Lyonnet D, Sucheston L, SWE-BCRA, Swerdlow A, Tangen IL, Tea MK, Teixeira MR, Terry KL, Terry MB, Thomassen M, Thompson PJ, Tihomirova L, Tischkowitz M, Toland AE, Tollenaar RA, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Tsimiklis H, Tung N, Tworoger SS, Tyrer JP, Vachon CM, Van 't Veer LJ, van Altena AM, Van Asperen CJ, van den Berg D, van den Ouweland AM, van Doorn HC, Van Nieuwenhuysen E, van Rensburg EJ, Vergote I, Verhoef S, Vierkant RA, Vijai J, Viteonis AF, von Wachenfeldt A, Walsh C, Wang Q, Wang-Gohrke S, Wappenschmidt B, Weischer M, Weitzel JN, Weltens C, Wentzensen N, Whittemore AS, Wilkens LR, Winqvist R, Wu AH, Wu X, Yang HP, Zaffaroni D, Pilar Zamora M, Zheng W, Ziogas A, Chenevix-Trench G, Pharoah PD, Rookus MA, Hoening MJ, Goode EL. No clinical utility of KRAS variant rs61764370 for ovarian or breast cancer. *Gynecol Oncol* 2015;DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.034

Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Park-Simon TW, Rustin G, Joly F, Mirza MR, Plante M, Quinn M, Poveda A, Jayson GC, Stark D, Swart AM, Farrelly L, Kaplan R, Parmar MK, Perren TJ, ICON7 trial investigators. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):928-936

Pharoah PD, Song H, Dicks E, Intermaggio MP, Harrington P, Baynes C, Alsop K, Australian Ovarian Cancer Study Group, Bogdanova N, Cicek MS, Cunningham JM, Fridley BL, Gentry-Maharaj A, Hillemanns P, Lele S, Lester J, McGuire V, Moysich KB, Poblete S, Sieh W, Sucheston-Campbell L, Widschwendter M, Ovarian Cancer Association Consortium, Whittemore AS, Dörk T, Menon U, Odunsi K, Goode EL, Karlan BY, Bowtell DD, Gayther SA, Ramus SJ. PPM1D Mosaic Truncating Variants in Ovarian Cancer Cases May Be Treatment-Related Somatic Mutations. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(3):DOI: 10.1093/jnci/djv347

Rahman A, Meyer K, Oehler-Rahman K, Schwarz C, Vaske B, Günay H. Wahrnehmung von zahnmedizinischen Frühpräventionskonzepten - Welche Rolle kann die Hebamme übernehmen? Eine empirische Studie. *DZZ* 2016;71(1):51-58

Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio

MP, Fraser L, Gentry-Maharaj A, Hayward J, Philpott S, Anderson C, Edlund CK, Conti D, Harrington P, Barrowdale D, Bowtell DD, Alsop K, Mitchell G, AOCs Study Group, Cicek MS, Cunningham JM, Fridley BL, Alsop J, Jimenez-Linan M, Poblete S, Lele S, Sucheston-Campbell L, Moysich KB, Sieh W, McGuire V, Lester J, Bogdanova N, Dörk T, Hillemanns P, Ovarian Cancer Association Consortium, Odunsi K, Whittemore AS, Karlan BY, Dörk T, Goode EL, Menon U, Jacobs IJ, Antoniou AC, Pharoah PD, Gayther SA. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(11):10.1093/jnci/djv214. Print 2015 Nov

Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Behre U, Schulze K, Hillemanns P, Suryakiran P, Thomas F, Struyf F. Sustained Immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Administered as a Two-Dose Schedule in Adolescent Girls: Five-Year Clinical Data and Modelling Predictions from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(1):20-29

Salmoukas C, Kundu S, Soergel P, Hillemanns P, von Kaisenberg C, Staboulidou I. Background Knowledge and Attitude of Pregnant Women towards Ultrasound Screening at 20-23 Weeks Gestation. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2016;220(1):16-20

Schmidt G, Stoll K, Jäger B, Gross MM. Deutsche Version des Childbirth Self-Efficacy Inventory und dessen Kurzform - ein Fragebogen zur Selbstwirksamkeit. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2016;220(1):28-34

Schwarz C, Schäfers R, Loytved C, Heusser P, Abou-Dakn M, König T, Berger B. Temporal trends in fetal mortality at and beyond term and induction of labor in Germany 2005-2012: data from German routine perinatal monitoring. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293(2):335-343

Schwarz C, Weiss E, Loytved C, Schäfers R, König T, Heusser P, Berger B. Fetale Mortalität bei Einlingen ab Termin - eine Analyse bundesdeutscher Perinataldaten 2004-2013. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015;219(2):81-85

Soergel P, Hillemanns P, Von Kaisenberg C. Haftpflicht: Zwei-Klassen-Haftung in der Geburtshilfe. *Dtsch Arztebl Inter* 2015;112(13):

Soergel P, Schöffski O, Hillemanns P, Hille-Betz U, Kundu S. Increasing Liability Premiums in Obstetrics - Analysis, Effects and Options. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(4):367-376

Staboulidou I, Bock N, Günter HH, Steinborn A, Gebauer G, Scharf A. Analyse des Nackentransparenz (NT)-Screeningkonzepts an der Frauenklinik der MHH: Eine prospektive Follow-up-Studie. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2015;219(3):147

Thompson DJ, O'Mara TA, Glubb DM, Painter JN, Cheng T, Folkard E, Doody D, Dennis J, Webb PM, Gorman M, Martin L, Hodgson S, Michailidou K, Tyrer JP, Maranian MJ, Hall P, Czene K, Darabi H, Li J, Fasching PA, Hein A, Beckmann MW, Eklund AB, Dörk T, Hillemanns P, Durst M, Runnebaum I, Zhao H, Depreeuw J, Schrauwen S, Amant F, Goode EL, Fridley BL, Dowdy SC, Winham SJ, Salvesen HB, Trovik J, Njolstad TS, Werner HM, Ashton K, Proietto T, Otton G, Carvajal-Carmona L, Tham E, Liu T, Mints M, Scott RJ, McEvoy M, Attia J, Holliday EG, Montgomery GW, Martin NG, Nyholt DR, Henders AK,

Hopper JL, Traficante N, Ruebner M, Swerdlow AJ, Burwinkel B, Brenner H, Meindl A, Brauch H, Lindblom A, Lambrechts D, Chang-Claude J, Couch F, Giles G, Kristensen VN, Cox A, Bolla MK, Wang Q, Bojesen SE, Shah M, Luben R, Khaw KT, Pharoah PD, Dunning AM, Tomlinson I, Dowsett M, Easton DF, Spurdle AB. CYP19A1 fine-mapping and Mendelian randomisation: estradiol is causal for endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(2):77-91

Trillsch F, Mahner S, Vettorazzi E, Woelber L, Reuss A, Baumann K, Keyver-Paik MD, Canzler U, Wollschlaeger K, Forner D, Pfisterer J, Schroeder W, Muenstedt K, Richter B, Fotopoulou C, Schmalfeldt B, Burges A, Ewald-Riegler N, de Gregorio N, Hilpert F, Fehm T, Meier W, Hillemanns P, Hanker L, Hasenburg A, Strauss HG, Hellriegel M, Wimberger P, Kommoss S, Kommoss F, Hauptmann S, du Bois A. Surgical staging and prognosis in serous borderline ovarian tumours (BOT): A subanalysis of the AGO ROBOT study. *Br J Cancer* 2015;112(4):660-666

van der Burg JW, Allred EN, Kuban K, O'Shea TM, Dammann O, Leviton A. Maternal obesity and development of the preterm newborn at 2 years. *Acta Paediatr* 2015;104(9):900-903

van der Burg JW, Sen S, Chomitz VR, Seidell JC, Leviton A, Dammann O. The role of systemic inflammation linking maternal body mass index to neurodevelopment in children. *Pediatr Res* 2016;79(1-1):3-12

Verdoordt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS, Sniijders PJ, Arbyn M. Reaching women who do not participate in the regular cervical cancer screening programme by offering self-sampling kits: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2015;51(16):2375-2385

von Kaisenberg CS, Soergel P, Jonat W. Risikokommunikation in der Geburtshilfe am Beispiel der elektiven Sectio. *Gynäkologe* 2015;48(8):593-598

Waschk DE, Tewes AC, Römer T, Hücke J, Kapczuk K, Schippert C, Hillemanns P, Wieacker P, Ledig S. Mutations in WNT9B are associated with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Clin Genet* 2015;DOI: 10.1111/cge.12701

Yang Y, Bucan V, Baehre H, von der Ohe J, Otte A, Hass R. Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes. *Int J Oncol* 2015;47(1):244-252

Zhang B, Shu XO, Delahanty RJ, Zeng C, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Wen W, Long J, Li C, Dunning AM, Chang-Claude J, Shah M, Perkins BJ, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Lambrechts D, Neven P, Wildiers H, Floris G, Schmidt MK, Rookus MA, van den Hurk K, de Kort WL, Couch FJ, Olson JE, Hallberg E, Vachon C, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Fletcher O, Johnson N, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Li J, Humphreys K, Brand J, Guenel P, Truong T, Cordina-Duverger E, Menegaux F, Burwinkel B, Marme F, Yang R, Surowy H, Benitez J, Zamora MP, Perez JL, Cox A, Cross SS, Reed MW, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Chenevix-Trench G, kConFab

Investigators Australian Ovarian Study Group, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Marchand LL, Lindblom A, Margolin S, Hooning MJ, Martens JW, Tilanus-Linthorst MM, Collee JM, Hopper JL, Southey MC, Tsimiklis H, Apicella C, Slager S, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukakos D, Giles GG, Milne RL, McLean C, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Swerdlow AJ, Ashworth A, Orr N, Jones M, Figueroa J, Garcia-Closas M, Brinton L, Lissowska J, Dumont M, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Brauch H, Bruning T, Ko YD, Peterlongo P, Manoukian S, Bonanni B, Radice P, Bogdanova N, Antonenkova N, Dörk T, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Devilee P, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Hamann U, Torres D, Schmutzler RK, Neuhausen SL, Anton-Culver H, Kristensen VN, Grenaker Alnaes GI, DRIVE Project, Pierce BL, Kraft P, Peters U, Lindstrom S, Seminara D, Burgess S, Ahsan H, Whittemore AS, John EM, Gammon MD, Malone KE, Tessler DC, Vincent D, Bacot F, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Pharoah PD, Simard J, Hall P, Hunter DJ, Easton DF, Zheng W. Height and Breast Cancer Risk: Evidence From Prospective Studies and Mendelian Randomization. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(11):DOI: 10.1093/jnci/djv219

### Übersichtsarbeiten

Cuschieri K, Bhatia R, Cruickshank M, Hillemanns P, Arbyn M. HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure). *J Clin Virol* 2015;DOI: 10.1016/j.jcv.2015.10.008

Hilfiker-Kleiner D, Westhoff-Bleck M, Gunter HH, von Kaisenberg CS, Bohnhorst B, Hoeltje M, Kuehn C. A management algorithm for acute heart failure in pregnancy. The Hannover experience. *Eur Heart J* 2015;36(13):769-770

Holthausen-Markou Sophia, Schippert Cordula. Unerfüllter Kinderwunsch aus gynäkologisch-psychosomatischer Perspektive. *PSYCH up2date* 2015;9(5):305-320

### Buchbeiträge, Monografien

Cornberg M, Hardtke S, Port K, Manns MP, Wedemeyer H. Standard therapy of hepatitis C virus infection. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H [Hrsg.]: *Hepatology: A clinical textbook*. 6. Ed. Düsseldorf: Flying Publ., 2015. S. 202-237

### Abstracts

2015 wurden 18 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Wojcinski, Sebastian (PD Dr. med.): Optimierung der Mammasonografie durch differenzierten Einsatz alter und neuer Technologien.

### Promotionen

Brodowski, Lars (Dr. med.): Untersuchungen zum Effekt von Vitamin D auf endotheliale Vorläuferzellen unter präeklampsischen Bedingungen.

Gudehus, Sina (Dr. med.): Untersuchungen zum alternativen Spleissen ausgewählter prä-mRNAs in humanen Brustdrüsenepi-

thelzellen unter dem Einfluss ionisierender Strahlen.

Rauprich, Finn David (Dr. med.): Charakterisierung von Subpopulationen eines kleinzelligen Ovarialkarzinoms vom hyperkalzämischen Typ.

### Master

Bonzon, Magali (M.Sc.): Modes of birth for a pregnancy following a previous caesarean section- survey of factors associated with women - preferences in western Switzerland.

Gehling, Hanna (M.Sc.): Care-seeking behaviour for newborns in rural Zambia.

Hoekstra, Eleana (M.Sc.): Full versus partial scope of practice and integrated midwifery care in Ontario, CA.

Swift, Emma (M.Sc.): A cross-sectional survey of childbirth fear and intervention preferences in the Icelandic student population.

Zinsser, Laura (M.Sc.): Die Einstellung von Hebammen zur Förderung der normalen Geburt.

Zondag, Dirkje Cornelia (M.Sc.): A secondary data longitudinal analysis of effects of different types of analgesia on duration and mode of birth: The DurAn-study.

### Stipendien

von Versen-Höyneck, Frauke (Prof. Dr. med.): Heisenberg-Stipendium der DFG.

Yang, Yuanyuan (M.D.): Post-Doc Stipendium des CSC/DAAD.

Hayrapetyan, Asthghik (M.D.): Forschungsstipendium des DAAD.

Xie, Xiaoxi (cand. med.): Travel Grant der European Society for Medical Oncology (ESMO).

Otte, Anna (Dipl. Biochem.): Travel Grant der Signal Transduction Society (STS).

Catharina Melzer (M.Sc. Biochemie): Travel Grant der Signal Transduction Society (STS).

### Wissenschaftspreise

Schippert, Cordula (OÄ PD Dr. med.): Lehrpreis für das 4. Studienjahr.

Otte, Anna (Dipl. Biochem.): Posterpreis der Signal Transduction Society (STS).

Müller, Katharina (cand. med.): Vortragspreis „Leuchfeuer des Nordens“ der Norddeutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dammann, Olaf (Prof. Dr. med.): Grant review for National Institutes of Health (USA), Journal review for Journal of Pediatrics, Neonatology, Early Human Development, Perspectives in Biology and Medicine. Chief Editor of Pediatric Research.

Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.): Grant Reviewer für das Polish National Science Center und das Netherlands Cancer Institute; Peer Reviewer für die Fachzeitschriften Cancer Letters, Clinical Genetics, Hereditary Cancer in Clinical Practice, International Journal of Radiation Oncology, Biology & Physics, Journal of Translational Medicine, PLoS Genetics, Scientific Reports, The Breast; 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. (Prof. Dr. phil.), Hebamme: 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). Mitherausgeber des Hebammen-Literatur-Dienstes (HeLiDi). Associate editor BMC Pregnancy and Childbirth. Editorial board International Journal of Childbirth. Mitglied im Fortbildungsbeirat Fachzeitschrift „Die Hebamme“. Reviewer für die Fachzeitschriften Archives in Gynecology and Obstetrics, BMC Pregnancy and Childbirth, HebammenForum, International Journal of Childbirth.

Hass, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board Member der 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 diverse nationale und internationale Fachzeitschriften.

von Kaisenberg, Constantin (Univ.-Prof. Dr. med.): Editorial Board Member der internationalen Zeitschriften Archives of Gynecology and Obstetrics, ISRN Obstetrics and Gynecology, International Journal of Reproductive Medicine, Open Journal of Obstetrics and Gynecology OJOG, Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, Heliyon. Gutachter zahlreicher internationaler Zeitschriften. Vorstandsvorsitzender der Günter und Annemarie Haackert-Stiftung zur Förderung der Pränatalen Medizin. Visiting Professorship: Instytut 'Centrum Zdrowia Matki Polki' w Lodzi (Polish Mother's Memorial Institute in Łódź, Poland).

von Versen-Höyneck, Frauke (Prof. Dr. med.): Editorial Board Member „International Journal of Gynecology & Clinical Practices“, Gutachter für Deutsche Forschungsgemeinschaft, Stiftung Pathobiochemie, Österreichische Nationalbank, Peer Reviewer für PLOS One, BMC Pregnancy and Childbirth, BMC Research Notes, Archives of Gynecology and Obstetrics, American Journal of Reproductive Immunology, Annals of Medicine, Cell and Tissue Banking, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Hypertension in

Pregnancy, International Journal of Fertility and Sterility, Journal of Investigative Medicine, Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Nutrients, Stem Cell and Development

## 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

Am Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie wurde 2015 mit freundlicher Unterstützung der Horst-Görtz-Stiftung eine W2-Professur für „Somatosensorische und Vegetative Therapieforschung“ eingerichtet. Ein wesentlicher wissenschaftlicher Schwerpunkt des neu berufenen Prof. Dr. Florian Beißner wird im Kapitel „Projektvorstellung“ präsentiert.

Weitere relevante Forschungsprojekte werden von der Leiterin der Experimentellen Neuroradiologie, Frau Prof. Dr. Dr. X.Q. Ding, betreut. Forschungsschwerpunkte der AG sind die Etablierung neuer quantitativer MR-Bildgebungsverfahren (qMRI) und die MR-Spektroskopie. So wird u. a. der zerebrale Energie-Stoffwechsel mittels 31P-MR-Spektroskopie erfasst und insbesondere für die Verlaufsbeurteilung von neurodegenerativen Veränderungen ausgewertet (Projekt IFB-Tx-II). Zudem hat Frau Prof. Ding mit internationaler Unterstützung (Prof. Maudsley, University of Miami, USA) ein weltweit neues Ganzhirn-1H-Spektroskopie-Verfahren (wbMRSI) mit Echozeiten unter 20ms an der MHH etabliert und weiter evaluiert; der Stoffwechsel des gesamten Hirnparenchyms - insbesondere auch exzitatorische Neurotransmitter (Glx) und Entzündungsmarker wie Myo-Inositol - kann mittlerweile innerhalb kurzer Zeit gemessen werden (Projekt FASTBRAIN). Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der Erfassung mikrostruktureller und metabolischer Veränderungen des alternden menschlichen Gehirns durch die kombinierte Anwendung von qMRI und wbMRSI. Die ersten Ergebnisse wurden bereits publiziert (Eylers et al. AJNR 2015). Dieses Projekt wird von der DFG gefördert.

Frau PD Dr. A. Giesemann setzt lokal hochauflösende 3T-MR-Techniken zur Darstellung der Hörnerven und des Innenohres ein, um z. B. typische Muster verschiedener Fehlbildungen zu identifizieren. In Kooperation mit der HNO-Klinik werden die bildgebenden Befunde mit dem Outcome u. a. nach Cochlear Implant korreliert. Für ihre wissenschaftlichen Leistungen hat Frau PD Giesemann 2015 den Kurt Decker-Preis der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie, den wichtigsten Wissenschaftspreis unserer Fachgesellschaft, erhalten. Zudem konnte sie auf der Grundlage ihrer zahlreichen Publikationen zu diesem Thema ihre Habilitation erfolgreich abschließen.

Herr Dr. P. Raab analysiert mittels Erfassung der sog. Diffusions-Kurtosis mikrostrukturelle Veränderungen. Auf diese Weise kann z. B. geprüft werden, ob bei Schlaganfällen mittels Standard-MR-Verfahren nicht erkennbare Schädigungen durch Berechnung der Diffusions-Kurtosis nachgewiesen und eventuell prognostische Rückschlüsse bezüglich der Reversibilität der Schädigung gewonnen werden können. Mit dieser Methode wurden in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie und der Klinik für Augenheilkunde MS-Patienten und gesunde Probanden untersucht, um einen Zusammenhang zwischen mikrostrukturellen Gewebeeränderungen durch die Erkrankung und den Beeinträchtigungen der Patienten herzustellen. Im Rahmen des IFB-Tx (BMBF) werden mikrostrukturelle und metabolische Hirnveränderungen bei Patienten mit Lebererkrankungen gemessen. Ein weiterer Schwerpunkt von ihm ist die Detektion von Eisenablagerungen mit quantitativen susceptibilitätsgewichteten MR-Sequenzen (QSM, internationale Zusammenarbeit mit Dr. Lu, Cornell University, USA) im Rahmen u. a. der Charakterisierung von neurodegenerativen Erkrankungen. Diese Methode wird auch dazu genutzt, die Auswirkungen der Eisenablagerungen auf quantitative Diffusions-Untersuchungen (Diffusions-Kurtosis) zu analysieren.

Ein durch die hochschulinterne Leistungsförderung (HiLF) unterstütztes Projekt zur Erfassung der Nervenregeneration in vivo wird von Frau Dr. E. Bültmann in Kooperation mit Frau Prof. Radtke von der PHW unter Einsatz des

präklinischen 7T MR-Scannern realisiert. Weitere Forschungsprojekte von Frau Dr. Bültmann erfassen mikrostrukturelle und metabolische Veränderungen während der Hirnreifung.

Ein wichtiges und mittlerweile etabliertes MR-Verfahren für die klinisch orientierte neuro-wissenschaftliche Forschung ist die funktionelle MR-Bildgebung (fMRT). Frau Dr. D. Wittfoth-Schardt untersucht damit z. B. Funktionseinschränkungen bei zerebralen Erkrankungen oder erfasst den Einfluss des Hormons Oxytocin auf die Gehirnfunktion junger Väter. Auch die Aktivitäten des auditiven zerebralen Netzwerkes bei Patienten mit Hörverlust vor Cochlear Implant werden mittels der sog. resting state fMRT untersucht.

Herr Dr. D. Meila prüft mit einem aufwendig konstruierten Plexiglasmodell den Erfolg unterschiedlicher transvenöser und transarterieller Embolisierungstechniken bei einer schwerwiegenden und unbehandelt häufig lebensbedrohlichen arteriovenösen Malformation des Kindesalters, der Vena Galeni Malformation.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Maskierte Independent Component Analyse (mICA) - Ein vielseitiges Werkzeug für die funktionelle Bildgebung**

Die Independent Component Analyse, kurz ICA, ist ein statistisches Verfahren, welches in der funktionellen Bildgebung vor allem zur Rekonstruktion von Quellen in EEG, MEG oder funktionellen MRT-Zeitreihen verwendet wird. So lassen sich beispielsweise aus fMRT-Daten reproduzierbare Netzwerke von Hirnregionen mit ähnlichem Aktivitätsverlauf isolieren. Ein Teil von Ihnen entspricht den sog. Konnektivitäts- oder Resting-State-Netzwerken, von denen einige bekannten funktionellen Systemen, wie dem visuellen, dem sensorimotorischen, oder dem Salienz-System zugeordnet werden können. Daher stellt die ICA neben Seed-Voxel-Ansätzen das Standardverfahren des noch jungen Gebiets der Konnektomik dar.

Für gewöhnlich wird bei der ICA das gesamte Gehirn in die Analyse einbezogen, da man vor allem an langreichweitiger Konnektivität interessiert ist. Dies hat jedoch den Nachteil, dass kleinere, räumlich begrenzte Konnektivitäts-Netzwerke häufig unentdeckt bleiben. Eine Alternative bietet hier die sog. maskierte ICA (mICA), bei der der Analysebereich durch eine anatomische Maske auf eine gewünschte Hirnregion eingegrenzt wird. 2014 konnten wir mit dieser Methode erstmals Resting-State-Netzwerke im menschlichen Hirnstamm nachweisen (Beissner et al., 2014. Neuroimage 86:91-8). Im vergangenen Jahr gelang uns dann - ebenfalls durch Verwendung von mICA - der Nachweis, dass der menschliche Hippocampus sich allein auf Basis seiner Konnektivität in funktionelle Unterregionen segmentieren lässt, welche den aus dem Tierexperiment bekannten Regionen weitgehend analog und darüber hinaus hochgradig reproduzierbar sind (Blessing et al. 2016). In derselben Arbeit konnten wir erstmals am Menschen zeigen, wie der vordere Hippocampus, der insbesondere bei emotionalen Vorgängen und Stress eine wichtige Rolle spielt, mit einzelnen Kernen im Hypothalamus kommuniziert. Letzterer ist aufgrund seiner geringen Größe ein für die fMRT sehr schwer zugänglicher Bereich.

Parallel zu unseren eigenen Anwendungen haben kürzlich auch andere Gruppen die Methode der maskierten ICA verwendet, wenn auch unter anderem Namen und in anderen Hirnbereichen. Allerdings weisen die meisten dieser Studien methodische Unterschiede auf, welche die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse einschränken.

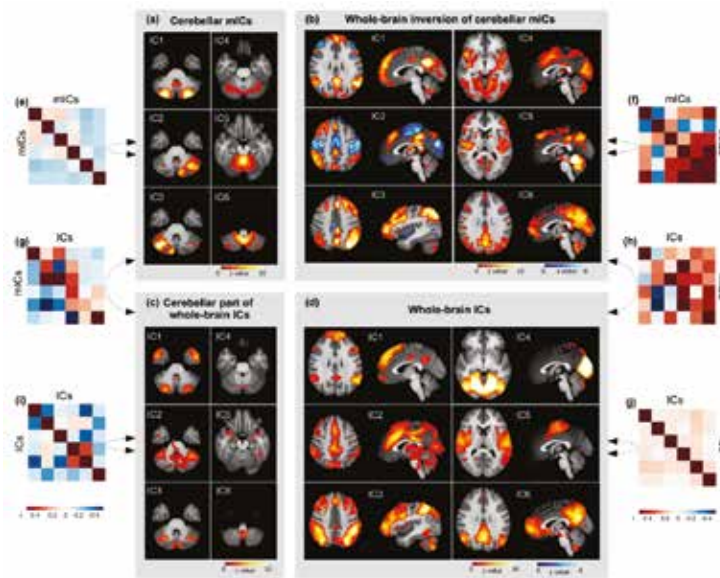
Da bisher kein standardisiertes Software-Paket zur Durchführung von maskierten ICAs existierte und die praktische Umsetzung derselben mit verfügbarer Software einen erheblichen Programmieraufwand bedeutet, entschieden wir uns, eine eigene Toolbox zu entwickeln, welche auf der meistverwendeten Software FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) basiert. Eine erste stabile Version wurde im vergangenen Jahr fertig gestellt und der wissenschaftlichen Gemeinde kostenlos zur Verfügung gestellt (<http://www.nitrc.org/projects/mica/>).

Die aktuelle Version der mICA-Toolbox bietet eine automatische und standardisierte Erstellung von Masken auf Basis verschiedener anatomischer Atlanten an. Zentrale Vorverarbeitungsschritte, wie räumliches Smoothing und Resam-

plung werden automatisiert vorgenommen. Das eigentliche ICA-Modul ermöglicht die Analyse von Einzelprobanden sowie von Probanden-Gruppen. Eine wichtige Neuerung gegenüber dem ICA-Modul der Software FSL besteht in der Schätzung der Dimensionalität (d.h. der Anzahl der Quellen), welche wir nicht mehr auf informations-theoretischen Modellen sondern auf einer Maximierung der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse basieren. Der Grund hierfür ist, dass die Standardmethode für Analysen des gesamten Gehirns optimiert wurde und bei kleineren Regionen häufig unbrauchbare Werte liefert. Als weitere Funktionalität lassen sich mit der Toolbox die globalen Konnektivitätsmuster der in der mICA gefundenen (lokalen) Netzwerke mittels Rückprojektion berechnen.

Unter Verwendung der neuen Toolbox gelang uns im vergangenen Jahr der wichtige Nachweis, dass die mittels mICA gewonnenen lokalen Konnektivitäts-Netzwerke nicht bloß räumliche Ausschnitte der ohnehin bekannten Netzwerken des gesamten Gehirns sind. Hierzu berechneten wir am Beispiel des Kleinhirns zunächst dessen lokale Netzwerke mittels mICA und daraus durch Rückprojektion die assoziierten globalen Konnektivitäts-Muster. Diese verglichen wir mit den mittels Standard-ICA des gesamten Gehirns gewonnenen Netzwerken. Dabei zeigten sich Ähnlichkeiten aber auch deutliche Unterschiede. Beispielsweise kam es bei der vom Kleinhirn ausgehenden Berechnung zu einer Aufspaltung des Aufmerksamkeitsnetzwerkes in zwei lateralisierte Komponenten, wohingegen dieses bei der Standard-ICA als ein einzelnes, symmetrisches Netzwerk detektiert wurde. Dies könnte ein erster Hinweis darauf sein, dass der Lateralisierung bei der Aufmerksamkeit auf Ebene des Kleinhirns eine wichtigere Bedeutung zukommt als im Großhirn.

Zusammenfassend ist die maskierte ICA ein sehr vielversprechendes neues Verfahren für die Konnektomik und es steht mit unserer mICA-Toolbox die erste umfassende Software zu ihrer einfachen Berechnung bereit.



**Abb. 1:** Diese Abbildung zeigt am Beispiel des Kleinhirns, dass die mittels maskierter ICA detektierten lokalen Konnektivitäts-Netzwerke mehr sind als Ausschnitte von Netzwerken, die wir von der Standard-ICA des gesamten Gehirns kennen. (a) mICA-Konnektivitäts-Netzwerke des Kleinhirns, (b) die damit assoziierten Großhirn-Netzwerke, berechnet mittels Rückprojektion, (d) durch Standard-ICA gewonnene Konnektivitäts-Netzwerke des gesamten Gehirns, (c) räumlicher Ausschnitt dieser Netzwerke, der deren Kleinhirn-Anteil zeigt. Die Korrelationsmatrizen (e-j) zeigen an, wie hoch die räumliche Ähnlichkeit der einzelnen Netzwerke untereinander ist. Dabei weisen sowohl e als auch j die nach einer ICA zu erwartende Diagonalform auf. Eine solche Form sollte auch vorliegen, wenn es eine eindeutige 1-zu-1-Zuordnung der durch maskierte ICA und Standard-ICA gewonnenen Netzwerke gäbe. Jedoch zeigen die Matrizen g und h deutlich, dass es zwar einige Ähnlichkeiten zwischen den Ergebnissen gibt (vgl. IC1+IC6) jedoch bei weitem keine Übereinstimmung.

■ Projektleitung: Beißner, Florian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Moher Alsady, Tawfik; Förderung: Horst-Görtz-Stiftung

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Erstellung einer Software-Applikation zur Aufnahme quantitativer Schmerz-Zeichnungen mittels Tablet-PC**

■ Projektleitung: Beißner, Florian (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Moher Alsady, Tawfik; Förderung: Horst-Görtz-Stiftung

### **Regeneration von Neuronen - eine in vivo Analyse mittels Hochfeld-MRT (7-Tesla)**

■ Projektleitung: Bültmann, Eva (Dr.med.); Kooperationspartner: Radtke, Christine (Prof. Dr.) PHW, Meier, Martin (Dr.) Tierscanner

### **Untersuchung mikrostruktureller und metabolischer Veränderungen des alternden menschlichen Gehirns mittels kombinierten Einsatzes von qMRI und wbMRSI**

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Maudsley, Andrew (Prof. Dr.) University of Miami, Miller Medical School; Barker, Peter (Prof. Dr.) Johns Hopkins University Medical School; Förderung: DFG

### **Quantitatives MRT und 31P-spektroskopische Untersuchungen chronischer Neurotoxizität von Calcineurininhibitoren nach Lebertransplantation (IFB-Tx II)**

■ Projektleitung: Ding, Xiaoqi (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Maudsley, Andrew (Prof. Dr.) University of Miami, Miller Medical School

### **"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.)

### **Feasibility of process- and Embodiment-focused Psychology (PEP) for Parkinson's Disease: An Investigation with fMRI**

■ Projektleitung: Wittfoth-Schardt, Dina (Dr.); Förderung: Parkinson Fonds

### **Mikrostrukturelle Hirnparenchymveränderungen und Eisenablagerungen bei Multipler Sklerose: Korrelation mit Kognition und Sehstörungen**

■ Projektleitung: Raab, Peter (Dr.); Kooperationspartner: Prof. Stangel, Dr. Pul (Neurologie), Prof. Framme (Augenheilkunde)

### **Langzeitergebnisse beim Liquorunterdruck-Syndrom: Einfluss der diagnostischen Methoden und der Therapieform.**

■ Projektleitung: Donnerstag, Frank (Dr.); Kooperationspartner: Pul, Refik (Dr.), Neurologie

### **Originalpublikationen**

Beissner F, Brünner F, Fink M, Meissner K, Kaptchuk TJ, Napadow V. Placebo-induced somatic sensations: a multi-modal study of three different placebo interventions. PLoS One 2015;10(4):e0124808

Brassel F, Meila D. Evolution of Embolic Agents in Interventional Neuroradiology. Clin Neuroradiol 2015;25 Suppl 2:333-339

Brassel F, Melber K, Schlunz-Hendann M, Meila D. Kissing-Y stenting for endovascular treatment of complex wide necked bifurcation aneurysms using Acandis Acclino stents: results and literature review. J Neurointerv Surg 2015;DOI: 10.1136/neurint-surg-2015-011691

Eylers VV, Maudsley AA, Bronzlik P, Dellani PR, Lanfermann H, Ding XQ. Detection of Normal Aging Effects on Human Brain



Metabolite Concentrations and Microstructure with Whole-Brain MR Spectroscopic Imaging and Quantitative MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;DOI: 10.3174/ajnr.A4557

Hermann EJ, Esmailzadeh M, Ertl P, Polemikos M, Raab P, Krauss JK. Endoscopic intracranial surgery enhanced by electromagnetic-guided neuronavigation in children. *Childs Nerv Syst* 2015;31(8):1327-1333

Hermann EJ, Petrakakis I, Götz F, Lütjens G, Lang J, Nakamura M, Krauss JK. Surgical treatment of distal anterior cerebral artery aneurysms aided by electromagnetic navigation CT angiography. *Neurosurg Rev* 2015;38(3):523-530

Hermann EJ, Petrakakis I, Polemikos M, Raab P, Cinibulak Z, Nakamura M, Krauss JK. Electromagnetic navigation-guided surgery in the semi-sitting position for posterior fossa tumours: a safety and feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157(7):1229-1237

Hong B, Biert F, Raab P, Scheinichen D, Ertl P, Grosshennig A, Nakamura M, Hermann EJ, Lang JM, Lanfermann H, Krauss JK. Normobaric hyperoxia for treatment of pneumocephalus after posterior fossa surgery in the semisitting position: a prospective randomized controlled trial. *PLoS One* 2015;10(5):e0125710

Kim J, Loggia ML, Cahalan CM, Harris RE, Beissner F, Garcia RG, Kim H, Barbieri R, Wasan AD, Edwards RR, Napadow V. The somatosensory link in fibromyalgia: functional connectivity of the primary somatosensory cortex is altered by sustained pain and is associated with clinical/autonomic dysfunction. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(5):1395-1405

Ludwig VU, Nüsser C, Goschke T, Wittfoth-Schardt D, Wiers CE, Erk S, Schott BH, Walter H. Delay discounting without decision-making: medial prefrontal cortex and amygdala activations reflect immediacy processing and correlate with impulsivity and anxious-depressive traits. *Front Behav Neurosci* 2015;9:280

Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(24):e1000

Pflugrad H, Meyer GJ, Dirks M, Raab P, Tryc AB, Goldbecker A, Worthmann H, Wilke F, Boellaard R, Yaqub M, Berding G, Weissenborn K. Cerebral microglia activation in hepatitis C virus infection correlates to cognitive dysfunction. *J Viral Hepat* 2016;DOI: 10.1111/jvh.12496

Pul R, Yildiz O, Morbiducci F, Skripuletz T, Schwenkenbecher P, Stangel M, Götz F, Berding G, Trebst C, Donnerstag F. CSF Levels of Angiopoietin-2 Do Not Differ between Patients with CSF Fluid Leakage Syndrome and Controls. *Dis Markers* 2015;2015:343818

Solyanik O, Hollmann P, Dettmer S, Kaireit T, Schaefer-Prokop C, Wacker F, Vogel-Claussen J, Shin HO. Quantification of Pathologic Air Trapping in Lung Transplant Patients Using CT Density Mapping: Comparison with Other CT Air Trapping Measures. *PLoS One* 2015;10(10):e0139102

Sühs KW, Wegner F, Skripuletz T, Trebst C, Tayeb SB, Raab P, Stangel M. Heterogeneity of clinical features and corresponding antibodies in seven patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Exp Ther Med* 2015;10(4):1283-1292

Vaneckova M, Herman M, Smith MP, Mechl M, Maravilla KR, Weichert J, Spampinato MV, Zizka J, Wippold FJ 2nd, Baima JJ, Babel R, Bültmann E, Huang RY, Buhk JH, Bonafe A, Colosimo C, Lui S, Kirchin MA, Shen N, Pirovano G, Spinazzi A. The Benefits of High Relaxivity for Brain Tumor Imaging: Results of a Multicenter Intraindividual Crossover Comparison of Gadobenate Dimeglumine with Gadoterate Meglumine (The BENEFIT Study). *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(9):1589-1598

Waller C, Wittfoth M, Fritzsche K, Timm L, Wittfoth-Schardt D, Rottler E, Heinrichs M, Buchheim A, Kiefer M, Gündel H. Attachment representation modulates oxytocin effects on the processing of own-child faces in fathers. *Psychoneuroendocrinology* 2015;62:27-35

### Übersichtsarbeiten

Beissner F. Functional MRI of the Brainstem: Common Problems and their Solutions. *Clin Neuroradiol* 2015;25(Suppl. 2):251-257

Ding XQ, Lanfermann H. Whole Brain (1)H-Spectroscopy: A Developing Technique for Advanced Analysis of Cerebral Metabolism. *Clin Neuroradiol* 2015;25 Suppl 2:245-250

Giesemann A, Hofmann E. Some Remarks on Imaging of the Inner Ear: Options and Limitations. *Clin Neuroradiol* 2015;25 Suppl 2:197-203

Lanfermann H, Götz F, Raab P. Einsatz der CT-Angiographie zur Feststellung des zerebralen Zirkulationsstillstandes. *Clin Neuroradiol* 2015;25(3):329-333

Lanfermann H, Schindler C, Jordan J, Krug N, Raab P. Pharmacological MRI (phMRI) of the Human Central Nervous System. *Clin Neuroradiol* 2015;25 Suppl 2:259-266

### Abstracts

2015 wurden 23 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Giesemann, Anja Maria (PD Dr. med.): Neuroradiologische Diagnostik von Fehlbildungen des Innenohres und der Schädelbasis vor Cochlear-Implantation.

### Wissenschaftspreise

Giesemann, Anja (PD Dr.): Kurt-Decker-Preis, "Darstellung der Hörnerven und des Innenohres".

Beißner, Florian (Prof. Dr.): Outstanding Senior Scientist, Society for Acupuncture Research. „Acupuncture-enhanced psychotherapy for painful endometriosis: A randomized controlled pragmatic trial with brain imaging.“

## 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 pulmonalen Hypertonie und die interventionelle Onkologie, die nahezu alle transarteriellen und lokal ablativen Verfahren der Tumortherapie 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 Grundausrüstung Forschung und Lehre, zum größeren Teil über Drittmittel.

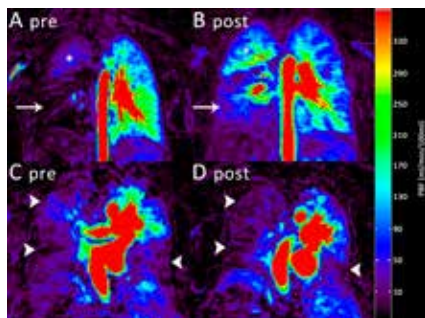
## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Quantifizierung der regionalen Lungengewebsdurchblutung und der Herzfunktion mittels MRT zur Beurteilung der hämodynamischen Veränderungen vor und 12 Tage nach pulmonaler Enderarteriektomie

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine lebensbedrohliche, potentielle Spätfolge einer Lungenarterienembolie und ist sowohl medikamentös als auch chirurgisch mittels pulmonaler Enderarteriektomie (PEA) behandelbar. Für unbehandelte CTEPH Patienten deren mittlerer Pulmonalarteriendruck (mPAP) bei Diagnosestellung größer als 30mmHg ist, beträgt die mittlere Überlebenszeit weniger als 2 Jahre. Durch Fortschritte in der Therapie kann die mittlere Überlebensrate für operierte Patienten um 82% und für medikamentös therapierte Patienten um 75% verlängert werden. Die Evaluation des Operationserfolges erfolgt durch Bestimmung der veränderten Herzfunktion und Veränderungen der Hämodynamik mittels Echokardiographie und Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHC). Zusätzlich wird der 6-Minuten-Gehstrecken-Test (6MWD) angewandt um die körperliche Belastungsfähigkeit zu bestimmen. Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat im letzten Jahrzehnt für die Beantwortung kardiopulmonaler Fragestellungen erheblich an Bedeutung gewonnen. Vorteile der MRT sind die untersucherunabhängige Reproduzierbarkeit, fehlende Invasivität (im Vgl. zum RHC) und fehlende Exposition mit ionisierenden Strahlen. Kontrastmittel-unterstützte 4D Aufnahmetechniken ermöglichen zudem die Detektion segmentaler Perfusionsdefizite sowie die Quantifizierung der regionalen parenchymalen Durchblutung (PBF). Für die Auswertung der Perfusion verwenden wir aktuell die pixelbasierte, modelunabhängige Dekonvolution. Ziel unserer Arbeit war es, zu überprüfen, ob sich bei Patienten mit CTEPH der Operationserfolg nach PEA durch die kardiopulmonale MRT darstellen und quantifizieren lässt.

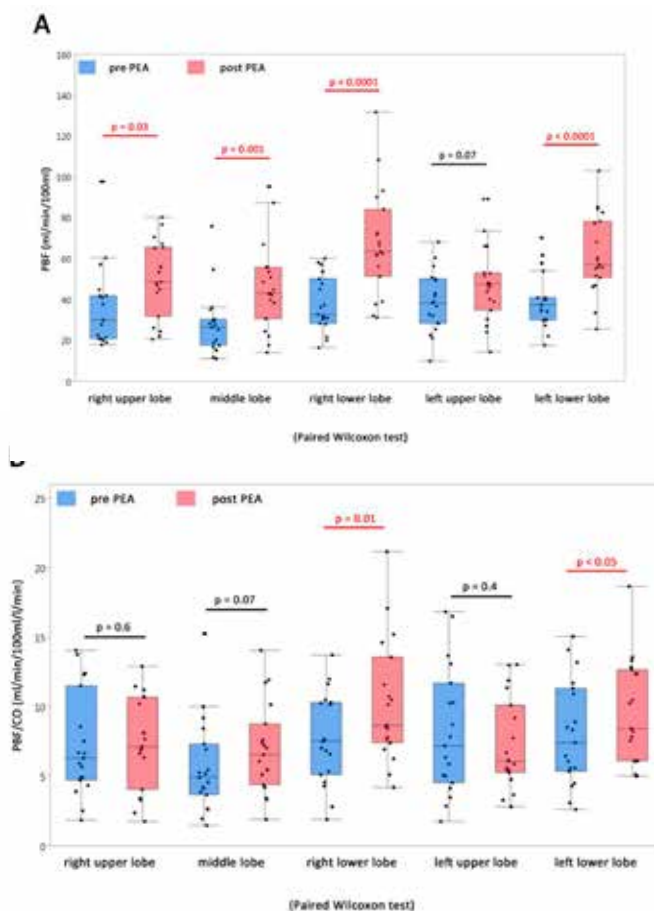
### Methoden und Ergebnisse

Insgesamt 20 Patienten mit CTEPH wurden vor und im Median 12 Tage [11;16] nach PEA mit einem 1,5T MRT untersucht. Nach bolusförmiger Gabe eines Kontrastmittels wurde die Lunge mit einer 4D Gradientenecho Sequenz (TWIST) aufgenommen und der PBF bestimmt (Abbildung 1). Des Weiteren wurden die links- (LV) und rechtsventrikuläre (RV) Funktion und Herzmasse mittels einer „cine balanced steady-state free precession“ Sequenz (BSSFP) in Kurzachse berechnet. Die Veränderungen dieser Parameter nach PEA wurden mit den Veränderungen mit dem mPAP (ermittelt mittels RHC) sowie den Veränderungen des 6MWD verglichen.



**Abb. 1:** PBF-Maps von Patienten vor (A, C) und nach PEA (B, D). Nach erfolgreicher Operation (A, B) konnte ein signifikant höherer Anstieg der PBF im rechten Unterlappen (Pfeile; Median PBF 15,6 zu 68,8ml/min/100ml) und im rechten Oberlappen (\*; Median PBF 53,7 zu 121,6ml/min/100ml) beobachtet werden. Bei einer Patientin nach frustrierender PEA (C, D) konnten keine Verbesserungen (Pfeilspitzen; Median PBF 31,7 zu 25,1ml/min/100ml) festgestellt werden.

Zwei Wochen nach PEA beobachteten wir eine Verbesserung der PBF mit Betonung der beidseitigen Unterlappen (Abbildung 2a). Nach Normierung durch das Herzminutenvolumen (HZV) konnten wir keinen signifikanten Anstieg des PBF in den Oberlappen feststellen (Abbildung 2b). Gleichzeitig kam es zu einer Normalisierung der schwerkraftabhängigen Verteilung des PBF (ventral/dorsal: 0.82 vor und 0.66 nach PEA ( $p=0.03$ )). Nach PEA wurde eine Abnahme der RV Masse um -19% ( $p<0,0005$ ) sowie eine Verbesserung der RV Funktion beobachtet: RV enddiastolisches Volumen -16% ( $p<0,01$ ), RV endsystolisches Volumen -32% ( $p<0,0001$ ), RV-Ejektionsfraktion +22% ( $p<0,0001$ ). Es zeigte sich eine Abnahme des interventrikuläre Septumwinkel -23% ( $p<0,0001$ ) als Zeichen der verbesserten Hämodynamik nach PEA. Als Korrelat der körperlichen Leistungsfähigkeit zeigte sich 6 Monate nach PEA eine Verbesserung der 6MWD um +20% ( $p=0,02$ ).



**Abb. 2:** Boxplots der nicht normierten (A) und auf das HZV normierten (B), medianen PBF vor (blau) und nach (rot) PEA für jeden Lungenappen. Nach PEA wurde eine Verbesserung der nicht normierten medianen PBF in allen Lungenlappen beobachtet. Nach Normierung auf das HZV konnte eine signifikante Verbesserung nur in den bilateralen Unterlappen beobachtet werden.

Die prozentualen Veränderungen des PBF in den Unterlappen 2 Wochen nach PEA korrelierten mit den Ergebnissen des 6MWD 6 Monate nach PEA ( $r=0.62$ ,  $p=0.02$ ). Unter den kardialen Funktionsparametern zeigte die prozentualen Veränderungen des interventrikuläre Septumwinkels die höchste Korrelation mit den prozentualen Veränderungen des 6MWD 6 Monate nach PEA ( $r=-0.75$ ,  $p<0.005$ ).

### **Zusammenfassung und Ausblick**

Durch die kardio-pulmonale MRT lässt sich bei Patienten mit CTEPH der technische Erfolg der PEA 12 Tage nach dem operativen Eingriff sowohl regional - durch die Veränderung des Blutflusses im Lungenparenchym - als auch global - durch Beurteilung der Herzmasse und der Funktion - beurteilen. Somit kann die kardio-pulmonale MRT dem Operateur nicht nur vor der PEA Auskunft über besonders schwer betroffene Lungenareale geben sondern wenige Tage nach der Operation sowohl regionale Verbesserungen aufzeigen als auch häodynamische Veränderungen quantifizieren. Die kardio-pulmonale MRT wird als nicht invasive und gut verträgliche Methode für das Management von Patienten mit CTEPH an Bedeutung gewinnen.

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr. med.), Schönfeld, Christian (Dr. med.); Hinrichs, Jan (Dr. med.); Renne, Julius (Dr. med.); Kaireit, Till (Dr. med.), Voskrebenzev, Andreas (Dipl. Phys.); Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Wacker, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Pneumologie: Hoepfer, Marius (Prof. Dr. med.); Welte, Tobias (Prof. Dr. med.) Olsson, Karen (Dr. med.) und Klinik für Herz-, Thorax- und Transplantationschirurgie: Haverich, Axel (Prof. Dr. med.); Cebotari, Serghei (PD Dr. med.) Schoenfeld C, Cebotari S, Hinrichs J, Renne J, Kaireit T, Olsson KM, Voskrebenzev A, Gutberlet M, Hoepfer MM, Welte T, Haverich A, Wacker F, Vogel-Claussen J. MR Imaging-derived Regional Pulmonary Parenchymal Perfusion and Cardiac Function for Monitoring Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Pulmonary Endarterectomy. Radiology. 2015 Dec 28:150765. [Epub ahead of print]; Förderung: DZL

### **Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)**

#### **STIMULATE: Solution Centre for Image Guided Local Therapies**

■ Projektleitung: Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Hensen, Bennet (Dr. med.); Kooperationspartner: OvGU Magdeburg; Förderung: BMBF

#### **Multiparametrische funktionelle MRT zur nicht-invasiven Beurteilung der Transplantatnieren in Mausmodellen der akuten und chronischen Nierentransplantatschädigung**

■ Projektleitung: Hüper, Katja (PD Dr. med.), Güler, Faikah (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Prof. Dr. med. Faikah Güler), Zentrales Tierlabor und Institut für Versuchstierkunde, Kleintier-MRT (Dr. Martin Meier); Förderung: DFG HU2232/1-1

#### **Computergestütztes Training und patientenspezifische Planung der Mikrowellenablation von Lebertumoren**

■ Projektleitung: Ringe, Kristina Imeen (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer MEVIS, Bremen (Rieder, Christian, Dr. PhD); Jacobs Universität Bremen (Preusser, Tobias, Prof. Dr. rer. nat.; Charité Berlin (Lehmann, Kai, PD Dr. med; Niehues Stefan, Dr. med.); Förderung: DFG

#### **Quantifizierung pulmonaler Inflammation mittels funktionaler Lungen MRT**

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr. med.), Wacker, Frank (Prof. Dr. med.); Renne, Julius (Dr. med.); Schönfeld, Christian (Dr. med.); Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Czerner, Christoph (Dr. med.), Kaireit, Till (Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer ITEM: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (SFB 587/B8) und Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL, COPD Biomarkers and Outcomes

#### **MESA-COPD Studie**

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr. med.), Schönfeld, Christian (Dr. med.), Winther, Hinrich (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

### **Entwicklung von innovativen Techniken der funktionellen Nierenbildgebung und deren Translation in die Klinik**

■ Projektleitung: Hüper, Katja (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Prof. Dr. med. Wilfried Gwinner, Prof. Dr. med. Faikah Güler), Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie (PD Dr. med. Frank Lehner, Dr. med. Nicolas Richter), Institut für Pathologie (Dr. med. Jan Hinrich Bräsen), Institut für Biometrie (Dr. Anika Großhennig); Förderung: Junge Akademie der MHH

### **Vergleichende Analyse viraler und autoimmuner Myokarditis im Mausmodell mittels nicht-invasiver optischer und MRT-Bildgebung**

■ Projektleitung: Koestner, Wolfgang (Dr. med, PhD), Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Institut für Experimentelle Infektionsforschung (Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Detje, Claudia (Dr. rer. nat.), Lienenklaus, Stefan (Dr. rer. nat.)), Department of Infectious Diseases and Immunology - Virology (van Kuppeveld, Frank (Prof., Dr.), Langereis, Martijn (Dr.)); Förderung: Junge Akademie der MHH

### **Periprozedurale Bildgebung und -steuerung sowie Outcome der interventionellen Therapie von Patienten mit chronisch-thrombembolischer pulmonaler Hypertonie**

■ Projektleitung: Meyer, Bernhard Christian (Prof. Dr. med.), Hinrichs, Jan (Dr. med.), Wacker, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Pneumologie: Hoepfer, Marius (Prof. Dr. med.), Welte, Tobias (Prof. Dr. med.); Förderung: Siemens

### **19F-MRT für Quantifizierung regionaler Lungentilation**

■ Projektleitung: Vogel-Claussen Jens (Prof. Dr. med.) Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.); Förderung: DZL, REBIRTH, Fritz-Behrens-Stiftung

### **Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie zur Funktionsbeurteilung von Lungentransplantaten im Organ-Care-System vor der Transplantation im Schweinmodell**

■ Projektleitung: Renne, Julius (Dr. med.), Zinne, Norman (Dr. med.), Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr. med.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie: Zinne, Norman (Dr. med.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Institut für Pathologie: Braubach, Peter; Jonigk, Danny (PD Dr. med.); Förderung: IFB Transplantation, Startup SU-B06

### **Evaluation von MRT zur Detektion von Veränderungen im Rahmen des chronischen Transplantatversagens nach Lungentransplantation**

■ Projektleitung: Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr. med.); Renne, Julius (Dr. med.), Hinrichs, Jan (Dr. med.); Schönfeld, Christian (Dr. med.); Voskrebenezv, Andreas (Dipl. phys.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Kaireit, Till (Dr. med.); Czerner, Christoph (Dr. med.); 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

### **REBIRTH Unit 8.5: Functional and molecular MRI**

■ Projektleitung: Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Wacker, Frank (Prof. Dr. med.), Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr. med.), Hüper, Katja (PD Dr. med.), Gutberlet, Marcel (Dr.), Shin, Hoen-oh (Prof. Dr. med.); Förderung: REBIRTH

### **Quantifizierung von Organschädigungen mittels funktioneller MRT an ex-vivo perfundierten und ventilerten Lungentransplantaten von Schweinen im Organ-Care- System: Ein Schritt auf dem Weg zur ex-vivo Konditionierung marginaler Transplantatlungen**

■ Projektleitung: Renne, Julius (Dr. med.), Vogel-Claussen, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie: Zinne, Norman (Dr. med.), Warnecke, Gregor (PD Dr. med.), Institut für Pathologie: Braubach, Peter; Jonigk, Danny (PD Dr. med.); Förderung: HiLF, MHH

**CLAIM-Studie: Einfluss bronchialerweiternder Therapie auf die Herzfunktion**

■ Projektleitung: Vogel-Claussen Jens (Prof. Dr. med.), Schönfeld, Christian (Dr. med.), Renne, Julius (Dr. med.), Voskrebenezv, Andreas (Dipl. phys.), Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Czerner, Christoph (Dr. med.), Kaireit, Till (Dr. med.); Kooperationspartner: Fraunhofer ITEM: Hohlfeld, Jens (Prof. Dr. med.), Biller, Heike (Dr. med.); Förderung: Novartis

**PLH - Prothesenplanung an der Hüfte**

■ Projektleitung: von Falck, Christian (PD Dr. med.), Wacker, Frank (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Annastift, Uni Hannover, Aeskulap; Förderung: Aeskulap

**Evaluierung funktioneller MRT-Sequenzen für die Nierenbildgebung**

■ Projektleitung: Hüper, Katja (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Hartung, Dagmar (PD Dr. med.), Vo Chieu, Van Dai; Förderung: Siemens 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 (Dr. med.); 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 (Prof. Dr. med.); Till Kaireit (Dr. med.), Renne, Julius (Dr. med.); Schönfeld, Christian (Dr. med.); Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Voskrebenezv, Andreas (Dipl. phys.); Kooperationspartner: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie; Förderung: Jahresstipendium der Ernst-August Schrader-Stiftung

**Multiparametrische MRT der Prostata - Grundlage der gezielten Biopsie und fokalen Therapie**

■ Projektleitung: Hüper, Katja (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Tewes, Susanne (Dr. med.), Peperhove, Matti, Klinik für Urologie und Urologische Onkologie (Peters, Inga, PD Dr. med., Von Klot, Christoph, Dr. med.), Institut für Pathologie

**Funktionelle Leberbildgebung mit Hepatozyten-spezifischen Kontrastmitteln**

■ Projektleitung: Ringe, Kristina Imeen (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**2D-Perfusions-Angiographie des Fußes bei pAVK Patienten zur quantitativen Beurteilung des technischen Erfolges interventioneller Behandlungsmethoden**

■ Projektleitung: Rodt, Thomas (PD Dr. med.); Hinrichs, Jan (Dr. med.); Kooperationspartner: Lee, Michael (Prof. Dr. med.), Dept. of Radiology, Beaumont Hospital, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland

**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

## Originalpublikationen

Attia D, Schoenemeier B, Rodt T, Negr AA, Lenzen H, Lankisch TO, Manns M, Gebel M, Potthoff A. Evaluation der Leber- und Milzfestigkeit mittels Acoustic Radiation Force Impulse Imaging für die Diagnose einer klinisch-signifikanten portalen Hypertension <br/>. *Ultraschall Med* 2015;36(6):603-610

Bunse CE, Fortmeier V, Tischer S, Zilian E, Figueiredo C, Witte T, Blasczyk R, Immenschuh S, Eiz-Vesper B. Modulation of heme oxygenase-1 by metalloporphyrins increases anti-viral T cell responses. *Clin Exp Immunol* 2015;179(2):265-276

Corona-Villalobos CP, Kamel IR, Rastegar N, Damico R, Kolb TM, Boyce DM, Sager AE, Skrok J, Shehata ML, Vogel-Claussen J, Bluemke DA, Girgis RE, Mathai SC, Hassoun PM, Zimmerman SL. Bidimensional measurements of right ventricular function for prediction of survival in patients with pulmonary hypertension: comparison of reproducibility and time of analysis with volumetric cardiac magnetic resonance imaging analysis. *Pulm Circ* 2015;5(3):527-537

Detmer S, Weidemann J, Fischer V, Wacker FK, German Association of Chairmen in Academic Radiology (KLR), German Radiological Society (DRG) - Executive Board. Integrative teaching in radiology - a survey. *Röfo* 2015;187(4):260-268

Franz S, Behrends M, Haack C, Marschollek M. Benefits and Barriers of E-Learning for Staff Training in a Medical University. *Stud Health Technol Inform* 2015;213:99-102

Gueler F, Shushakova N, Mengel M, Hueper K, Chen R, Liu X, Park JK, Haller H, Wensvoort G, Rong S. A novel therapy to attenuate acute kidney injury and ischemic allograft damage after allogenic kidney transplantation in mice. *PLoS One* 2015;10(1):e0115709

Henkenberens C, Merseburger AS, Bengel F, Derlin T, Hueper K, Grünwald V, Christiansen H. Radiotherapy for isolated lymph node metastases in patients with locally advanced prostate cancer after primary therapy. *World J Urol* 2015;DOI: 10.1007/s00345-015-1733-y

Hinrichs H, Hinrichs JB, Gutberlet M, Lenzen H, Raatschen HJ, Wacker F, Ringe KI. Functional gadoxetate disodium-enhanced MRI in patients with primary sclerosing cholangitis (PSC). *Eur Radiol* 2016;26(4):1116-1124

Hinrichs JB, Marquardt S, von Falck C, Hoepfer MM, Olsson KM, Wacker FK, Meyer BC. Comparison of C-arm Computed Tomography and Digital Subtraction Angiography in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(1):53-63

Höing K, Ringe KI, Bektas H, Klempnauer J, Jäger MD. Preduodenal superior mesenteric vein and Whipple procedure with vascular reconstruction-A case report. *Int J Surg Case Rep* 2015;10:107-110

Hueper K, Gueler F, Bräsen JH, Gutberlet M, Jang MS, Lehner F, Richter N, Hanke N, Peperhove M, Martirosian P, Tewes S, Vo Chieu VD, Grosshennig A, Haller H, Wacker F, Gwinner W, Hartung D. Functional MRI detects perfusion impairment in renal

allografts with delayed graft function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(12):F1444-51

Hueper K, Hensen B, Gutberlet M, Chen R, Hartung D, Barrmeyer A, Meier M, Li W, Jang MS, Mengel M, Wacker F, Rong S, Gueler F. Kidney Transplantation: Multiparametric Functional Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Renal Allograft Pathophysiology in Mice. *Invest Radiol* 2016;51(1):58-65

Hueper K, Vogel-Claussen J, Parikh MA, Austin JH, Bluemke DA, Carr J, Choi J, Goldstein TA, Gomes AS, Hoffman EA, Kawut SM, Lima J, Michos ED, Post WS, Po MJ, Prince MR, Liu K, Rabinowitz D, Skrok J, Smith BM, Watson K, Yin Y, Zambeli-Ljepovic AM, Barr RG. Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(5):570-580

Kahl KG, Kerling A, Tegtbur U, Gützlaff E, Herrmann J, Borchert L, Ates Z, Westhoff-Bleck M, Hueper K, Hartung D. Effects of additional exercise training on epicardial, intra-abdominal and subcutaneous adipose tissue in major depressive disorder: A randomized pilot study. *J Affect Disord* 2015;192:91-97

Kahl KG, Schweiger U, Pars K, Kunikowska A, Deuschle M, Gutberlet M, Lichtinghagen R, Bleich S, Hüper K, Hartung D. Adrenal gland volume, intra-abdominal and pericardial adipose tissue in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2015;58:1-8

Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, Plein S, Tee M, Eng J, Bluemke DA. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:29

Kerling A, Tegtbur U, Gützlaff E, Kück M, Borchert L, Ates Z, von Bohlen A, Frieling H, Hüper K, Hartung D, Schweiger U, Kahl KG. Effects of adjunctive exercise on physiological and psychological parameters in depression: a randomized pilot trial. *J Affect Disord* 2015;177:1-6

Kirstein MM, Schweitzer N, Schmidt S, Klöpper A, Ringe KI, Lehmann U, Manns MP, Wedemeyer H, Vogel A. Long-lasting tumour response to sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Acta Gastroenterol Belg* 2014;77(4):386-388

Kriependorf M, Reifenrath H, Haack C, Alten T, Wacker F, Tecklenburg A. Arbeitsbedingungen medizinisch-technischer Radiologie-Assistenten (MTRA) - Eine Schlüsselrolle für eine leistungsfähige Radiologie? *Das Krankenhaus* 2015;107(10):935-944

Krüger M, Zinne N, Shin H, Zhang R, Biancosino C, Kropivnitskaja I, Länger F, Haverich A, Detmer S. Minimal-invasive Thoraxchirurgie: Macht die moderne Computertomographie die Palpationskontrolle verzichtbar? *Chirurg* 2016;87(2):136-143

Lauer mann J, Potthoff A, Mc Cavert M, Marquardt S, Vaske B, Rosenthal H, von Hahn T, Wacker F, Meyer BC, Rodt T. Comparison of Technical and Clinical Outcome of Transjugular Portosystemic Shunt Placement Between a Bare Metal Stent and a PTFE-Stentgraft Device. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(4):547-556



- Lauer mann J, Potthoff A, Mc Cavert M, Marquardt S, Vaske B, Rosenthal H, von Hahn T, Wacker F, Meyer BC, Rodt T. Erratum to: Comparison of Technical and Clinical Outcome of Transjugular Portosystemic Shunt Placement Between a Bare Metal Stent and a PTFE-Stentgraft Device. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(4):635-636
- Massmann A, Rodt T, Marquardt S, Seidel R, Thomas K, Wacker F, Richter GM, Kauczor HU, Bucker A, Pereira PL, Sommer CM. Transarterial chemoembolization (TACE) for colorectal liver metastases-current status and critical review. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400(6):641-659
- Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM, Vogel-Claussen J, Haverich A, Schäfer A, Bauersachs J. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol* 2015;DOI: 10.1007/s00392-015-0941-1
- Oldhafer F, Ringe KI, Timrott K, Kleine M, Ramackers W, Cammann S, Jäger MD, Klempnauer J, Bektas H, Vondran FW. Intraoperative Conversion to ALPPS in a Case of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Case Rep Surg* 2015;2015:273641
- Özdemir M, Ringe KI, Schrem H, Kleine M, Meyer Zu Vilsendorf A, Klempnauer J, Lehner F, Jager M, Bektas H. A case of successful renal transplantation for hydatid disease after surgical treatment of disseminated cysts. *Transpl Infect Dis* 2015;17(3):406-410
- Preuss A, Elgeti T, Hamm B, Werncke T. Extravascular incidental findings in run-off CT angiography in patients with acute limb ischaemia: incidence and clinical relevance. *Clin Radiol* 2015;70(6):622-629
- Renne J, Lauer mann P, Hinrichs JB, Schonfeld C, Sorrentino S, Gutberlet M, Jakob P, Haverich A, Warnecke G, Welte T, Wacker FK, Gottlieb J, Vogel-Claussen J. Chronic Lung Allograft Dysfunction: Oxygen-enhanced T1-Mapping MR Imaging of the Lung. *Radiology* 2015;276(1):266-273
- Renne J, Linderkamp C, Wacker F, Berthold LD, Weidemann J. Prevalence and configuration of pulmonary nodules on multi-row CT in children without malignant diseases. *Eur Radiol* 2015;25(9):2651-2656
- Ringe KI, Lutat C, Rieder C, Schenk A, Wacker F, Raatschen HJ. Experimental Evaluation of the Heat Sink Effect in Hepatic Microwave Ablation. *PLoS One* 2015;10(7):e0134301
- 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
- Ringe KI, Wacker F. Radiological diagnosis in cholangiocarcinoma: Application of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(2):253-265
- Schlett CL, Hendel T, Hirsch J, Weckbach S, Caspers S, Schulz-Menger J, Ittermann T, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Ladd SC, Moebus S, Stroszczyński C, Fischer B, Leitzmann M, Kuhl C, Pessler F, Hartung D, Kemmling Y, Hetterich H, Amunts K, Günther M, Wacker F, Rummeny E, Kauczor HU, Forsting M, Völzke H, Hosten N, Reiser MF, Bamberg F. Quantitative, Organ-Specific Interscanner and Intrascanner Variability for 3 T Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in a Multicenter, Multivendor Study. *Invest Radiol* 2015;DOI: 10.1097/RLI.0000000000000237
- Schoenfeld C, Cebotari S, Hinrichs J, Renne J, Kaireit T, Olsson KM, Voskrebenezov A, Gutberlet M, Hoepfer MM, Welte T, Haverich A, Wacker F, Vogel-Claussen J. MR Imaging-derived Regional Pulmonary Parenchymal Perfusion and Cardiac Function for Monitoring Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Pulmonary Endarterectomy. *Radiology* 2015;DOI: 10.1148/radiol.2015150765
- Sieweke JT, Westhoff-Bleck M, Napp LC, Avsar M, Vogel-Claussen J, Schäfer A, Bauersachs J, Brehm M. Myocardial infarction in grown up patients with congenital heart disease: An emerging high-risk combination. *Int J Cardiol* 2016;203:138-140
- Solyanik O, Hollmann P, Dettmer S, Kaireit T, Schaefer-Prokop C, Wacker F, Vogel-Claussen J, Shin HO. Quantification of Pathologic Air Trapping in Lung Transplant Patients Using CT Density Mapping: Comparison with Other CT Air Trapping Measures. *PLoS One* 2015;10(10):e0139102
- Stegmann J, Berthold LD, Mentzel H-J. Handlungsempfehlungen gemäß S1-Leitlinie Hämaturie bei Kindern - Bildgebende Diagnostik (064/005). *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(9):925-927
- Tewes S, Hueper K, Hartung D, Imkamp F, Herrmann TR, Weidemann J, Renckly S, Kuczyk MA, Wacker F, Peters I. Targeted MRI/TRUS fusion-guided biopsy in men with previous prostate biopsies using a novel registration software and multiparametric MRI PI-RADS scores: first results. *World J Urol* 2015;33(11):1707-1714
- Tiddens HA, Stick SM, Wild JM, Ciet P, Parker GJ, Koch A, Vogel-Claussen J. Respiratory tract exacerbations revisited: ventilation, inflammation, perfusion, and structure (VIPS) monitoring to redefine treatment. *Pediatr Pulmonol* 2015;50 Suppl 40:S57-65
- Tudorache I, Theodoridis K, Baraki H, Sarikouch S, Bara C, Meyer T, Höffler K, Hartung D, Hilfiker A, Haverich A, Cebotari S. Decellularized aortic allografts versus pulmonary autografts for aortic valve replacement in the growing sheep model: haemodynamic and morphological results at 20 months after implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;DOI: 10.1093/ejcts/ezv362
- Voskrebenezov A, Gutberlet M, Becker L, Wacker F, Vogel-Claussen J. Reproducibility of fractional ventilation derived by Fourier decomposition after adjusting for tidal volume with and without an MRI compatible spirometer. *Magn Reson Med* 2015;DOI: 10.1002/mrm.26047
- Werncke T, Ringe KI, von Falck C, Kruschewski M, Wacker F, Meyer BC. Diagnostic confidence of run-off CT-angiography as the primary diagnostic imaging modality in patients presenting with acute or chronic peripheral arterial disease. *PLoS One* 2015;10(3):e0119900
- Werncke T, von Falck C, Luepke M, Stamm G, Wacker FK, Meyer BC. Collimation and Image Quality of C-Arm Computed Tomography:

Potential of Radiation Dose Reduction While Maintaining Equal Image Quality. Invest Radiol 2015;50(8):514-521

### Abstracts

2015 wurden 80 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Hüper, Katja (PD Dr. med.) Funktionelle multiparametrische Magnetresonanztomografie zur nicht-invasiven Diagnostik von Nierenerkrankungen.

### Promotionen

Kaufeld, Klaus Tim (Dr. med.) Subtraktions-CT-Angiographie zur Beurteilung von Pathologien der Becken-Bein-Gefäße in der CT-Angiographie Evaluation eines nicht-rigiden Registrierungsalgorithmus Dissertation 2014/59 Bl.: Ill., graph. Darst.

Marquardt, Steffen (Dr. med.) Einfluss von anatomischen und prozeduralen Faktoren sowie des Ausbildungsstandes des Untersuchers auf den Erfolg und die Dauer der durchleuchtungsgesteuerten Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts.

### Wissenschaftspreise

Hüper, Katja (PD Dr. med.): RSNA Germany Presents Award, Assessment of renal allograft pathology by arterial spin labeling and diffusion weighted imaging.

Voskrebenzev, Andreas (Dipl. phys.): European winner of the student prize for International Workshop on Pulmonary Functional Imaging (IWPF) 2015 in Edinburgh for abstract: Detection of chronic allograft dysfunction using ventilation-weighted Fourier decomposition lung MRI.

### Patente

Gutberlet, Marcel (Dr. rer. nat.), Voskrebenzev, Andreas (Dipl. phys.), Vogel-Claussen, Jens (Prof Dr. med.): Method of quantitative magnetic resonance lung imaging

## Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Hans Christiansen

Tel.: 0511/532-2574 (Sekretariat) • E-Mail: Christiansen.Hans@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/  
strahlentherapie.html

- Keywords: Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie, Pädiatrische Radioonkologie, Kopf-Hals-Tumore, Prostatakarzinom, Brustkrebs, Lungentumoren, 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.

#### Die Forschungsschwerpunkte im Einzelnen:

##### 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 bedingten Strahlensensibilität
- Optimierung der Behandlungskonzepte bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Bronchialkarzinomen, Gastrointestinalen Tumoren
- Bildgeführte Hochpräzisions-Strahlentherapie im Gehirn und am Körperstamm
- Bestrahlung gutartiger Erkrankungen

##### Pädiatrische Radioonkologie:

- Strahlentherapie von Kindern im Rahmen von multizentrischen Studienkonzepten mit Entwicklung spezieller Bestrahlungstechniken Dokumentation und Auswertung der Strahlentherapie bei Kindern im Rahmen des Registers zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter

##### Interdisziplinäre Forschung:

- Individualisierung der Brustkrebsbestrahlung durch Anwendung der intraoperativen Strahlentherapie (IORT)
- Interdisziplinäre 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 diverse biochemische, zellbiologische und molekulargenetische Verfahren zur Anwendung.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Strahlentherapie und das Konzept der Oligometastasierung am Beispiel der PSMA-PET/CT gestützten Strahlentherapie oligometastasierter Prostatakarzinom

Nach einer kurativen primären Therapie des Prostatakarzinoms kommt es insbesondere bei Patienten mit einer ungünstigen Tumorbiologie, dem sogenannten „high-risk“- Karzinom, zu einer nicht unerheblichen Anzahl von distanten Rezidiven. In dieser metastasierten onkologischen Situation wurde bisher traditionell von einem palliativ zu behandelndem Krankheitsstadium gesprochen. Dies wurde damit begründet, dass man bei einer Metastasierung nur zwischen einer einzelnen solitären Metastase und einem disseminierten Tumorleiden mit vielen Metastasen in mehreren Organen nicht unterschieden hat. Mittlerweile geht man aber von einer Metastasierung in Etappen aus, welche den Begriff der „Oligometastasierung“ geprägt hat, der wiederum ein intermediäres „oligometastatisches“ Stadium mit einer limitierten Metastasierung beschreibt. Üblicherweise liegt nach der gebräuchlichsten Definition von Weichselbaum und Hellman eine Oligometastasierung bei einer Metastasenanzahl <5 vor [1]. Dies impliziert, dass Patienten mit Oligometastasen von einer lokoregionären Therapie in potentiell kurativer Intention profitieren. Patienten mit Prostatakrebs und weniger als drei Metastasen haben ein krebsspezifisches 5-Jahres-Überleben von 32% und Patienten mit einer solitären Metastase von 90% [2]. Aktuell gibt es allerdings noch keine randomisierten Studien, welche den Stellenwert einer lokoregionären Therapie prospektiv untersucht haben.

In einer retrospektiven Auswertung von Patienten mit kontinuierlich ansteigendem Tumormarker (Prostata-spezifisches Antigen, PSA) nach primärer kurativer Therapie, die in der Rezidivsituation isolierte Lymphknotenmetastasen im Beckenbereich unter einer seit mindestens drei Monaten durchgeführten antihormonellen Therapie entwickelt hatten, konnten wir zeigen, dass eine Lokaltherapie eine effektive Maßnahme ist, um das Krankheitsgeschehen positiv zu beeinflussen. Nach mehr als einem Jahr Nachbeobachtung zeigte sich bei 94% der Patienten weiterhin ein größenstabiler, respektive größenregredienter Lokalbefund im bestrahlten Areal. Zudem konnte in 50% der Patienten ein stabiler Verlauf der PSA-Werte in einem Zeitraum von fast 2 Jahren erzielt werden (Abbildung 1), so dass für diesen Zeitraum auf eine Eskalation der medikamentösen Tumortherapie (zusätzliche Chemotherapie) verzichtet werden konnte, was einen wertvollen Zugewinn für den Patienten bedeutet - insbesondere bzgl. der Lebensqualität. Die Strahlentherapie war dabei insgesamt sehr gut verträglich. Durch die Strahlentherapie traten weder drittgradige Akut- noch zweitgradige Spätreaktionen auf. Darüber hinaus wurde bei keinem Patienten eine Verschlechterung der Urin-oder Stuhlsituation beobachtet [3].

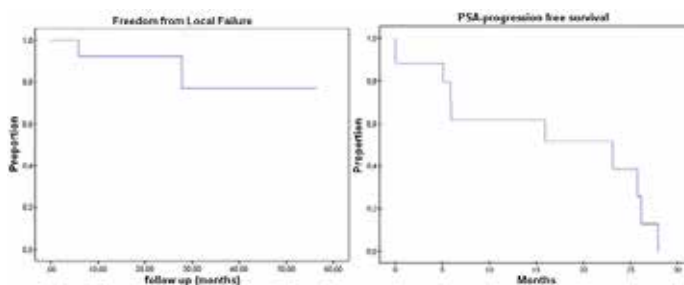
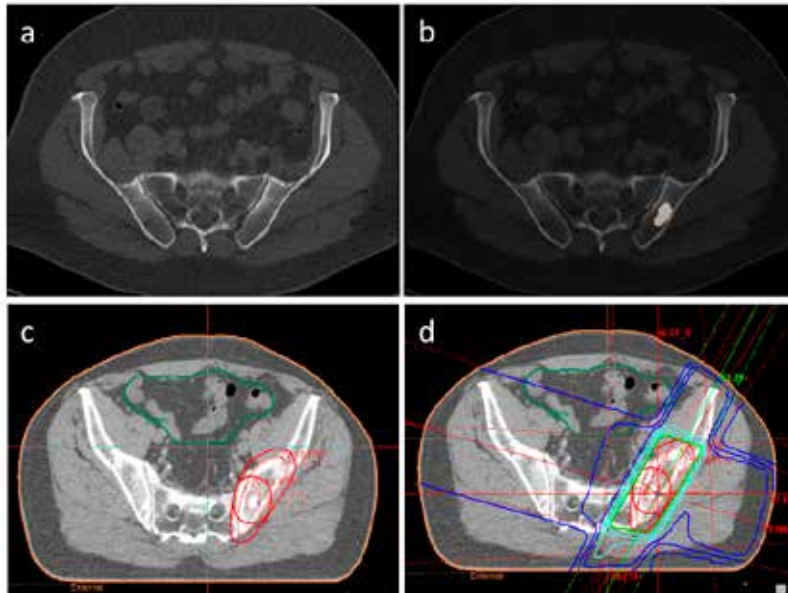


Abb. 1: Links dargestellt die lokale Kontrollrate der Lymphknotenmetastasen und rechts das PSA-progressionsfreie Überleben

Ein grundsätzliches Problem einer Lokaltherapie bei Prostatakarzinompatienten mit Oligometastasen ist die frühzeitige und verlässliche Detektion selbiger mit einer geeigneten Bildgebung. Dabei triggert beim Prostatakarzinom der PSA-Wert die Bildgebung. Bisher führte diese wegen unzureichender Sensitivität und Spezifität der zur Verfügung stehenden Methoden (CT / Knochenszintigraphie) zu unbefriedigenden Ergebnissen der lokalen Strahlentherapie, weil kleinere - aber prognoserelevante Metastasen - der Bildgebung entgangen sind. In diesem Zusammenhang konnte durch die klinische Etablierung des ligandenbasierten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA- PET/CT die Sensitivität und Spezifität auch bei niedrigen PSA-Werten soweit gesteigert werden, dass die kleineren Läsionen zuverlässiger detektiert werden können.



**Abb. 2:** Beispiel für eine Bestrahlung einer singulären Knochenmetastase im linken Os ilium, die sich im konventionellen CT (a) nicht sondern nur im PET-CT (b) als  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA aufnehmende Läsion darstellt. Die Konturierung umfasst nur einen Teil des linken dorsalen Os iliums (c), welches zu einer kleinvolumigen Bestrahlung mit entsprechenden kleinen Bestrahlungsfeldern (d) führt.

Wir konnten im Rahmen einer ersten Effektivitätsanalyse der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA- PET/CT basierten Bestrahlung zeigen, dass die Bestrahlung von Lymphknoten- und/ oder Knochenmetastasen bei begrenzter systemischer Tumorlast („Oligometastasierung“) zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des PSA-Wertes führt. Der mediane PSA-Wert betrug 1.30 ng/ml vor der Bestrahlung und war bis zur letzten Nachsorgeuntersuchung (dreimonatliches Nachsorgeintervall) statistisch signifikant ( $p < 0.0001$ ) auf 0.31 ng/ml gesunken (Abbildung 3). Gleichzeitig betrug das biochemisch progressionsfreie Überleben und das Fernmetastasen-freie Überleben zum Zeitpunkt des medianen Follow-up von 5.7 Monaten 100% (Abbildung 4). Nur bei 5.3% der Patienten zeigten sich nach mehr als einem Jahr korrespondierend zu einem PSA-Wert Anstieg neue distante Metastasen außerhalb des Bestrahlungsfeldes, die aufgrund ihrer geringen Anzahl ebenfalls effektiv bestrahlt werden können. Zusammenfassend benötigte kein Patient im Rahmen des Nachbeobachtungszeitraumes eine zusätzliche medikamentöse Therapie in Form einer Suppression der männlichen Geschlechtshormone und/oder Chemotherapie.

Wie bereits bei der Bestrahlung von isolierten Lymphknotenmetastasen [3] ergab sich erneut ein sehr gutes Toxizitätsprofil. Wieder traten keine akuten drittgradigen oder chronischen zweitgradigen Nebenwirkungen auf. Lediglich 10.6% der Patienten berichteten von erstgradigen Nebenwirkungen am Verdauungstrakt nach mehr als drei Monaten.

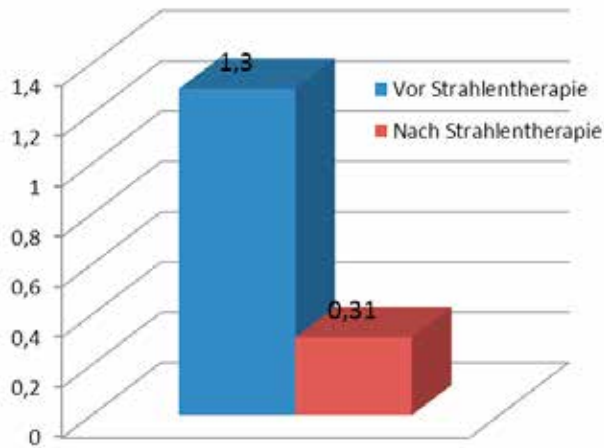


Abb. 3: Statistisch signifikanter PSA-Wert Abfall nach der Strahlentherapie.

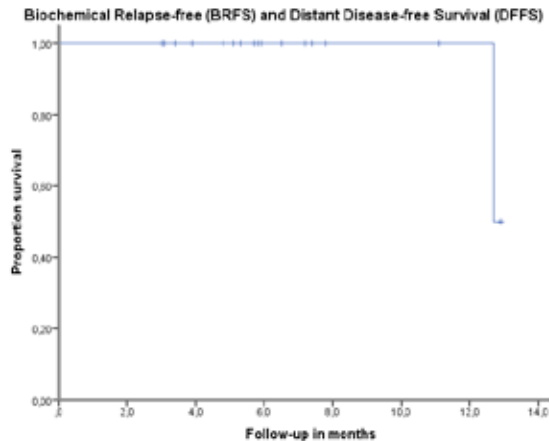


Abb. 4: Biochemisch progressionsfreies Überleben und das Fernmetastasen-freie Überleben zum Zeitpunkt des medianen Follow-up von 5.7 Monaten sind jeweils 100% und daher in einer Kurve dargestellt.

In unserer Studie (aktuell zur Publikation ausstehend) konnten wir erstmalig zeigen, dass eine PSMA-PET/CT-basierte Strahlentherapie beim oligometastasierten Prostatakarzinom bereits bei niedrigen PSA-Werten frühzeitig einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung nimmt, da eine Verbesserung des biochemischen und klinischen progressionsfreien Überlebens beobachtet wurde. Für diesen Zeitraum war keine Anpassung der medikamentösen Therapie notwendig, gleichzeitig wurde eine lokale Kontrolle von 100% erzielt, ohne dass schwerwiegende akute oder relevante späte Nebenwirkungen auftraten.

**Schlüsselwörter: Prostatakarzinom, PSMA-PET/CT, Oligometastasierung, Strahlentherapie**

■ Projektleitung: Christoph, Henkenberens (Dr.med.); Hans Christiansen (Univ.-Prof. Dr. med.); Kooperationspartner:

Thorsten, Derlin (PD Dr. med.), Klinik für Nuklearmedizin/MHH; Christoph, v. Klot (Dr. med.), Klinik für Urologie und urologische Onkologie/MHH; Christoph Reuter (Prof. Dr. med.), Klinik für Hämatologie und Onkologie/MHH; Katja, Hüper (PD Dr. med.), Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie/MHH

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Rezidivtherapie beim Glioblastom, EORTC Studie**

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung gGmbH, Hannover; Förderung: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

### **Ärztliche Fachberatung zur Komplementärmedizin in der Onkologie: Entwicklung eines Manuals und Evaluation des Beratungsangebots**

■ Projektleitung: Leitung an der MHH: Steinmann, Diana (PD Dr. med. Dr. rer. nat.); Matthias Rostock (Dr.med) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Kooperationspartner: Matthias Rostock (Dr.med) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Markus Horneber (Dr.med) Klinikum Nürnberg; Förderung: Deutsche Krebshilfe

### **Clinical trial to assess the efficacy of the fixed combination product Tepilta® in the treatment of radiation-induced oesophagitis compared to its active ingredients oxetacain and antacids, and to placebo. EudraCT Nummer: 2009-014441-93**

■ Projektleitung: Frank Bruns (Dr.med); Kooperationspartner: multizentrische Studie (Deutschland/Österreich); Förderung: Fa. MEDA Pharma GmbH & Co. KG

### **Genetische Risikofaktoren des Mammakarzinoms**

■ Projektleitung: Bremer, Michael (Prof. Dr. med.), Bogdanova, Natalia (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr. rer. nat.), Park-Simon, Tjong-Won (Prof. Dr. med.) Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe/MHH; Förderung: Cambridge (BCAC), Leiden (BRIDGES)

### **Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter (RiSK)**

■ Projektleitung: Leitung der Erfassung an der MHH: Steinmann, Diana (PD Dr. med. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Eich, Hans Theodor (Prof. Dr. med.), Strahlentherapie Uniklinikum Münster; Prof. Dr.rer.nat.,Dr.med. PD Andreas Faldum, IBKF, Universität Münster; Förderung: Deutsche Kinderkrebsstiftung

### **“PoLyEurope” - Postgraduate Lymphology Training in Europe**

■ Projektleitung: Hadamitzky, Catarina (Dr. med.), Bruns, Frank (Dr. med.); Kooperationspartner: Hadamitzky, Catarina (Dr. med.), Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie/MHH; Förderung: Europäische Union

### **Ex-vivo stereotaktisch-ablative Radiotherapie (SABR) von lokal fortgeschrittenen Bronchialkarzinomen innerhalb des Ex-vivo Lung Treatment Systems (EvLTS)**

■ Projektleitung: Henkenberens, Christoph (Dr. med.), Bremer Michael (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Krüger, Marcus (Dr. med.), Klinik für Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie/MHH Förderung

### **Patientenzufriedenheit unter kurativer Strahlentherapie - eine multivariate Analyse**

■ Projektleitung: Becker-Schiebe, Martina (PD, Dr. med.); Kooperationspartner: Christof, Schäfer (PD Dr. med.), Strahlentherapie Straubing Förderung

## Originalpublikationen

Amankwah EK, Lin HY, Tyrer JP, Lawrenson K, Dennis J, Chornokur G, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Bruinsma F, Bandera EV, Bean YT, Beckmann MW, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Bunker CH, Butzow R, Campbell IG, Carty K, Chen Z, Chen YA, Chang-Claude J, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, du Bois A, Despierre E, Dicks E, Doherty JA, Dörk T, Durst M, Easton DF, Eccles DM, Edwards RP, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao YT, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goodman MT, Gronwald J, Harrington P, Harter P, Hasmad HN, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MA, Hillemanns P, Hogdall CK, Hogdall E, Hosono S, Iversen ES, Jakubowska A, Jensen A, Ji BT, Karlan BY, Jim H, Kellar M, Kiemeny LA, Krakstad C, Kjaer SK, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Lele S, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lim BK, Lissowska J, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, McNeish I, Menon U, Milne RL, Modugno F, Moysich KB, Ness RB, Nevanlinna H, Eilber U, Odunsi K, Olson SH, Orlow I, Orsulic S, Weber RP, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Peltari LM, Permuth-Wey J, Pike MC, Poole EM, Risch HA, Rosen B, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schernhammer E, Schwaab I, Shu XO, Shvetsov YB, Siddiqui N, Sieh W, Song H, Southey MC, Spiewankiewicz B, Sucheston-Campbell L, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Thomsen L, Tangen IL, Tworoger SS, van Altena AM, Vierkant RA, Vergote I, Walsh CS, Wang-Gohrke S, Wentzensen N, Whittemore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Wu AH, Wu X, Woo YL, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Kelemen LE, Berchuck A, Georgia Chenevix-Trench on behalf of the AOCs management group, Schildkraut JM, Ramus SJ, Goode EL, Monteiro AN, Gayther SA, Narod SA, Pharoah PD, Sellers TA, Phelan CM. Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Gene Variants and Epithelial Ovarian Cancer (EOC) Risk. *Genet Epidemiol* 2015;39(8):689-697

Avsar M, Jansson K, Sommer W, Kruse B, Thissen S, Dreckmann K, Knoefel AK, Salman J, Hafer C, Hecker J, Buechler G, Karstens JH, Jonigk D, Länger F, Kaever V, Falk CS, Hewicker-Trautwein M, Ungefroren H, Haverich A, Strüber M, Warnecke G. Augmentation of Transient Donor Cell Chimerism and Alloantigen-Specific Regulation of Lung Transplants in Miniature Swine. *Am J Transplant* 2015;DOI: 10.1111/ajt.13629

Becker Schiebe M, Hoffmann W. Konventionell bestimmte Sicherheitsräume erfassen die Prostatalage unvollständig: nach Prostatektomie. *InfO Onkologie* 2015;(4)17-18

Becker-Schiebe M, Christiansen H. Update zur kombinierten Radio-, Radiochemo- und alleinigen Chemotherapie bei der multimodalen Therapie des Nasopharynxkarzinoms - eine MAC-NPC-Metaanalyse. *Strahlenther Onkol* 2015;191(12):991-993

Becker-Schiebe M, Hoffmann W. Thorakale Radiotherapie bei kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium <B>extensive disease</B>. *Onkologie* 2015;21(3):259-260

Becker-Schiebe M, Pinkert U, Ahmad T, Schäfer C, Hoffmann W, Franz H. Predictors of overall satisfaction of cancer pati-

ents undergoing radiation therapy. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:1381-1388

Becker-Schiebe M, Sperling M, Pinkert U, Hoffmann W. Impact of p16 Alterations and Pretreatment Anemia on Toxicity in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Definitive Radiochemotherapy. *Oncol Res Treat* 2015;38(11):570-576

Becker-Schiebe M, Wetzel M, Wetzel F, Christiansen H, Hoffmann W. Hematologic toxicity of temozolomide and radiation in glioblastoma patients - correlation with clinicopathological factors. *Clinical Medicine Journal* 2015;1(2):63-69

Bruns F, Bremer M. Qualitätsmerkmale in der Strahlentherapie. *Forum* 2015;30(6):500-506

Bruns F, Hadamitzky C, Henkenberens C, Christiansen H. Erfassung relevanter Spätfolgen mittels Patientenfragebögen am Beispiel des Lymphödems nach Strahlentherapie bei Mammakarzinom. *Experimentelle Strahlentherapie und klinische Strahlenbiologie* 2015;24:40-44

Chornokur G, Lin HY, Tyrer JP, Lawrenson K, Dennis J, Amankwah EK, Qu X, Tsai YY, Jim HS, Chen Z, Chen AY, Permuth-Wey J, Aben KKh, Anton-Culver H, Antonenkova N, Bruinsma F, Bandera EV, Bean YT, Beckmann MW, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Bunker CH, Butzow R, Campbell IG, Carty K, Chang-Claude J, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, du Bois A, Despierre E, Dicks E, Doherty JA, Dörk T, Durst M, Easton DF, Eccles DM, Edwards RP, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao YT, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goodman MT, Gronwald J, Harrington P, Harter P, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MA, Hillemanns P, Hogdall CK, Hogdall E, Hosono S, Jakubowska A, Jensen A, Ji BT, Karlan BY, Kelemen LE, Kellar M, Kiemeny LA, Krakstad C, Kjaer SK, Kupryjanczyk J, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Lele S, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lim BK, Lissowska J, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, McNeish I, Menon U, Milne RL, Modugno F, Moysich KB, Ness RB, Nevanlinna H, Eilber U, Odunsi K, Olson SH, Orlow I, Orsulic S, Weber RP, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Peltari LM, Pike MC, Poole EM, Risch HA, Rosen B, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schernhammer E, Schwaab I, Shu XO, Shvetsov YB, Siddiqui N, Sieh W, Song H, Southey MC, Spiewankiewicz B, Sucheston L, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Thomsen L, Tangen IL, Tworoger SS, van Altena AM, Vierkant RA, Vergote I, Walsh CS, Wang-Gohrke S, Wentzensen N, Whittemore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Wu AH, Wu X, Woo YL, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Hasmad HN, Berchuck A, Georgia Chenevix-Trench on behalf of the AOCs management group, Iversen ES, Schildkraut JM, Ramus SJ, Goode EL, Monteiro AN, Gayther SA, Narod SA, Pharoah PD, Sellers TA, Phelan CM. Common Genetic Variation In Cellular Transport Genes and Epithelial Ovarian Cancer (EOC) Risk. *PLoS One* 2015;10(6):e0128106

Darabi H, McCue K, Beesley J, Michailidou K, Nord S, Kar S, Humphreys K, Thompson D, Ghoussaini M, Bolla MK, Dennis J, Wang



Q, Canisius S, Scott CG, Apicella C, Hopper JL, Southey MC, Stone J, Broeks A, Schmidt MK, Scott RJ, Lophatananon A, Muir K, Beckmann MW, Ekici AB, Fasching PA, Heusinger K, Dos-Santos-Silva I, Peto J, Tomlinson I, Sawyer EJ, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Arndt V, Brenner H, Engel C, Meindl A, Schmutzler RK, German Consortium of Hereditary Breast and Ovarian Cancer, Arnold N, Brauch H, Hamann U, Chang-Claude J, Khan S, Nevanlinna H, Ito H, Matsuo K, Bogdanova NV, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, kConFab/AOCS Investigators, Kosma VM, Mannermaa A, Tseng CC, Wu AH, Floris G, Lambrechts D, Rudolph A, Peterlongo P, Radice P, Couch FJ, Vachon C, Giles GG, McLean C, Milne RL, Dugue PA, Haiman CA, Maskarinec G, Woolcott C, Henderson BE, Goldberg MS, Simard J, Teo SH, Mariapun S, Helland A, Haakensen V, Zheng W, Beeghly-Fadiel A, Tamimi R, Jukkola-Vuorinen A, Winqvist R, Andrulis IL, Knight JA, Devilee P, Tollenaar RA, Figueroa J, Garcia-Closas M, Czene K, Hooning MJ, Tilanus-Linthorst M, Li J, Gao YT, Shu XO, Cox A, Cross SS, Luben R, Khaw KT, Choi JY, Kang D, Hartman M, Lim WY, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, McKay J, Sangrajrang S, Toland AE, Yannoukakos D, Shen CY, Yu JC, Ziogas A, Schoemaker MJ, Swerdlow A, Borresen-Dale AL, Kristensen V, French JD, Edwards SL, Dunning AM, Easton DF, Hall P, Chenevix-Trench G. Polymorphisms in a Putative Enhancer at the 10q21.2 Breast Cancer Risk Locus Regulate NRBF2 Expression. *Am J Hum Genet* 2015;97(1):22-34

Day FR, Ruth KS, Thompson DJ, Lunetta KL, Pervjakova N, Chasman DI, Stolk L, Finucane HK, Sulem P, Bulik-Sullivan B, Esko T, Johnson AD, Elks CE, Franceschini N, He C, Altmaier E, Brody JA, Franke LL, Huffman JE, Keller MF, McArdle PF, Nutile T, Porcu E, Robino A, Rose LM, Schick UM, Smith JA, Teumer A, Traglia M, Vuckovic D, Yao J, Zhao W, Albrecht E, Amin N, Corre T, Hottenga JJ, Mangino M, Smith AV, Tanaka T, Abecasis GR, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antoniou AC, Arndt V, Arnold AM, Barbieri C, Beckmann MW, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Bernstein L, Bielski SJ, Blomqvist C, Boerwinkle E, Bogdanova NV, Bojesen SE, Bolla MK, Borresen-Dale AL, Boutin TS, Brauch H, Brenner H, Bruning T, Burwinkel B, Campbell A, Campbell H, Chanock SJ, Chapman JR, Chen YI, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Coviello AD, Cox A, Czene K, Darabi H, De Vivo I, Demerath EW, Dennis J, Devilee P, Dörk T, Dos-Santos-Silva I, Dunning AM, Eicher JD, Fasching PA, Faul JD, Figueroa J, Flesch-Janys D, Gandin I, Garcia ME, Garcia-Closas M, Giles GG, Grotto GG, Goldberg MS, Gonzalez-Neira A, Goodarzi MO, Grove ML, Gudbjartsson DE, Guenel P, Guo X, Haiman CA, Hall P, Hamann U, Henderson BE, Hocking LJ, Hofman A, Homuth G, Hooning MJ, Hopper JL, Hu FB, Huang J, Humphreys K, Hunter DJ, Jakubowska A, Jones SE, Kabisch M, Karasik D, Knight JA, Kolcic I, Kooperberg C, Kosma VM, Kriebel J, Kristensen V, Lambrechts D, Langenberg C, Li J, Li X, Lindstrom S, Liu Y, Luan J, Lubinski J, Magi R, Mannermaa A, Manz J, Margolin S, Marten J, Martin NG, Masciullo C, Meindl A, Michailidou K, Mihailov E, Milani L, Milne RL, Muller-Nurasyid M, Nalls M, Neale BM, Nevanlinna H, Neven P, Newell AB, Nordestgaard BG, Olson JE, Padmanabhan S, Peterlongo P, Peters U, Petersmann A, Peto J, Pharoah PD, Pirastu NN, Pirie A, Pistic G, Polasek O, Porteous D, Psaty BM, Pylkas K, Radice P, Raffel LJ, Rivadeneira F, Rudan I, Rudolph A, Ruggiero D, Sala CF, Sanna S, Sawyer EJ, Schlessinger D, Schmidt MK, Schmidt F,

Schmutzler RK, Schoemaker MJ, Scott RA, Seynaeve CM, Simard J, Sorice R, Southey MC, Stockl D, Strauch K, Swerdlow A, Taylor KD, Thorsteinsdottir U, Toland AE, Tomlinson I, Truong T, Tryggvadottir L, Turner ST, Vozzi D, Wang Q, Wellons M, Willemsen G, Wilson JF, Winqvist R, Wolfenbuttel BB, Wright AF, Yannoukakos D, Zemunik T, Zheng W, Zygumunt M, Bergmann S, Boomsma DI, Buring JE, Ferrucci L, Montgomery GW, Gudnason V, Spector TD, van Duijn CM, Alizadeh BZ, Ciullo M, Crisponi L, Easton DF, Gasparini PP, Gieger C, Harris TB, Hayward C, Kardina SL, Kraft P, McKnight B, Metspalu A, Morrison AC, Reiner AP, Ridker PM, Rotter JJ, Toniolo D, Uitterlinden AG, Ulivi S, Volzke H, Wareham NJ, Weir DR, Yerges-Armstrong LM, PRACTICAL Consortium, kConFab Investigators, AOCS Investigators, Generation Scotland, EPIC-InterAct Consortium, LifeLines Cohort Study, Price AL, Stefansson K, Visser JA, Ong KK, Chang-Claude J, Murabito JM, Perry JR, Murray A. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nat Genet* 2015;47(11):1294-1303

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, Guénel P, Truong T, Menegaux F, Sanchez M, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, González-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 YD, Brüning T, 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 VM, Hartikainen JM, kConFab Investigators, Wu AH, Tseng CC, 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, Labrèche F, Dumont M, Teo SH, Yip CH, See MH, Cornes B, Cheng CY, Ikram MK, Kristensen V, Norwegian Breast Cancer Study, Zheng W, Halverson SL, Shrubsole M, Long J, Winqvist R, Pylkäs 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, Hooning MJ, Hollestelle A, Martens JW, Collée JM, Hall P, Li J, Humphreys K, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Cox A, Cross SS, Reed MW, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Shah M, Ghousaini M, Kang D, Choi JY, Park SK, Noh DY, 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 CY, Wu PE, Yu JC, Hou MF, 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

Gösling T, Becker-Schiebe M. Chirurgische Therapie der Skelettmetastasen. *Unfallchirurg* 2015;118(4):347-363

Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M, Andratschke N, Blanck O, Boda-Heggemann J, Dieckmann K, Duma M, Ernst I, Ganswindt U, Hass P, Henkenberens C, Holy R, Imhoff D, Kahl HK, Krempien R, Lohaus F, Nestle U, Nevinny-Stickel M, Petersen C, Semrau S, Streblo J, Wendt TG, Wittig A, Flentje M, Sterzing F. Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol* 2015;DOI: 10.1016/j.radonc.2015.09.008

Guo X, Long J, Zeng C, Michailidou K, Ghoussaini M, Bolla MK, Wang Q, Milne RL, Shu XO, Cai Q, Beesley J, Kar SP, Andrulis IL, Anton-Culver H, Arndt V, Beckmann MW, Beeghly-Fadiel A, Benitez J, Blot W, Bogdanova N, Bojesen SE, Brauch H, Brenner H, Brinton LA, Broeks A, Bruning T, Burwinkel B, Cai H, Canisius SV, Chang-Claude J, Choi JY, Couch FJ, Cox A, Cross SS, Czene K, Darabi H, Devilee P, Droit A, Dörk T, Fasching PA, Fletcher O, Flyger H, Fostira F, Gaborieau V, Garcia-Closas M, Giles GG, Grip M, Guenel P, Haiman CA, Hamann U, Hartman M, Hollestelle A, Hopper JL, Hsiung CN, Ito H, Jakubowska A, Johnson N, Kabisch M, Kang D, Khan S, Knight JA, Kosma VM, Lambrechts D, Le Marchand L, Li J, Lindblom A, Lophatananon A, Lubinski J, Mannermaa A, Manoukian S, Margolin S, Marme F, Matsuo K, McLean CA, Meindl A, Muir K, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Nord S, Olson JE, Orr N, Peterlongo P, Choudary Putti T, Rudolph A, Sangrajrang S, Sawyer EJ, Schmidt MK, Schmutzler RK, Shen CY, Shi J, Shrubsole MJ, Southey MC, Swerdlow A, Teo SH, Thienpont B, Toland AE, Tollenaar RA, Tomlinson IP, Truong T, Tseng CC, van den Ouweland A, Wen W, Wingqvist R, Wu AH, Yip CH, Zamora MP, Zheng Y, Hall P, Pharoah PD, Simard J, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Easton DF, Zheng W. Fine-scale mapping of the 4q24 locus identifies two independent loci associated with breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(11):1680-1691

Henkenberens C, Meinecke D, Michael S, Bremer M, Christiansen H. Dosisreduzierte elektive Lymphknotenbestrahlung beim nodalnegativen Analkarzinom: Zurück zu den Wurzeln? *Strahlenther Onkol* 2015;191(11):845-854

Henkenberens C, Merseburger AS, Bengel F, Derlin T, Hueper K, Grünwald V, Christiansen H. Radiotherapy for isolated lymph node metastases in patients with locally advanced prostate cancer after primary therapy. *World J Urol* 2015;DOI: 10.1007/s00345-015-1733-y

Hille-Betz U, Vaske B, Bremer M, Soergel P, Kundu S, Klapdor R, Hillemanns P, Henkenberens C. Spätnebenwirkungen der Bestrahlung, kosmetisches Ergebnis und Schmerzen bei Brustkrebspatientinnen nach brusterhaltender Chirurgie und dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie: Risikomodifizierende Faktoren. *Strahlenther Onkol* 2016;192(1):8-16

Ihler F, Koopmann M, Weiss BG, Dröge LH, Durisin M, Christiansen H, Weiss D, Canis M, Wolff HA. Surgical margins and oncologic results after carcinoma of the external auditory canal. *Laryngoscope* 2015;125(9):2107-2112

Jim HS, Lin HY, Tyrer JP, Lawrenson K, Dennis J, Chornokur G, Chen Z, Chen AY, Permuth-Wey J, Aben KK, Anton-Culver H, Antonenkova N, Bruinsma F, Bandera EV, Bean YT, Beckmann MW, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Bunker CH, Butzow R, Campbell IG, Carty K, Chang-Claude J, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, du Bois A, Despierre E, Sieh W, Doherty JA, Dörk T, Dürst M, Easton DF, Eccles DM, Edwards RP, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao YT, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goodman MT, Gronwald J, Harter P, Hasmad HN, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MA, Hillemanns P, Hogdall CK, Hogdall E, Hosono S, Iversen ES, Jakubowska A, Jensen A, Ji BT, Karlan BY, Kellar M, Kiemeny LA, Krakstad C, Kjaer SK, Kupryjanczyk J, Vierkant RA, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Lele S, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lim BK, Lissowska J, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Massuger LF, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, McNeish I, Menon U, Milne RL, Modugno F, Thomsen L, Moysich KB, Ness RB, Nevanlinna H, Eilber U, Odunsi K, Olson SH, Orlov I, Orsulic S, Palmieri Weber R, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Pelttari LM, Pike MC, Poole EM, Schernhammer E, Risch HA, Rosen B, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schwaab I, Shu XO, Shvetsov YB, Siddiqui N, Song H, Southey MC, Spiewankiewicz B, Sucheston-Campbell L, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Tangen IL, Tworoger SS, van Altena AM, Vergote I, Walsh CS, Wang-Gohrke S, Wentzensen N, Whittemore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Wu AH, Wu X, Woo YL, Yang H, Zheng W, Zogas A, Amankwah E, Berchuck A, Georgia Chenevix-Trench on behalf of the AOCs management group 95 96, Schildkraut JM, Kelemen LE, Ramus SJ, Monteiro AN, Goode EL, Narod SA, Gayther SA, Pharoah PD, Sellers TA, Phelan CM. Common Genetic Variation in Circadian Rhythm Genes and Risk of Epithelial Ovarian Cancer (EOC). *J Genet Genome Res* 2015;2(2):

Kabisch M, Bermejo JL, Dünneber T, Ying S, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Shah M, Perkins BJ, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Lambrechts D, Neven P, Peeters S, Weltens C, Couch FJ, Olson JE, Wang X, Purrington K, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Johnson N, Fletcher O, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Schmidt MK, Broeks A, Cornelissen S, Hogervorst FB, Li J, Brand JS, Humphreys K, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Sanchez M, Burwinkel B, Marme F, Yang R, Bugert P, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Pilar Zamora M, Arias Perez JI, Cox A, Cross SS, Reed MW, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group, Haiman CA, Schumacher F, Henderson BE, Le Marchand L, Lindblom A, Margolin S, Hooning MJ, Hollestelle A, Kriege M, Koppert LB, Hopper JL, Southey MC, Tsimiklis H, Apicella C, Slettedahl S, Toland AE, Vachon C, Yannoukakis D, Giles GG, Milne RL, McLean C, Fasching PA, Ruebner M, Ekici AB, Beckmann MW, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Ashworth A,

Orr N, Schoemaker MJ, Swerdlow A, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Winqvist R, Pytkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Brauch H, Brüning T, Ko YD, The GENICA Network, Radice P, Peterlongo P, Scuvera G, Fortuzzi S, Bogdanova N, Dörk T, 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, Zheng W, Shrubsole MJ, Cai Q, Torres D, Anton-Culver H, Kristensen V, Bacot F, Tessier DC, Vincent D, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Simard J, Chenevix-Trench G, Hall P, Pharoah PD, Dunning AM, Easton DF, Hamann U. Inherited variants in the inner centromere protein (INCENP) gene of the chromosomal passenger complex contribute to the susceptibility of ER negative breast cancer. *Carcinogenesis* 2015;36(2):256-271

Kup PG, Nieder C, Geinitz H, Henkenberens C, Besserer A, Oechser M, Schill S, Mücke R, Scherer V, Combs SE, Adamietz IA, Fakhrian K. The prognostic value of irradiated lung volumes on the prediction of intra-/ post-operative mortality in patients after neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer. A retrospective multicenter study. *J Cancer* 2015;6(3):254-260

Lee AW, Templeman C, Stram DA, Beesley J, Tyrer J, Berchuck A, Pharoah PP, Chenevix-Trench G, Pearce CL, Ovarian Cancer Association Consortium. Evidence of a genetic link between endometriosis and ovarian cancer. *Fertil Steril* 2016;105(1):35-45.e10

Lei J, Rudolph A, Moysich KB, Behrens S, Goode EL, Bolla MK, Dennis J, Dunning AM, Easton DF, Wang Q, Benitez J, Hopper JL, Southey MC, Schmidt MK, Broeks A, Fasching PA, Haeberle L, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Sawyer EJ, Tomlinson I, Burwinkel B, Marme F, Guenel P, Truong T, Bojesen SE, Flyger H, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Gonzalez-Neira A, Menendez P, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Brenner H, Arndt V, Meindl A, Schmutzler RK, Brauch H, Hamann U, Nevanlinna H, Fagerholm R, Dörk T, Bogdanova NV, Mannermaa A, Hartikainen JM, Australian Ovarian Study Group, kConFab Investigators, Van Dijk L, Smeets A, Flesch-Janys D, Eilber U, Radice P, Peterlongo P, Couch FJ, Hallberg E, Giles GG, Milne RL, Haiman CA, Schumacher F, Simard J, Goldberg MS, Kristensen V, Borresen-Dale AL, Zheng W, Beeghly-Fadiel A, Winqvist R, Grip M, Andrulis IL, Glendon G, Garcia-Closas M, Figueroa J, Czene K, Brand JS, Darabi H, Eriksson M, Hall P, Li J, Cox A, Cross SS, Pharoah PD, Shah M, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Ademuyiwa F, Ambrosone CB, Swerdlow A, Jones M, Chang-Claude J. Genetic variation in the immunosuppression pathway genes and breast cancer susceptibility: a pooled analysis of 42,510 cases and 40,577 controls from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum Genet* 2016;135(1):137-154

Lu Y, Cuellar-Partida G, Painter JN, Nyholt DR, Australian Ovarian Cancer Study, International Endogene Consortium (IEC), Morris AP, Fasching PA, Hein A, Burghaus S, Beckmann MW, Lambrechts D, Van Nieuwenhuysen E, Vergote I, Vanderstichele A, Doherty JA, Rossing MA, Wicklund KG, Chang-Claude J, Eilber U, Rudolph A, Wang-Gohrke S, Goodman MT, Bogdanova N, Dörk T, Dürst M, Hillemanns P, Runnebaum IB, Antonenkova N, Butzow R, Leminen A, Nevanlinna H, Peltari LM, Edwards RP, Kelley JL, Modugno F, Moysich KB, Ness RB, Cannioto R, Hogdall E, Jensen A, Giles

GG, Bruinsma F, Kjaer SK, Hildebrandt MA, Liang D, Lu KH, Wu X, Bisogna M, Dao F, Levine DA, Cramer DW, Terry KL, Tworoger SS, Missmer S, Bjorge L, Salvesen HB, Kopperud RK, Bischof K, Aben KK, Kiemeny LA, Massuger LF, Brooks-Wilson A, Olson SH, McGuire V, Rothstein JH, Sieh W, Whittemore AS, Cook LS, Le ND, Gilks CB, Gronwald J, Jakubowska A, Lubinski J, Gawelko J, Song H, Tyrer JP, Wentzensen N, Brinton L, Trabert B, Lissowska J, McLaughlin JR, Narod SA, Phelan C, Anton-Culver H, Ziogas A, Eccles D, Gayther SA, Gentry-Maharaj A, Menon U, Ramus SJ, Wu AH, Dansonka-Mieszkowska A, Kupryjanczyk J, Timorek A, Szafron L, Cunningham JM, Fridley BL, Winham SJ, Bandera EV, Poole EM, Morgan TK, Risch HA, Goode EL, Schildkraut JM, Webb PM, Pearce CL, Berchuck A, Pharoah PD, Montgomery GW, Zondervan KT, Chenevix-Trench G, McGregor S. Shared genetics underlying epidemiological association between endometriosis and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2015;24(20):5955-5964

Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Dunning AM, Shah M, Luben R, Brown J, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Dudbridge F, Johnson N, Schmidt MK, Broeks A, Verhoef S, Rutgers EJ, Swerdlow A, Ashworth A, Orr N, Schoemaker MJ, Figueroa J, Chanock SJ, Brinton L, Lissowska J, Couch FJ, Olson JE, Vachon C, Pankratz VS, Lambrechts D, Wildiers H, Van Ongeval C, van Limbergen E, Kristensen V, Grenaker Alnaes G, Nord S, Borresen-Dale AL, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Burwinkel B, Marme F, Schnee Weiss A, Sohn C, Trentham-Dietz A, Newcomb P, Titus L, Egan KM, Hunter DJ, Lindstrom S, Tamimi RM, Kraft P, Rahman N, Turnbull C, Renwick A, Seal S, Li J, Liu J, Humphreys K, Benitez J, Pilar Zamora M, Arias Perez JJ, Menendez P, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Bogdanova NV, Antonenkova NN, Dörk T, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Ziogas A, Bernstein L, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, van Asperen CJ, Cox A, Cross SS, Reed MW, Khusnutdinova E, Bermisheva M, Prokofyeva D, Takhirova Z, Meindl A, Schmutzler RK, Sutter C, Yang R, Schurmann P, Bremer M, Christiansen H, Park-Simon TW, Hillemanns P, Guenel P, Truong T, Menegaux F, Sanchez M, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Pensotti V, Hopper JL, Tsimiklis H, Apicella C, Southey MC, Brauch H, Brüning T, Ko YD, Sigurdson AJ, Doody MM, Hamann U, Torres D, Ulmer HU, Forsti A, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Marie Mulligan A, Chenevix-Trench G, Balleine R, Giles GG, Milne RL, McLean C, Lindblom A, Margolin S, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Le Marchand L, Eilber U, Wang-Gohrke S, Hoening MJ, Hollestelle A, van den Ouweland AM, Koppert LB, Carpenter J, Clarke C, Scott R, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Karina Dieffenbach A, Winqvist R, Pytkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Offit K, Vijai J, Robson M, Rau-Murthy R, Dwek M, Swann R, Annie Perkins K, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Eccles DM, Tapper WJ, Rafiq S, John EM, Whittemore AS, Slager S, Yannoukakos D, Toland AE, Yao S, Zheng W, Halverson SL, Gonzalez-Neira A, Pita G, Rosario Alonso M, Alvarez N, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Simard J, Hall

P, Easton DF, Garcia-Closas M. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(5):DOI: 10.1093/jnci/djv036

Meeks HD, Song H, Michailidou K, Bolla MK, Dennis J, Wang Q, Barrowdale D, Frost D, EMBRACE, McGuffog L, Ellis S, Feng B, Buys SS, Hopper JL, Southey MC, Tesoriero A, kConFab Investigators, James PA, Bruinsma F, Campbell IG, Australia Ovarian Cancer Study Group, Broeks A, Schmidt MK, Hogervorst FB, HEBON, Beckman MW, Fasching PA, Fletcher O, Johnson N, Sawyer EJ, Riboli E, Banerjee S, Menon U, Tomlinson I, Burwinkel B, Hamann U, Marme F, Rudolph A, Janavicius R, Tihomirova L, Tung N, Garber J, Cramer D, Terry KL, Poole EM, Tworoger SS, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Godwin AK, Guenel P, Truong T, GEMO Study Collaborators, Stoppa-Lyonnet D, Damiola F, Mazoyer S, Sinilnikova OM, Isaacs C, Maugard C, Bojesen SE, Flyger H, Gerdes AM, Hansen TV, Jensen A, Kjaer SK, Hogdall C, Hogdall E, Pedersen IS, Thomassen M, Benitez J, Gonzalez-Neira A, Osorio A, Hoya M, Segura PP, Diez O, Lazaro C, Brunet J, Anton-Culver H, Eunjung L, John EM, Neuhausen SL, Ding YC, Castillo D, Weitzel JN, Ganz PA, Nussbaum RL, Chan SB, Karlan BY, Lester J, Wu A, Gayther S, Ramus SJ, Sieh W, Whittemore AS, Monteiro AN, Phelan CM, Terry MB, Piedmonte M, Offit K, Robson M, Levine D, Moysich KB, Cannioto R, Olson SH, Daly MB, Nathanson KL, Domchek SM, Lu KH, Liang D, Hildebrandt MA, Ness R, Modugno F, Pearce L, Goodman MT, Thompson PJ, Brenner H, Butterbach K, Meindl A, Hahnen E, Wappenschmidt B, Brauch H, Bruning T, Blomqvist C, Khan S, Nevanlinna H, Peltari LM, Aittomaki K, Butzow R, Bogdanova NV, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Rantala J, Kosma VM, Mannermaa A, Lambrechts D, Neven P, Claes KB, Maerken TV, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Heitz F, Varon-Mateeva R, Peterlongo P, Radice P, Viel A, Barile M, Peissel B, Manoukian S, Montagna M, Olliani C, Peixoto A, Teixeira MR, Collavoli A, Hallberg E, Olson JE, Goode EL, Hart SN, Shimelis H, Cunningham JM, Giles GG, Milne RL, Healey S, Tucker K, Haiman CA, Henderson BE, Goldberg MS, Tischkowitz M, Simard J, Soucy P, Eccles DM, Le N, Borresen-Dale AL, Kristensen V, Salvesen HB, Borge L, Bandera EV, Risch H, Zheng W, Beeghly-Fadiel A, Cai H, Pylkas K, Tollenaar RA, Ouweland AM, Andrulis IL, Knight JA, OCGN, Narod S, Devilee P, Winquist R, Figueroa J, Greene MH, Mai PL, Loud JT, Garcia-Closas M, Schoemaker MJ, Czene K, Darabi H, McNeish I, Siddiqui N, Glasspool R, Kwong A, Park SK, Teo SH, Yoon SY, Matsuo K, Hosono S, Woo YL, Gao YT, Foretova L, Singer CF, Rappaport-Furhauser C, Friedman E, Laitman Y, Rennert G, Imyanitov EN, Hulick PJ, Olopade OI, Senter L, Olah E, Doherty JA, Schildkraut J, Koppert LB, Kiemeny LA, Massuger LF, Cook LS, Pejovic T, Li J, Borg A, Ofverholm A, Rossing MA, Wentzensen N, Henriksson K, Cox A, Cross SS, Pasini BJ, Shah M, Kabisch M, Torres D, Jakubowska A, Lubinski J, Gronwald J, Agnarsson BA, Kupryjanczyk J, Moes-Sosnowska J, Fostira F, Konstantopoulou I, Slager S, Jones M, Prostate cancer Association group To Investigate Cancer Associated Alterations in the genome, Antoniou AC, Berchuck A, Swerdlow A, Chenevix-Trench G, Dunning AM, Pharoah PD, Hall P, Easton DF, Couch FJ, Spurdle AB, Goldgar DE. BRCA2 Polymorphic Stop Codon K3326X and the Risk of Breast, Prostate, and Ovarian Cancers. *J Natl Cancer Inst* 2015;108(2):DOI: 10.1093/jnci/djv315

Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, Canisius S, Dennis J, Lush MJ, Maranian MJ, Bolla MK, Wang Q, Shah M, Perkins BJ, Czene K, Eriksson M, Darabi H, Brand JS, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Flyger H, Nielsen SF, Rahman N, Turnbull C, BOCS, Fletcher O, Peto J, Gibson L, Dos-Santos-Silva I, Chang-Claude J, Flesch-Janys D, Rudolph A, Eilber U, Behrens S, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomaki K, Blomqvist C, Khan S, Aaltonen K, Ahsan H, Kibriya MG, Whittemore AS, John EM, Malone KE, Gammon MD, Santella RM, Ursin G, Makalic E, Schmidt DF, Casey G, Hunter DJ, Gapstur SM, Gaudet MM, Diver WR, Haiman CA, Schumacher F, Henderson BE, Le Marchand L, Berg CD, Chanock SJ, Figueroa J, Hoover RN, Lambrechts D, Neven P, Wildiers H, van Limbergen E, Schmidt MK, Broeks A, Verhoef S, Cornelissen S, Couch FJ, Olson JE, Hallberg E, Vachon C, Waisfisz Q, Meijers-Heijboer H, Adank MA, van der Lujt RB, Li J, Liu J, Humphreys K, Kang D, Choi JY, Park SK, Yoo KY, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Tajima K, Guenel P, Truong T, Mulot C, Sanchez M, Burwinkel B, Marme F, Surowy H, Sohn C, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Gonzalez-Neira A, Benitez J, Zamora MP, Perez JJ, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Cox A, Cross SS, Reed MW, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Mulligan AM, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, kConFab Investigators, AOCs Group, Lindblom A, Margolin S, Teo SH, Yip CH, Taib NA, Tan GH, Hooning MJ, Hollestelle A, Martens JW, Collee JM, Blot W, Signorello LB, Cai Q, Hopper JL, Southey MC, Tsimiklis H, Apicella C, Shen CY, Hsiung CN, Wu PE, Hou MF, Kristensen VN, Nord S, Alnaes GI, NBCS, Giles GG, Milne RL, McLean C, Canzian F, Trichopoulos D, Peeters P, Lund E, Sund M, Khaw KT, Gunter MJ, Palli D, Mortensen LM, Dossus L, Huerta JM, Meindl A, Schmutzler RK, Sutter C, Yang R, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Hartman M, Miao H, Chia KS, Chan CW, Fasching PA, Hein A, Beckmann MW, Haeberle L, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Ashworth A, Orr N, Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Brinton L, Garcia-Closas M, Zheng W, Halverson SL, Shrubsole M, Long J, Goldberg MS, Labreche F, Dumont M, Winquist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Brauch H, Hamann U, Bruning T, GENICA Network, Radice P, Peterlongo P, Manoukian S, Bernard L, Bogdanova NV, Dörk T, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska K, Huzarski T, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Slager S, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukakis D, Kabisch M, Torres D, Neuhausen SL, Anton-Culver H, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Healey CS, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Simard J, Pharoah PP, Kraft P, Dunning AM, Chenevix-Trench G, Hall P, Easton DF. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet* 2015;47(4):373-380

Nitsche M, Temme N, Carl UM, Hermann RM. CT Scanner Based Virtual Simulation of Radiotherapy Treatment by the PICTOR 3D®: System Does not Increase Efficacy in Daily Routine Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol* 2015;1(1):004-006

Orr N, Dudbridge F, Dryden N, Maguire S, Novo D, Perrakis E, Johnson N, Ghousaini M, Hopper JL, Southey MC, Apicella C, Stone J, Schmidt MK, Broeks A, Van't Veer LJ, Hogervorst FB, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Gibson L, Aitken Z, Warren

H, Sawyer E, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Burwinkel B, Marme F, Schneeweiss A, Sohn C, Guenel P, Truong T, Cordina-Duverger E, Sanchez M, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Benitez J, Zamora MP, Arias Perez JI, Menendez P, Anton-Culver H, Neuhausen SL, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Hamann U, Brauch H, Justenhoven C, Bruning T, Ko YD, Nevanlinna H, Aittomaki K, Blomqvist C, Khan S, Bogdanova N, Dörk T, Lindblom A, Margolin S, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Chenevix-Trench G, Beesley J, Lambrechts D, Moisse M, Floris G, Beuselinck B, Chang-Claude J, Rudolph A, Seibold P, Fleisch-Jany D, Radice P, Peterlongo P, Peissel B, Pensotti V, Couch FJ, Olson JE, Slettedahl S, 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, Kristensen V, Alnaes GG, Nord S, Borresen-Dale AL, Zheng W, Deming-Halverson S, Shrubsole M, Long J, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Devilee P, Tollenaar RA, Seynaeve CM, Van Asperen CJ, Garcia-Closas M, Figueroa J, Chanock SJ, Lissowska J, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Klevebring D, Hooning MJ, Hollestelle A, van Deurzen CH, Kriege M, Hall P, Li J, Liu J, Humphreys K, Cox A, Cross SS, Reed MW, Pharoah PD, Dunning AM, Shah M, Perkins BJ, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Ashworth A, Swerdlow A, Jones M, Schoemaker MJ, Meindl A, Schmutzler RK, Olsowold C, Slager S, Toland AE, Yannoukakos D, Muir K, Lophatananon A, Stewart-Brown S, Siriwanarangsana P, Matsuo K, Ito H, Iwata H, Ishiguro J, Wu AH, Tseng CC, Van Den Berg D, Stram DO, Teo SH, Yip CH, Kang P, Ikram MK, Shu XO, Lu W, Gao YT, Cai H, Kang D, Choi JY, Park SK, Noh DY, Hartman M, Miao H, Lim WY, Lee SC, Sangrajrang S, Gaborieau V, Brennan P, McKay J, Wu PE, Hou MF, Yu JC, Shen CY, Blot W, Cai Q, Signorello LB, Luccarini C, Bayes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Hunter DJ, Lindstrom S, Dennis J, Michailidou K, Bolla MK, Easton DF, Dos Santos Silva I, Fletcher O, Peto J, GENICA Network, kConFab Investigators, Australian Ovarian Cancer Study Group. Fine-mapping identifies two additional breast cancer susceptibility loci at 9q31.2. *Hum Mol Genet* 2015;24(10):2966-2984

Ovarian Cancer Association Consortium Breast Cancer Association Consortium and Consortium of Modifiers of BRCA1 and BRCA2, Hollestelle A, van der Baan FH, Berchuck A, Johnatty SE, Aben KK, Agnarsson BA, Aittomaki K, Alducci E, Andrulis IL, Anton-Culver H, Antonenkova NN, Antoniou AC, Apicella C, Arndt V, Arnold N, Arun BK, Arver B, Ashworth A, Australian Ovarian Cancer Study Group, Baglietto L, Balleine R, Bandera EV, Barrowdale D, Bean YT, Beckmann L, Beckmann MW, Benitez J, Berger A, Berger R, Beuselinck B, Bisogna M, Borge L, Blomqvist C, Bogdanova NV, Bojesen A, Bojesen SE, Bolla MK, Bonanni B, Brand JS, Brauch H, Breast Cancer Family Register, Brenner H, Brinton L, Brooks-Wilson A, Bruinsma F, Brunet J, Bruning T, Budzylowska A, Bunker CH, Burwinkel B, Butzow R, Buys SS, Caligo MA, Campbell I, Carter J, Chang-Claude J, Chanock SJ, Claes KB, Collee JM, Cook LS, Couch FJ, Cox A, Cramer D, Cross SS, Cunningham JM, Cybulski C, Czene K, Damiola F, Dansonka-Mieszkowska A, Darabi H, de la Hoya M, deFazio A, Dennis J, Devilee P, Dicks EM, Diez O, Doherty JA, Domchek SM, Dorfling CM, Dörk T, Silva ID, du Bois A, Dumont M,

Dunning AM, Duran M, Easton DF, Eccles D, Edwards RP, Ehrencrona H, Ejlertsen B, Ekici AB, Ellis SD, EMBRACE, Engel C, Eriksson M, Fasching PA, Feliubadalo L, Figueroa J, Fleisch-Jany D, Fletcher O, Fontaine A, Fortuzzi S, Fostira F, Fridley BL, Friebel T, Friedman E, Friel G, Frost D, Garber J, Garcia-Closas M, Gayther SA, GEMO Study Collaborators, GENICA Network, Gentry-Maharaj A, Gerdes AM, Giles GG, Glasspool R, Glendon G, Godwin AK, Goodman MT, Gore M, Greene MH, Grip M, Gronwald J, Gschwanter Kaulich D, Guenel P, Guzman SR, Haeberle L, Haiman CA, Hall P, Halverson SL, Hamann U, Hansen TV, Harter P, Hartikainen JM, Healey S, HEBON, Hein A, Heitz F, Henderson BE, Herzog J, T Hildebrandt MA, Hogdall CK, Hogdall E, Hogervorst FB, Hopper JL, Humphreys K, Huzarski T, Imyanitov EN, Isaacs C, Jakubowska A, Janavicius R, Jaworska K, Jensen A, Jensen UB, Johnson N, Jukkola-Vuorinen A, Kabisch M, Karlan BY, Kataja V, Kauff N, KConFab Investigators, Kelemen LE, Kerin MJ, Kiemeny LA, Kjaer SK, Knight JA, Knol-Bout JP, Konstantopoulou I, Kosma VM, Krakstad C, Kristensen V, Kuchenbaecker KB, Kupryjanczyk J, Laitman Y, Lambrechts D, Lambrechts S, Larson MC, Lasa A, Laurent-Puig P, Lazaro C, Le ND, Le Marchand L, Leminen A, Lester J, Levine DA, Li J, Liang D, Lindblom A, Lindor N, Lissowska J, Long J, Lu KH, Lubinski J, Lundvall L, Lurie G, Mai PL, Mannermaa A, Margolin S, Mariette F, Marme F, Martens JW, Massuger LF, Maugard C, Mazoyer S, McGuffog L, McGuire V, McLean C, McNeish I, Meindl A, Menegaux F, Menendez P, Menkiszak J, Menon U, Mensenkamp AR, Miller N, Milne RL, Modugno F, Montagna M, Moysich KB, Muller H, Mulligan AM, Muranen TA, Narod SA, Nathanson KL, Ness RB, Neuhausen SL, Nevanlinna H, Neven P, Nielsen FC, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Nussbaum RL, Odunsi K, Offit K, Olah E, Olopade OI, Olson JE, Olson SH, Oosterwijk JC, Orlow I, Orr N, Orsulic S, Osorio A, Ottini L, Paul J, Pearce CL, Pedersen IS, Peissel B, Pejovic T, Peltari LM, Perkins J, Permut-Wey J, Peterlongo P, Peto J, Phelan CM, Phillips KA, Piedmonte M, Pike MC, Platte R, Plisiecka-Halasa J, Poole EM, Poppe B, Pylkas K, Radice P, Ramus SJ, Rebbeck TR, Reed MW, Rennert G, Risch HA, Roh S, Rodriguez GC, Romero A, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum I, Salani R, Salvesen HB, Sawyer EJ, Schildkraut JM, Schmidt MK, Schmutzler RK, Schneeweiss A, Schoemaker MJ, Schrauder MG, Schumacher F, Schwaab I, Scuvera G, Sellers TA, Severi G, Seynaeve CM, Shah M, Shrubsole M, Siddiqui N, Sieh W, Simard J, Singer CF, Sinilnikova OM, Smeets D, Sohn C, Soller M, Song H, Soucy P, Southey MC, Stegmaier C, Stoppa-Lyonnet D, Sucheston L, SWE-BRCA, Swerdlow A, Tangen IL, Tea MK, Teixeira MR, Terry KL, Terry MB, Thomassen M, Thompson PJ, Tihomirova L, Tischkowitz M, Toland AE, Tollenaar RA, Tomlinson I, Torres D, Truong T, Tsimiklis H, Tung N, Tworoger SS, Tyrer JP, Vachon CM, Van 't Veer LJ, van Altena AM, Van Asperen CJ, van den Berg D, van den Ouweland AM, van Doorn HC, Van Nieuwenhuysen E, van Rensburg EJ, Vergote I, Verhoef S, Vierkant RA, Vijai J, Vitonis AF, von Wachenfeldt A, Walsh C, Wang Q, Wang-Gohrke S, Wappenschmidt B, Weischer M, Weitzel JN, Weltens C, Wentzensen N, Whittemore AS, Wilkens LR, Winqvist R, Wu AH, Wu X, Yang HP, Zaffaroni D, Pilar Zamora M, Zheng W, Ziogas A, Chenevix-Trench G, Pharoah PD, Rookus MA, Hooning MJ, Goode EL. No clinical utility of KRAS variant rs61764370 for ovarian or breast cancer. *Gynecol Oncol* 2015;DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.034

Pharoah PD, Song H, Dicks E, Intermaggio MP, Harrington P, Baynes C, Alsop K, Australian Ovarian Cancer Study Group, Bogdanova N, Cicek MS, Cunningham JM, Fridley BL, Gentry-Maharaj A, Hillemanns P, Lele S, Lester J, McGuire V, Moysich KB, Poblete S, Sieh W, Sucheston-Campbell L, Widschwendter M, Ovarian Cancer Association Consortium, Whittemore AS, Dörk T, Menon U, Odunsi K, Goode EL, Karlan BY, Bowtell DD, Gayther SA, Ramus SJ. PPM1D Mosaic Truncating Variants in Ovarian Cancer Cases May Be Treatment-Related Somatic Mutations. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(3):DOI: 10.1093/jnci/djv347

Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A, Karstens JH, Bartscht T. A new instrument for estimating the survival of patients with metastatic epidural spinal cord compression from esophageal cancer. *Radiol Oncol* 2015;49(1):86-90

Rades D, Huttenlocher S, Veninga T, Bajrovic A, Bremer M, Rudat V, Schild SE. A matched-pair analysis comparing 5x4 Gy and 10x3 Gy for metastatic spinal cord compression (MSCC) in patients with favorable survival prognoses. *Radiat Oncol* 2015;10:90

Rades D, Schild SE, Karstens JH, Hakim SG. Predicting survival of patients with metastatic epidural spinal cord compression from cancer of the head-and-neck. *Anticancer Res* 2015;35(1):385-388

Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, Fraser L, Gentry-Maharaj A, Hayward J, Philpott S, Anderson C, Edlund CK, Conti D, Harrington P, Barrowdale D, Bowtell DD, Alsop K, Mitchell G, AOCs Study Group, Cicek MS, Cunningham JM, Fridley BL, Alsop J, Jimenez-Linan M, Poblete S, Lele S, Sucheston-Campbell L, Moysich KB, Sieh W, McGuire V, Lester J, Bogdanova N, Dürst M, Hillemanns P, Ovarian Cancer Association Consortium, Odunsi K, Whittemore AS, Karlan BY, Dörk T, Goode EL, Menon U, Jacobs IJ, Antoniou AC, Pharoah PD, Gayther SA. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(11):10.1093/jnci/djv214. Print 2015 Nov

Rödel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, Hofheinz RD, Ghadimi M, Wolff HA, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Wittekind C, Ströbel P, Staib L, Wilhelm M, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R, Liersch T, German Rectal Cancer Study Group. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):979-989

Zhang B, Shu XO, Delahanty RJ, Zeng C, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Wen W, Long J, Li C, Dunning AM, Chang-Claude J, Shah M, Perkins BJ, Czene K, Darabi H, Eriksson M, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Nielsen SF, Flyger H, Lambrechts D, Neven P, Wildiers H, Floris G, Schmidt MK, Rookus MA, van den Hurk K, de Kort WL, Couch FJ, Olson JE, Hallberg E, Vachon C, Rudolph A, Seibold P, Flesch-Janys D, Peto J, Dos-Santos-Silva I, Fletcher O, Johnson N, Nevanlinna H, Muranen TA, Aittomäki K, Blomqvist C, Li J, Humphreys K, Brand J, Guenel P, Truong T, Cordina-Duverger E, Menegaux F, Burwinkel B, Marme F, Yang R,

Surowy H, Benitez J, Zamora MP, Perez JL, Cox A, Cross SS, Reed MW, Andrulis IL, Knight JA, Glendon G, Tchatchou S, Sawyer EJ, Tomlinson I, Kerin MJ, Miller N, Chenevix-Trench G, kConFab Investigators Australian Ovarian Study Group, Haiman CA, Henderson BE, Schumacher F, Marchand LL, Lindblom A, Margolin S, Hoening MJ, Martens JW, Tilanus-Linthorst MM, Collee JM, Hopper JL, Southey MC, Tsimiklis H, Apicella C, Slager S, Toland AE, Ambrosone CB, Yannoukakos D, Giles GG, Milne RL, McLean C, Fasching PA, Haeberle L, Ekici AB, Beckmann MW, Brenner H, Dieffenbach AK, Arndt V, Stegmaier C, Swerdlow AJ, Ashworth A, Orr N, Jones M, Figueroa J, Garcia-Closas M, Brinton L, Lissowska J, Dumont M, Winqvist R, Pylkas K, Jukkola-Vuorinen A, Grip M, Brauch H, Bruning T, Ko YD, Peterlongo P, Manoukian S, Bonanni B, Radice P, Bogdanova N, Antonenkova N, Dörk T, Mannermaa A, Kataja V, Kosma VM, Hartikainen JM, Devilee P, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Jakubowska A, Lubinski J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Hamann U, Torres D, Schmutzler RK, Neuhausen SL, Anton-Culver H, Kristensen VN, Grenaker Alnaes GI, DRIVE Project, Pierce BL, Kraft P, Peters U, Lindstrom S, Seminara D, Burgess S, Ahsan H, Whittemore AS, John EM, Gammon MD, Malone KE, Tessier DC, Vincent D, Bacot F, Luccarini C, Baynes C, Ahmed S, Maranian M, Healey CS, Gonzalez-Neira A, Pita G, Alonso MR, Alvarez N, Herrero D, Pharoah PD, Simard J, Hall P, Hunter DJ, Easton DF, Zheng W. Height and Breast Cancer Risk: Evidence From Prospective Studies and Mendelian Randomization. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(11):DOI: 10.1093/jnci/djv219

## Übersichtsarbeiten

Nitsche M, Dunst J, Carl UM, Hermann RM. Emerging Role of Hypofractionated Radiotherapy with Simultaneous Integrated Boost in Modern Radiotherapy of Breast Cancer *Breast Care (Basel)* 2015;10(5):320-324

## Abstracts

2015 wurden 14 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Cordes, Marie-Christine (Dr. med.): Belastung, Angst und Depression von Patienten mit Hirnmetastasen vor und nach Strahlentherapie.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Christiansen, Hans (Univ.-Prof. Dr. med.): Sprecher der Akademie der DEGRO zur „Fort- und Weiterbildung in der Radioonkologie“, Mitglied im „Wissenschaftlichen Beirat“ der Zeitschrift „Strahlentherapie und Onkologie“, Rubrik-Mitherausgeber der Zeitschrift „Der Onkologe“, Gutachterfähigkeit 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“) sowie Gutachterfähigkeit für die Ärztliche Stelle der Ärztekammer Niedersachsen/Bremen“.

Bremer, Michael (Prof. Dr. med.): Mitglied der Prüfungskommission der Ärztlichen Stelle Niedersachsen/Bremen; Gutachterfähigkeit für Fachzeitschriften: Strahlentherapie Onkologie, Radiation Oncology;

Wissenschaftlicher Beirat: Fachzeitschrift Strahlentherapie Onkologie.

Steinmann, Diana (PD Dr. med. Dr. rer. nat): Mitglied der AG "Supportivtherapie" der DEGRO und der Leitlinienkommission "Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie" und diversen wissenschaftlichen Gesellschaften: GPOH, APRO, PROS/SIOP, DKG, DHV, DZVhÄ, DGN. Associated Editor bei BMC Cancer, Gutachtertätigkeiten für verschiedene strahlentherapeutische und onkologische Journals, insbesondere Strahlentherapie und Onkologie, Radiotherapy and Oncology; Beurteilungen von Dissertations-, Habilitations- und Bachelorarbeiten.

Becker-Schiebe, Martina (PD, Dr. med.): Gutachtertätigkeit für memo - Magazine of European Medical Oncology, International Journal of Breast Cancer, Indian Journal of Cancer, Journal of Surgery, Journal of Otolaryngology and Reconstructive Surgery, Current Cancer Therapy Reviews und Medical Research Archives; Gutachter-Tätigkeit für die Ärztliche Stelle der Ärztekammer Niedersachsen; Prüfarzt für diverse Multicenter-Studien.

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, SPECT, PET, Hybrid-Bildgebung, 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 einer 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. Die Klinik ist an beiden Exzellenzclustern der MHH, sowie an mehreren weiteren Verbundprojekten beteiligt.

Ziel der Forschungsaktivitäten ist es, die Erkennung und Behandlung verschiedener Krankheiten, insbesondere des Herz/Kreislaufsystems, des Immunsystems, des Nervensystems, sowie von Tumorerkrankungen individuell zu optimieren.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Entwicklung neuer Folatrezeptor-vermittelter "Theranostics" für die personalisierte Tumorthherapie**

Zielgerichtete Therapien bei onkologischen Erkrankungen versprechen selektivere Wirkmechanismen, die sowohl mit einer Erhöhung der therapeutischen Potenz als auch mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil einhergehen. Insbesondere der Ansatz therapeutisch wirksame Radionuklide Carrier-vermittelt als systemische Therapie einzusetzen hat schon eine Reihe von klinischen Fortschritten erzielt. Die so erreichbare Strahlendosis im Tumor bei gleichzeitig tolerierbarer Bestrahlung von normalen, dosis-limitierenden Geweben stellt eine wesentliche Größe für den Erfolg solcher zielgerichteten, internen Radiotherapien (Endoradiotherapie) dar. Dabei spielen die physikalischen Eigenschaften wie Halbwertszeit und Partikelenergie und das Maß der Carrier-vermittelten Anreicherung im Tumorgewebe die wesentliche Rolle.

Neben gut etablierten Zielstrukturen an Oberflächen von Tumoren wie z.B. CD20 beim Lymphom oder Somatostatin-Rezeptoren bei neuroendokrinen Tumoren stellt auch der Folatrezeptor (FR) bei einer Reihe an soliden Tumoren eine vielversprechende Zielstruktur dar. Bei zahlreichen humanen Tumorentitäten wird eine starke Überexpression des Folatrezeptors (FR) gefunden und die Hemmung des Folsäuremetabolismus ist eine wesentliche Therapiesäule der



zytotoxischen Chemotherapie. Darüber hinaus hat sich der natürliche Ligand des FR, die Folsäure und ihre Derivate in bisherigen präklinischen Studien bereits als exzellenter onkologischer Targetingvektor erwiesen. Aufgrund der sehr geringen natürlichen FR-Expression in gesundem Gewebe (relevante Expression nur in den proximalen Nierenubuli) ist dieses Targetingkonzept nahezu universell einsetzbar. Eine FR-Überexpression liegt bei einem Großteil aller humanen Tumoren vor und garantiert dadurch sehr breite Anwendungsmöglichkeiten, sowohl diagnostisch als auch therapeutisch.

Das sogenannte Theranostik-Konzept kombiniert Therapie und Diagnostik und basiert im Idealfall auf den pharmakologischen Charakteristika eines Moleküls. Nuklearmedizinische Theranostika lassen sich durch den einfachen Austausch eines diagnostischen Radionuklids durch ein therapeutisches Radionuklid realisieren. Typische Kombinationen sind die Radiometalle Gallium-68 (Positronen-Emissions-Tomographie, Diagnostik) und Luthetium-177 (Endoradiotherapie). Die verwendete molekulare Struktur zur Adressierung der Tumorzellen bleibt dabei identisch und der Unterschied zwischen Diagnostik und Therapie beruht nur auf der unterschiedlichen Art und Dosis der ionisierenden Strahlung.

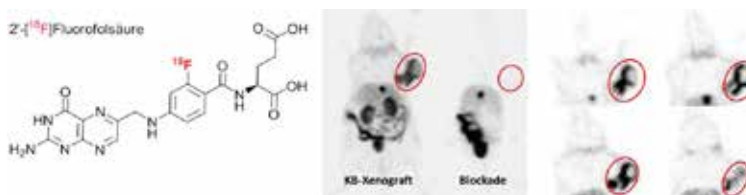
Für einen FR-basierten Theranostik-Ansatz ist eine prätherapeutische Quantifizierung der individuellen FR-Expression im gesamten Tumor- und Metastasengewebe mit Hilfe von radiomarkierten Folsäure-Analoga und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) möglich und die ideale Basis für die Planung und Dosimetrie einer nachfolgenden FR-basierten Therapie.

Radiofolate für die PET-Bildgebung wurden bislang ausschließlich in der präklinischen Forschung beschrieben. Für ein erfolgreiches theranostisches Konzept ist eine quantifizierbare Diagnostik wie die PET für die Patienten-Stratifikation unerlässlich. Für die Nutzung eines folatbasierten Theranostik-Konzepts in Kombination mit der PET fehlt es an einem idealen folsäurebasierten Radiopharmakon für die PET sowie der effektiven Unterdrückung der physiologischen Nierenakkumulation im Falle des Radiotherapeutikums. Als wichtigste Radionuklide für die onkologische PET sind hier  $^{18}\text{F}$  ( $T_{1/2} = 109,5$  min,  $\beta^{+-}$ -Energie = 0.63 MeV, 97%) und  $^{68}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 67,71$  min,  $\beta^{+-}$ -Energie = 1,9 MeV, 94%) von größtem Interesse.

In bisherigen präklinischen Arbeiten zu  $^{18}\text{F}$ -markierten Folaten für die PET zeigen die Derivate entweder nicht die wünschenswerte Pharmakokinetik oder sind nicht ausreichend radiosynthetisch verfügbar bzw. zugänglich. Abb. 1 zeigt ein  $^{18}\text{F}$ -markiertes Radiofolat, die 2'-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluorfolat, in einer präklinischen Studie. 2'-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluorfolat zeigt eine fast ideale Pharmakokinetik mit hohem Tumor-zu-Normalgewebe-Kontrast, allerdings ist die radiochemische Synthese sehr aufwendig und liefert nur geringe Ausbeuten, sodass es für eine Translation nicht geeignet ist.

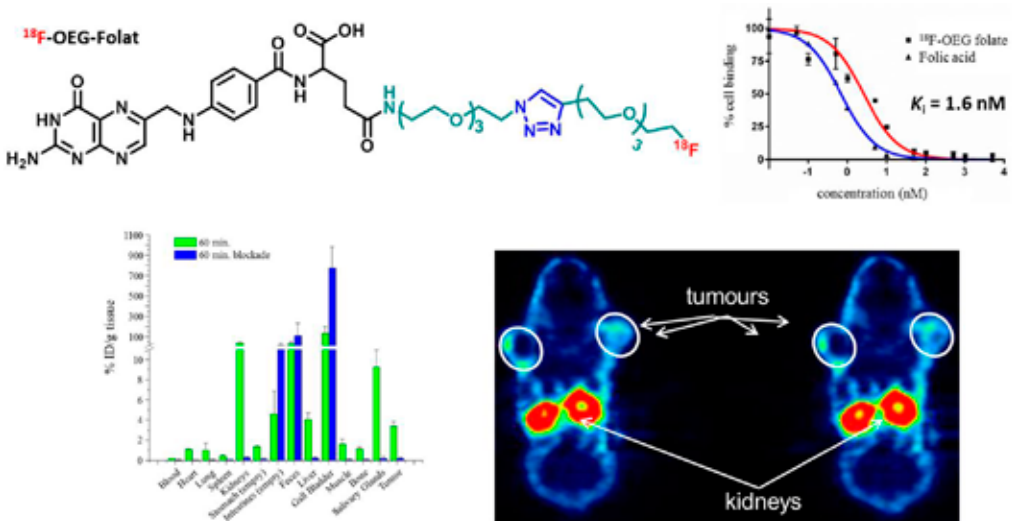
Um die Problematiken der  $^{18}\text{F}$ -Folate zu umgehen, bietet sich die Radiomarkierung mit metallischen Radionukliden über Komplexbildner (Chelatoren) an. Das Radionuklid  $^{68}\text{Ga}$  ist dabei besonders interessant, da es über den  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Radionuklidgenerator gewonnen wird und unabhängig von einem Zyklotron ist. Vor allem ermöglicht die Einbindung von Radiometallen über Chelatoren aber die Entwicklung von nuklearmedizinischen Theranostika durch den einfachen Austausch der Radiometalle.

Im vorliegenden Projekt werden neue  $^{68}\text{Ga}$ -markierten Folsäure- und Pteroinsäurederivate für die Visualisierung des Folatrezeptorstatus mittels PET-Diagnostik entwickelt. Zusätzlich werden verschiedene FR-basierte therapeutische Ansätze bearbeitet.



**Abb. 1:** Molekülstruktur von 2'-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluorfolat (links), PET-Imaging von 2'-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluorfolat im KB-Xenograft Modell (NMRI Nacktmaus) Maximum-Intensity-Projection (Mitte) und koronare Schnitte (rechts). KB-Tumore sind durch rote Kreise markiert. 8 MBq Radiotracer, Blockade mit 0,2 mg Folsäure 10 min vor Radiotracergabe, Scanzeit: 75-105 min p.i.

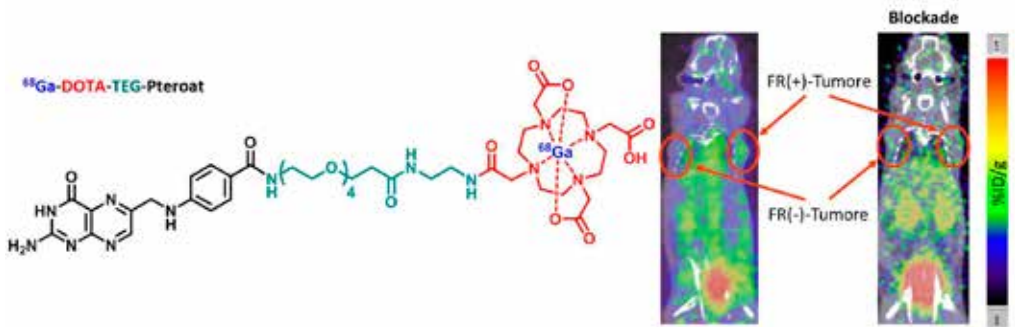
In Nacktmäusen mit humanen KB-Xenografts zeigt unter den  $^{18}\text{F}$  markierten Folaten die 2'-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluorfolosäure (Abb. 1) bislang die beste Pharmakokinetik und in vivo Performance. Um das Problem der ungünstigen radiochemischen Zugänglichkeit zu umgehen, wurde das sogenannte  $^{18}\text{F}$ -OEG-Folat entwickelt (Abb. 2).  $^{18}\text{F}$ -OEG-Folat ist radiochemisch über  $^{18}\text{F}$ -Click-Chemie sehr gut zugänglich. In in vitro Zellversuchen mit FR-überexprimierenden Zellen (humane KB-Zellen) zeigt das  $^{18}\text{F}$ -OEG-Folat gute Affinitäten zum FR ( $K_i = 1.6 \text{ nM}$ ; Abb. 2). Erste präklinische PET-Studien zeigen hochspezifische Anreicherung (95-98% spezifische Blockade des FR) des Tracers in FR-positiven Gewebe (KB-Tumoren und Nieren). In der PET Bildgebung erlaubt das  $^{18}\text{F}$ -OEG-Folates eine gute Visualisierung der humanen KB-Tumore und der FR-positiven Nieren im Mausmodell. Trotz der hohen Affinität und Spezifität, wird aber auch eine verstärkte hepatobiliäre Elimination des Tracers deutlich (Abb. 2).



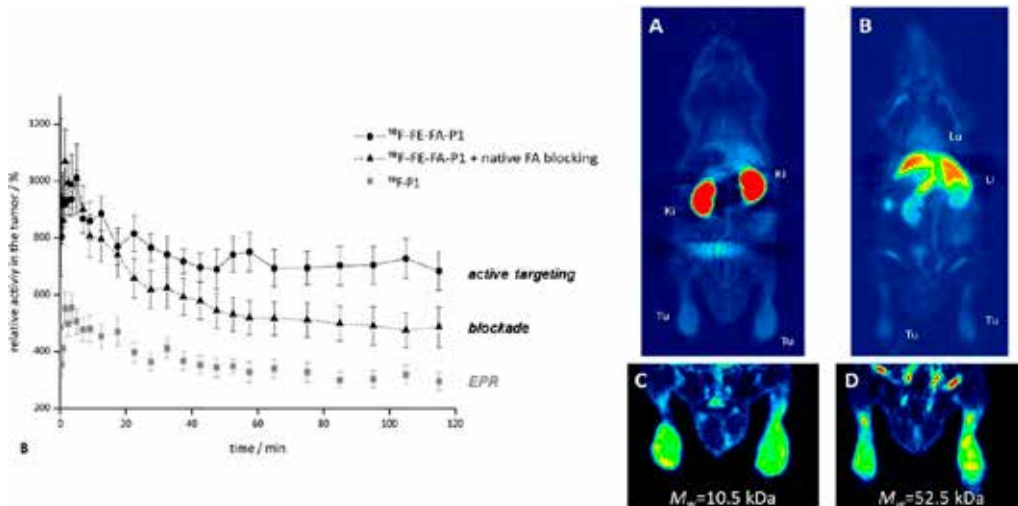
**Abb. 2:** Molekülstruktur des  $^{18}\text{F}$ -OEG-Folat (oben links). Verdrängungs-Assay mit native Folsäure (rote Kurve) und  $^{18}\text{F}$ -OEG-Folat (rote Kurve) gegen [ $^3\text{H}$ ]Folsäure an humanen KB-Zellen,  $K_i$  ( $^{18}\text{F}$ -OEG-Folat) = 1,6 nM (oben rechts). Ex vivo Biodistributionsstudie mit  $^{18}\text{F}$ -OEG-Folat in KB-Tumor-tragenden Nacktmäusen, 60 min p.i. (unten links). PET-Studie mit  $^{18}\text{F}$ -OEG-Folat in KB-Tumor-tragenden Nacktmäusen, 60 min p.i.

Alternativ zu den  $^{18}\text{F}$ -markierten Folaten wurde ein  $^{68}\text{Ga}$ -markiertes Pteroinsäurederivat ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TEG-Pteroin) entwickelt (Abb. 3). Pteroinsäure ist der Molekülteil von Folsäure, der für die Rezeptorbindung verantwortlich ist (Pharmakophor). Das Derivat lässt sich radiochemisch exzellent mit  $^{68}\text{Ga}$  markieren und ist schnell verfügbar. In einer ersten präklinischen PET-Studie wurde das  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TEG-Pteroin in Nacktmäusen mit FR-positiven und FR-negativen Tumoren untersucht. Das Derivat zeigt eine ideale Pharmakokinetik mit fast ausschließlicher renaler Elimination. Die FR-positiven Tumoren und FR-positiven Nieren zeigen deutliche Akkumulation des  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TEG-Pteroins, wohingegen die FR-negativen Tumoren nur eine marginale unspezifische Anreicherung zeigen. Durch die Verwendung des sogenannten DOTA-Chelators für die Radionuklid-Einbindung, eignet sich dieses Derivat, beispielweise als  $^{177}\text{Lu}$  DOTA-TEG-Pteroin, auch für eine therapeutische Anwendung (Endoradiotherapie).

Erste Ansätze zur Entwicklung von folatbasierten Therapeutika wurden mithilfe von nanodimensionalen Drug-Delivery-Systemen gemacht (Abb. 4). Hier wurden sogenannte HPMA-Block-Copolymere eingesetzt (HPMA = N-(2-Hydroxypropyl) methacrylamide), die ideal als Drug-Delivery-Systeme dienen können. Ein prominentes Beispiel ist das PK1, ein klinisch angewendetes Poly-HPMA-Copolymer-Doxorubicin-Konjugat. Es wurde erstmals die Kombination



**Abb. 3:** Molekülstruktur des  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TEG-Pterois (links). PET-Studie mit  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TEG-Pterois in FR(+)- und FR(-)-Tumor-tragenden Nacktmäusen unter Kontroll- und Blockadebedingungen. Blockade mit 0,2 mg Folsäure 10 min vor Radiotracergabe. Der FR(+)-Tumor zeigt deutliche Anreicherung des  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TEG-Pterois, während der FR(-)-Tumor und unter Blockadebedingungen keine signifikante Tracer-Akkumulation erkennbar ist.



**Abb. 4:** In vivo PET-Studie mit  $^{18}\text{F}$ -markierten Folat-pHPMA-Block-Copolymeren. Links: Zeit-Aktivitätsverläufe im Tumor für das kleine Polymer (P1), mit Folat (FA-P1), ohne Folat (P1) und unter Blockadebedingungen (FA blocking). Rechts: A) PET Aufnahmen (Maximum Intensity Projection) des kleinen  $^{18}\text{F}$ -Folat-pHPMA- und B) des großen  $^{18}\text{F}$ -Folat-pHPMA-Derivats. C) und D) die entsprechenden Ausschnitte mit den AT-1 Tumoren in den Hinterläufen von Wistar-Ratten. Ki = Nieren, Tu = AT-1 Tumore.

aus HPMA-Copolymeren als Drug-Delivery-System mit dem aktiven FR-targeting eingesetzt. Nanodimensionale Drug-Delivery-Systeme reichern sich aufgrund des EPR-Effekts (EPR = enhanced permeability and retention) passiv im Tumorgewebe an. Die Kombination mit aktivem Targeting des FR bewirkt zusätzlich eine erhöhte Anreicherung, eine verlängerte Retention im Tumorgewebe und garantiert eine Aufnahme der Systeme in die Tumorzellen durch Endozytose des FR.

In der Studie der Folat-pHPMA wurden zwei verschieden große Folat-pHPMA-Systeme (10 kDa und 50 kDa) untersucht und mit den entsprechenden reinen pHPMA-Systemen verglichen. Um die verschiedenen Konjugate zu evaluieren, wurden sie mit Hilfe von  $^{18}\text{F}$  radiomarkiert und im Tiermodell (AT-1-Tumoren in Wistar-Ratten) mittels PET untersucht (Abb. 4). Deutlich konnte gezeigt werden, dass das aktive Targeting eine zusätzliche Erhöhung des

Tumoruptakes bewirkt und der Effekt auf der spezifischen Bindung an den FR beruht. Das kleinere Derivat (10 kDa) liegt noch unter der glomerulären Filtrationsgrenze und wird verstärkt renal ausgeschieden, wobei es in den Nieren an den dort exprimierten FR bindet. Hingegen liegt das größere System (50 kDa) über der glomerulären Filtrationsgrenze und zeigt eine verlängerte Zirkulationszeit mit erhöhten Tumoruptake, und erwarteter Aufnahme in Milz und Leber (Abb. 4).

In dem präsentierten Projekt konnten durch die ersten Studien wichtige Erkenntnisse gefunden werden und die ersten Grundsteine gelegt werden, um folatbasierte nuklearmedizinische Theranostika zu entwickeln. Mithilfe der Kleintierbildung und der Tiermodelle werden die Systeme weiter entwickelt und optimiert, sodass eine baldige Translation für eine personalisierte folatbasierte Tumorthapie möglich werden soll.

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.); W2-Professor und Leiter, Radiopharmazeutische Chemie, Klinik für Nuklearmedizin der MHH; Kooperationspartner: Miederer, Matthias (PD Dr. med.), OA, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Mainz; Förderung: Deutsche Krebshilfe „Präklinische Entwicklung Folat-Rezeptor vermittelter Theragnostics mit  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{177}\text{Lu}$  und  $^{225}\text{Ac}$ “ (Nr. 111255); Cusanuswerk Stiftung Begabtenförderung, Kölner Gymnasial- und Stiftungsfonds, Votum Stiftung, und DAAD

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### 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 2

### Molecular Imaging of the Myocardium

■ Projektleitung: Bengel, Frank (Prof. Dr. med.); Förderung: EU FP7 PIRG08-GA-2010-276889

### 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)

### 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)

### 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)

### 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.) (Sub-Investigator); Kooperationspartner: Schuppan, Detlef (Prof. Dr. rer. nat. Dr. med.), PI, Universitätsmedizin Mainz; Förderung: EU (ERC-AdG 294856, Unterprojekt)

#### **Präklinische Entwicklung Folat-Rezeptor vermittelter Theragnostics mit <sup>68</sup>Ga, <sup>177</sup>Lu und <sup>225</sup>Ac**

■ Projektleitung: Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Miederer Matthias (PD, Dr. med.), Universitätsmedizin Mainz; Förderung: Deutsche Krebshilfe (Nr. 111255)

#### **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; Förderung: International Isotope Society - Central European Division

#### **Optimierung von Aktivierungsstudien des Hörsystems bei Ratten mittels F-18-Fluorodeoxyglukose PET**

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bankstahl, Jens (Ph.D.), Mamach, Martin (M. Sc.), Kessler, Mariella (M. Sc.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH, Kurt, S. (Prof. Dr.), Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH; Wilke, F., Schütze, C. (M. Sc.), Mamach, Martin (M. Sc.), Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all

#### **Etablierung der Untersuchung inhibitorischer GABAA-Rezeptoren im Rattenhirn mittels F-18-Flumazenil PET**

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ross, Tobias (Prof. Dr. rer. nat.), Bankstahl, Jens (Ph.D.), Mamach, Martin (M. Sc.), Kessler, Mariella (M. Sc.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH; Wilke, F., Schütze, C. (M. Sc.), Mamach, Martin (M. Sc.), Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all, Gesellschaft der Freunde der MHH

#### **Molekulare Untersuchungen von präklinischer Modelle des Hörverlusts (Cochlear-Ablation, Schalltrauma bei Ratten) mittels PET**

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Bankstahl, Jens (Ph.D.), Ross, Tobias (Prof. Dr. rer. nat.), Mamach, Martin (M. Sc.), Kessler, Mariella (M. Sc.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH; Kurt, S. (Prof. Dr.), Hals-Nasen-Ohrenklinik, MHH; Mamach, Martin (M. Sc.), Geworski, L. (Prof. Dr. rer. nat.), Stabsstelle Strahlenschutz und Abteilung Medizinische Physik der MHH; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4all

#### **Cerebrale Mikroglia-Aktivierung bei Hepatitis-C-Virus-Re-Infektion nach Leber-Transplantation**

■ Projektleitung: Berding, Georg (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Weissenborn, K. (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie; 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

#### **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, MHH; Krüger, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie der MHH; Kooperationspartner: Tenbergen, G. (M.Sc.), Kneer, J., 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

## Originalpublikationen

- Apostolova I, Derlin T, Salamon J, Amthauer H, Granström S, Brenner W, Mautner VF, Buchert R. Cerebral glucose metabolism in adults with neurofibromatosis type 1. *Brain Res* 2015;1625:97-101
- Apostolova I, Niedzielska D, Derlin T, Koziol EJ, Amthauer H, Salmen B, Pahnke J, Brenner W, Mautner VF, Buchert R. Perfusion single photon emission computed tomography in a mouse model of neurofibromatosis type 1: towards a biomarker of neurologic deficits. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35(8):1304-1312
- Assaf AT, Zmc TA, Remus CC, Adam G, Zustin J, Heiland M, Friedrich RE, Derlin T. Intraindividual comparison of preoperative (99m)Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(8):1461-1469
- Baisanry A, Bhayana S, Rong S, Ermeling E, Wrede C, Hegermann J, Pennekamp P, Sörensen-Zender I, Haller H, Melk A, Schmitt R. Autophagy Induces Prosenescent Changes in Proximal Tubular S3 Segments. *J Am Soc Nephrol* 2015;DOI: 10.1681/ASN.2014111059
- Bannas P, Rybczynski M, Sheikhzadeh S, von Kodolitsch Y, Derlin T, Yamamura J, Lund G, Adam G, Groth M. Vergleich von Cine-MRT und transthorakaler Echokardiografie zur Erfassung des Aortenwurzel diameters bei Patienten mit Verdacht auf Marfan-Syndrom. *Röfo* 2015;187(11):1022-1028
- Berding G, Wilke F, Rode T, Haense C, Joseph G, Meyer GJ, Mamach M, Lenarz M, Geworski L, Bengel FM, Lenarz T, Lim HH. Positron Emission Tomography Imaging Reveals Auditory and Frontal Cortical Regions Involved with Speech Perception and Loudness Adaptation. *PLoS One* 2015;10(6):e0128743
- Bravo PE, Lautamäki R, Carter D, Holt DP, Nekolla SG, Dannals RF, Russell SD, Bengel FM. Mechanistic Insights into Sympathetic Neuronal Regeneration: Multitracer Molecular Imaging of Catecholamine Handling After Cardiac Transplantation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8(8):e003507
- Bravo PE, Tahari A, Pozios I, Luo HC, Bengel FM, Wahl RL, Abraham MR, Abraham TP. Apparent left ventricular cavity dilatation during PET/CT in hypertrophic cardiomyopathy: Clinical predictors and potential mechanisms. *J Nucl Cardiol* 2015;DOI: 10.1007/s12350-015-0158-8
- Caobelli F, Akin M, Thackeray JT, Brunkhorst T, Widder J, Berding G, Burchert I, Bauersachs J, Bengel FM. Diagnostic accuracy of cadmium-zinc-telluride-based myocardial perfusion SPECT: impact of attenuation correction using a co-registered external computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;DOI: 10.1093/ehjci/jev312
- Caobelli F, Alongi P, Evangelista L, Picchio M, Saladini G, Rensi M, Geatti O, Castello A, Laghai I, Popescu CE, Dolci C, Crivellaro C, Seghezzi S, Kirienco M, De Biasi V, Coccioletto F, Quartuccio N, Young AIMN Working Group. Predictive value of F-FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicentre study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(3):404-413
- Caobelli F, Thackeray JT, Soffientini A, Bengel FM, Pizzocaro C, Guerra UP. Feasibility of one-eighth time gated myocardial perfusion SPECT functional imaging using IQ-SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(12):1920-1928
- Derlin T, Alchalby H, Bannas P, Veldhoen S, Apostolova I, Triviale I, Bengel FM, Kröger N. Assessment of bone marrow inflammation in patients with myelofibrosis: an 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(5):696-705
- Derlin T, Baumann U, Bengel FM. Molecular imaging of glutamate-carboxypeptidase II (prostate-specific membrane antigen) in malignant epithelioid hemangioendothelioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(12):1943-1944
- Garcia-Garcia L, Delgado M, Al-Sayed AA, Bascunana P, Fernandez de la Rosa R, Bermejo-Bescos P, Martin-Aragon S, Pozo MA. In vivo [(1)(8)F] FDG PET imaging reveals that p-chloroamphetamine neurotoxicity is associated with long-term cortical and hippocampal hypometabolism. *Mol Imaging Biol* 2015;17(2):239-247
- Garcia-Garcia L, Shiha AA, Bascunana P, de Cristobal J, Fernandez de la Rosa R, Delgado M, Pozo MA. Serotonin Depletion Does not Modify the Short-Term Brain Hypometabolism and Hippocampal Neurodegeneration Induced by the Lithium-Pilocarpine Model of Status Epilepticus in Rats. *Cell Mol Neurobiol* 2015;DOI: 10.1007/s10571-015-0240-4
- Haley JM, Thackeray JT, Kolajova M, Thorn SL, DaSilva JN. Insulin therapy normalizes reduced myocardial beta-adrenoceptors at both the onset and after sustained hyperglycemia in diabetic rats. *Life Sci* 2015;132:101-107
- Haley JM, Thackeray JT, Thorn SL, DaSilva JN. Cardiac beta-Adrenoceptor Expression Is Reduced in Zucker Diabetic Fatty Rats as Type-2 Diabetes Progresses. *PLoS One* 2015;10(5):e0127581
- Henkenberens C, Merseburger AS, Bengel F, Derlin T, Hueper K, Grünwald V, Christiansen H. Radiotherapy for isolated lymph node metastases in patients with locally advanced prostate cancer after primary therapy. *World J Urol* 2015;DOI: 10.1007/s00345-015-1733-y
- Kettenbach K, Schieferstein H, Grunewald C, Iffland D, Reffert LM, Hampel G, Schütz CL, Bings NH, Ross TL. Synthesis and evaluation of boron folates for Boron-Neutron-Capture-Therapy (BNCT). *Radiochim Acta* 2015;103(11):799-809
- Klapdor R, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. SPECT/CT for SLN dissection in vulvar cancer: Improved SLN detection and dissection by preoperative three-dimensional anatomical localisation. *Gynecol Oncol* 2015;138(3):590-596
- Laqmani A, Veldhoen S, Dulz S, Derlin T, Behzadi C, Schmidt-Holtz J, Wassenberg F, Sehner S, Nagel HD, Adam G, Regier M. Reduced-dose abdominopelvic CT using hybrid iterative reconstruction in suspected left-sided colonic diverticulitis. *Eur Radiol* 2016;26(1):216-224

Lautamaki R, Sasano T, Higuchi T, Nekolla SG, Lardo AC, Holt DP, Dannels RF, Abraham MR, Bengel FM. Multiparametric molecular imaging provides mechanistic insights into sympathetic innervation impairment in the viable infarct border zone. *J Nucl Med* 2015;56(3):457-463

Lee TS, Higuchi T, Lautamäki R, Bengel FM, Tsui BM. Task-based evaluation of a 4D MAP-RBI-EM image reconstruction method for gated myocardial perfusion SPECT using a human observer study. *Phys Med Biol* 2015;60(17):6789-6809

Li XG, Roivainen A, Bergman J, Heinonen A, Bengel F, Thum T, Knuuti J. Enabling [(18)F]-bicyclo[6.1.0]nonyne for oligonucleotide conjugation for positron emission tomography applications: [(18)F]-anti-microRNA-21 as an example. *Chem Commun (Camb)* 2015;51(48):9821-9824

Pflugrad H, Meyer GJ, Dirks M, Raab P, Tryc AB, Goldbecker A, Worthmann H, Wilke F, Boellaard R, Yaqub M, Berding G, Weisenborn K. Cerebral microglia activation in hepatitis C virus infection correlates to cognitive dysfunction. *J Viral Hepat* 2016;DOI: 10.1111/jvh.12496

Pul R, Yildiz O, Morbiducci F, Skripuletz T, Schwenkenbecher P, Stangel M, Götz F, Berding G, Trebst C, Donnerstag F. CSF Levels of Angiopoietin-2 Do Not Differ between Patients with CSF Fluid Leakage Syndrome and Controls. *Dis Markers* 2015;2015:343818

Roehrbacher F, Bankstahl JP, Bankstahl M, Wanek T, Stanek J, Sauberer M, Muellauer J, Schroettner T, Langer O, Kuntner C. Development and performance test of an online blood sampling system for determination of the arterial input function in rats. *EJNMMI Phys* 2015;2(1):1

Römermann K, Bankstahl JP, Löscher W, Bankstahl M. Pilocarpine-induced convulsive activity is limited by multidrug transporters at the rodent blood-brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;353(2):351-359

Salamon J, Mautner VF, Adam G, Derlin T. Multimodale Bildgebung bei Neurofibromatose-Typ-1-assoziierten Nervenscheidentumoren. *Rofo* 2015;187(12):1084-1092

Salamon J, Papp L, Tóth Z, Laqmani A, Apostolova I, Adam G, Mautner VF, Derlin T. Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis Type 1: Assessment of Whole-Body Metabolic Tumor Burden Using F-18-FDG PET/CT. *PLoS One* 2015;10(12):e0143305

Schatka I, Weiberg D, Reichelt S, Owsianski-Hille N, Derlin T, Berding G, Bengel FM. A randomized, double-blind, crossover comparison of novel continuous bed motion versus traditional bed position whole-body PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(4):711-717

Schieferstein H, Piel M, Beyerlein F, Lüddens H, Bausbacher N, Buchholz HG, Ross TL, Rösch F. Selective binding to monoamine oxidase A: in vitro and in vivo evaluation of (18)F-labeled beta-carboline derivatives. *Bioorg Med Chem* 2015;23(3):612-623

Seemann J, Eppard E, Waldron BP, Ross TL, Roesch F. Cation exchange-based post-processing of (68)Ga-eluate: a comparison

of three solvent systems for labelling of DOTATOC, NO2AP(BP) and DATA(m.). *Appl Radiat Isot* 2015;98:54-59

Shiha AA, de Cristobal J, Delgado M, Fernandez de la Rosa R, Bas-cunana P, Pozo MA, Garcia-Garcia L. Subacute administration of fluoxetine prevents short-term brain hypometabolism and reduces brain damage markers induced by the lithium-pilocarpine model of epilepsy in rats. *Brain Res Bull* 2015;111:36-47

Thackeray JT, Bankstahl JP, Bengel FM. Impact of Image-Derived Input Function and Fit Time Intervals on Patlak Quantification of Myocardial Glucose Uptake in Mice. *J Nucl Med* 2015;56(10):1615-1621

Thackeray JT, Derlin T, Haghikia A, Napp LC, Wang Y, Ross TL, Schäfer A, Tillmanns J, Wester HJ, Wollert KC, Bauersachs J, Bengel FM. Molecular Imaging of the Chemokine Receptor CXCR4 After Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(12):1417-1426

Vanhove C, Bankstahl JP, Krämer SD, Visser E, Belcari N, Vandenberghe S. Accurate molecular imaging of small animals taking into account animal models, handling, anaesthesia, quality control and imaging system performance. *EJNMMI Phys* 2015;2(1):31

Veldhoen S, Sauer A, Gassenmaier T, Petritsch B, Herz S, Blanke P, Derlin T, Bley TA, Wirth C. Contrast-enhanced voiding urosonography phantom study: intravenous iodinated and gadolinium-based contrast agents may cause false-negative results in assessment of vesicoureteral reflux in children. *Pediatr Radiol* 2015;45(6):862-871

Wanek T, Traxl A, Bankstahl JP, Bankstahl M, Sauberer M, Langer O, Kuntner C. (18)F]FDG is not transported by P-glycoprotein and breast cancer resistance protein at the rodent blood-brain barrier. *Nucl Med Biol* 2015;42(7):585-589

## Übersichtsarbeiten

Caobelli F, Bengel FM. Ischaemic vs non-ischaemic dilated cardiomyopathy: The value of nuclear cardiology techniques. *J Nucl Cardiol* 2015;22(5):971-974

Thackeray JT, Bengel FM. Translational Molecular Nuclear Cardiology. *Cardiol Clin* 2016;34(1):187-198

Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, Ballinger J, Bengel F, De Bondt P, Buechel RR, Cuocolo A, van Eck-Smit BL, Flotats A, Hacker M, Hindorf C, Kaufmann PA, Lindner O, Ljungberg M, Lonsdale M, Manrique A, Minarik D, Scholte AJ, Slart RH, Tragarth E, de Wit TC, Hesse B. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(12):1929-1940

## Abstracts

2015 wurden 62 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

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.

Leiter, Ina: Promotionsstipendium der Konrad-Adenauer Stiftung; Thema: „Zerebrale Glukose-Stoffwechsel-Veränderungen als Biomarker der Epileptogenese und therapeutisches Target zur Epilepsie-Prävention“; Betreuer: Dr. J. Bankstahl, Prof. Dr. M. Bankstahl.

Reffert, Laura (Dipl.Chem.): Promotionsstipendium der Begabtenstiftung des Cusanuswerkes; Betreuer: Prof. Dr. T.L. Ross.

### Wissenschaftspreise

Thackeray, James (PhD): Young Investigator Award, 12th International Conference of Nuclear Cardiology, Madrid, 5. Mai 2015; Thema: "Molecular imaging of endogenous bone marrow cell trafficking following myocardial infarction in mice".

Wollenweber, Tim (Dr. med.): "Best Paper Award" des Journals "Circulation: Cardiovascular Imaging" in der Kategorie "Basic Science" für die Arbeit "Characterizing the Inflammatory Tissue Response to Acute Myocardial Infarction by Clinical Multimodality Imaging" (Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7:811-8).

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Bengel, Frank (Prof. Dr. med.): Editorial Board: Journal of Nuclear Medicine, Circulation - Cardiovascular Imaging, JACC - Cardiova-

scular 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 and 13th International Conference of Nuclear Cardiology; Kongresspräsident 2015 und Vorstandsmitglied, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN); Gutachter: Berufungsgremien, DFG, Sander-Stiftung, SNMMI, AHA, ESC, EANM, SNF, div. Fachjournale.

Bankstahl, Jens (PhD): Vorstandsmitglied, Zentrum für Systemische Neurowissenschaften Hannover; Gutachter: World Molecular Imaging Congress, DGN Jahrestagung; div Journals (Epilepsy Research, Journal of Nuclear Medicine, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, Molecular Imaging and Biology).

Berding, Georg (Prof. Dr. med.): Principal Investigator, Exzellenzcluster "Hearing4all"; Gutachter (PLOS ONE, Nuklearmedizin, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, EJNMMI Research).

Derlin, Thorsten (PD Dr. med.): Gutachter: J Nucl Med, EJNMMI, Eur Radiol, Nuklearmedizin.

Ross, Tobias L. (Prof. Dr. rer. nat.): Editorial Board: Journal of Nanotechnology and Nanomedicine; Gutachter: DFG, SNF, DGN-Jahrestagung, div. Journals (Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, Nuclear Medicine and Biology, Bioconjugate Chemistry); Kassenprüfer, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Komiteemitglied, Arbeitsgemeinschaft Radiochemie/Radiopharmazie der DGN.

Walte, Almut (Dr. rer. nat.): Mitglied, Radiopharmaka-Ausschuss, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN).



## 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; Meningiom; Akustikusneurinom; Schädelbasis; Rückenmarkstumor; Bandscheibenvorfall; Spinalstenose; Hydrocephalus; Pädiatrische Neurochirurgie; Experimentelle Neurochirurgie; Subarachnoidalblutung; Aneurysma; Schädelhirntrauma; Parkinson; Dystonie; Wirbelsäule; Schmerz; Trigeminusneuralgie; Jannetta; Neurointensiv- medizin; 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. Hierzu gehören Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Tiermodellen für Bewegungsstörungen und neuropsychiatrische Erkrankungen, die verhaltensbiologisch, pharmakologisch und neuroanatomisch charakterisiert werden. 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“. Im Exzellenzcluster Hearing4All untersuchen wir die Verarbeitung auditorischer Informationen bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation mit Hilfe von kortikalen und subkortikalen elektrophysiologischen Messungen.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

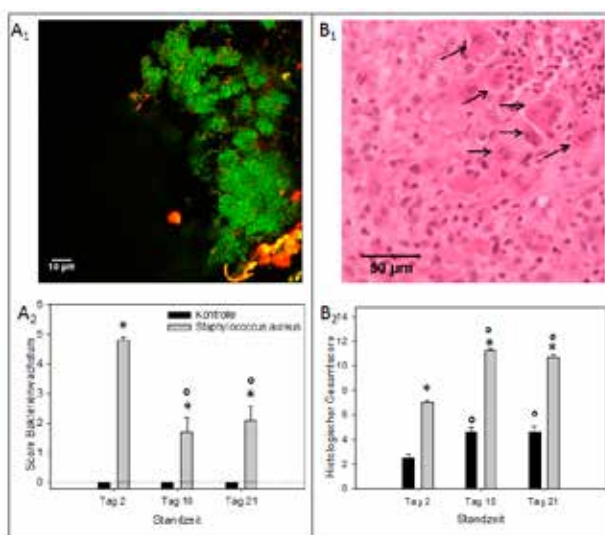
### Freisetzung von antibakteriellen Wirkstoffen durch funktionalisierte Implantatoberflächen bei Biofilm-assoziierten Infektionen

Implantat-assoziierte Infektionen sind trotz moderner chirurgischer Techniken und intensiver Forschung eine der Hauptursachen für Implantatversagen und eine der größten Herausforderungen in vielen chirurgischen Bereichen. In der Neurochirurgie ist insbesondere die Durchtrittsstelle vom subkutanen Gewebe bis zum Gehirn gefährdet, wie beispielsweise bei Shuntinfektionen. In der Regel werden diese Infektionen durch Bakterien ausgelöst, die sich an der Implantatoberfläche anheften und sich in komplexen Biofilmen organisieren. Diese Biofilme verursachen häufig eine

chronische Entzündung, welche wiederum durch verschiedene Mediatoren Veränderungen des umgebenden Gewebes induziert. Eine medikamentöse Therapie solcher Infektionen ist nur bedingt erfolgreich, da in Biofilmen organisierte Bakterien durch unterschiedliche Mechanismen oft relativ resistent gegenüber Chemotherapeutika und die körpereigene Immunabwehr sind. Der Schwerpunkt diesbezüglicher Forschungsaktivitäten liegt daher in der Prävention der Biofilmbildung durch die Funktionalisierung von Implantatoberflächen, zum Beispiel durch antibakterielle Wirkstoffe.

In unserer Arbeitsgruppe wurde vor diesem Hintergrund ein Rattenmodell entwickelt, bei dem zur Simulation einer intraoperativen Kontamination von Implantaten und einer daraus resultierenden Implantatinfektion transkranielle Schrauben in der Schädelkalotte von Ratten befestigt wurden. Die Besiedlung der Implantate erfolgte durch Einbringen von *Staphylococcus aureus* in den Bohrkanal (bzw. Suspensionslösung ohne Bakterien als Referenz). An den Tagen 2, 10 und 21 nach der Implantation wurden die Ratten euthanasiert und die Biofilmbildung auf den Schrauben mit einem konfokalen Laser-scanning Mikroskop (CLSM) semiquantitativ ausgewertet. Zusätzlich wurden nach histologischer Aufarbeitung des Schädelknochens die Entzündungszellen (Anzahl der neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen), der Knochenumbau (Anzahl der Osteoklasten), die Fremdkörper-Reaktion (Anzahl der Fremdkörper-Riesenzellen) und die Fibrose beurteilt. Weiterhin wurden in den Gehirnpräparaten die Entzündung der Gehirnhäute, sowie die Entzündungszellinfiltration und die Nekrose des Gehirngewebes durch das Implantat ausgewertet. Die statistische Analyse erfolgte mit einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse mit anschließendem post-hoc Tukey's Test ( $p < 0.05$ ).

Bei den mit *Staphylococcus aureus* besiedelten Tieren wurde zu allen Analysezeitpunkten eine signifikante Biofilmbildung gegenüber den Kontrolltieren auf den Implantaten nachgewiesen. Die histologische Auswertung des Knochens und des umgebenden Weichgewebes ergab ebenfalls zu allen Analysezeitpunkten signifikant erhöhte Entzündungszellen und Fremdkörper-Reaktionen im Vergleich zur Kontrollgruppe.



**Abb. 1:** Bakterienwachstum auf einer transkraniellen Titanschraube (A) und Entzündungsreaktion des umgebenden Gewebes (B) nach intraoperativer Besiedelung mit *Staphylococcus aureus*. Gezeigt wird ein mit einem konfokalen Laser-scanning Mikroskop aufgenommenes Bild einer großen Biofilmbildung aus hauptsächlich lebenden (grün) und vereinzelt toten Bakterien (rot; A1), sowie die lichtmikroskopische Aufnahme eines HE gefärbten Schnittpräparat des umgebenden Gewebes mit mehrkernigen Riesenzellen (Pfeile) als Ausdruck einer Fremdkörper-Reaktion (B1). Die Balkendiagramme zeigen die Mittelwerte + Standardfehler für Tiere mit Bakterienbesiedelung und Vehikel-behandelte Tiere (Kontrolle) für die Auswertung an den Tagen 2, 10 und 21 nach Bakterienbesiedelung mit Bewertung des Bakterienwachstums mit Hilfe eines Scores (A2) und den Gesamtscore der ausgewerteten Parameter Entzündung, Knochenumbau durch Osteoklasten, Fremdkörper-Reaktion und Fibrose (B2). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit einem Sternchen gekennzeichnet (\*), Unterschied

Der Knochenumbau war nach 10 und 21 Tagen deutlich stärker bei den infizierten Tieren als in der Kontrollgruppe. Die Fibrose war nach 21 Tagen gegenüber den Kontrolltieren erhöht. Die Auswertung des Gehirngewebes zeigte eine signifikant erhöhte Infiltration mit Entzündungszellen der Hirnhäute und des Hirngewebes, während nekrotische Veränderungen unabhängig von der Bakterienbesiedelung waren, und auf den mechanischen Schaden durch die Schrauben zurückzuführen sind.

Dieses Modell eignet sich daher zur Untersuchung des Eintritts von Bakterien aus dem subkutanen Gewebe entlang der Schraube bis auf das Gehirngewebe, eine Eintrittspforte, die beispielsweise bei der Ausleitung von Shuntkathetern aus dem Ventrikelsystem des Gehirns über das Unterhautgewebe bis in die Bauchhöhle eine Rolle spielt. Die Implantation am Schädelknochen hat dabei den Vorteil, dass die Implantate keinen mechanischen Einflüssen ausgesetzt sind und sich Veränderungen am Implantat ohne größere Manipulationen am Tier durch einfache Sichtkontrollen bzw. Palpation erfassen lassen.[Abbildung1]

Im jetzt geplanten Projekt soll mit diesem Modell ein lokales Drug Delivery System erprobt werden, bei dem auf den Titankörper einer Schraube zunächst eine nanoporöse Schicht aufgebracht wird, deren Poren dann mit dem Antibiotikum Ciprofloxacin gefüllt werden. Nach Einsetzen des Titanimplantats wird dieses Antibiotikum lokal freigesetzt. Die so präparierten Schrauben werden in der Schädelkalotte von Ratten befestigt und die Biofilmbildung und die begleitende Entzündungsreaktion 10 und 21 Tage nach intraoperativer Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* ausgewertet. Hierzu werden die Ratten euthanasiert und die Biofilmbildung auf den Schrauben mit einem konfokalen Laser-scanning Mikroskop (CLSM) semiquantitativ ausgewertet. Zusätzlich werden nach histologischer Aufarbeitung des Schädelknochens die Entzündungszellen, der Knochenumbau, die Fremdkörper-Reaktion und die Fibrose wie zuvor beurteilt. In den Gehirnpräparaten werden die Entzündung der Gehirnhäute, sowie die Entzündungszellinfiltration und die Nekrose des Gehirngewebes durch das Implantat ausgewertet.

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), beteiligte Mitarbeiter: Angelov, Svilen (Dr.), Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Wloch, Andreas (Dr.); Kooperationspartner: Prof. Behrens (LUH); Förderung: Biofabrication, zusätzlich beantragt bei der Stiftung "Neurochirurgische Forschung"

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Implantable Systems Performance Registry (PSR/PAN)**

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.) beteiligte Mitarbeiter: Saryyeva, Assel (Dr. med.); Wloch, Andreas; Abdallat, Mahmoud; Manu, Mihai; Runge, Joachim; Grünwald, Svetlana (study nurse); Förderung: Firma Medtronic Neuromodulation, USA

### **Electrophysiological correlates of auditory change detection and auditory distraction effects: A comparison of subcortical LFP and surface EEG measurements**

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.), Sandmann, Pascal (Prof.) beteiligte Mitarbeiter: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Beck, Anne-Kathrin; Kooperationspartner: Dengler, Reinhard (Prof. Dr.), Neurologie; Förderung: Exzellenzcluster H4A, Projekt A2.12

### **STIM-CP**

■ Projektleitung: Krauss, Joachim K. (Prof. Dr. med.) beteiligte Mitarbeiter: Saryyeva, Assel (Dr. med.) Wloch, Andreas (Dr. med.); Abdallat, Mahmoud; Manu, Mihai; Runge, Joachim; Hartmann, Christian (Prof. Dr. med.); Study nurse: S. Grünwald; Schwabe; Kooperationspartner: Timmermann, Lars (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Köln; Förderung: Klinische Forschergruppe 219 (DFG) der Uniklinik Köln

**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

**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

**Gentherapeutisch vermittelte Radionuklidtherapie auf zellulärer Ebene nach Induktion von zerebralen Tumoren mit Natrium-Jodid-Symporter-Expression im Nacktmausmodell**

■ Projektleitung: Mirzayan, Javad (PD Dr.med.); 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

**Application of nanotube electrodes in multimodal detection and activation of neuronal signals - "Flowtrode"**

■ Projektleitung: Schwabe, Kerstin (Prof. Dr.), Angelov, Svilen (Dr.); Förderung: KMU-innovativ: Medizintechnik

**Molekulare und klinische Charakterisierung von Schädelbasis-Meningeomen**

■ Projektleitung: Nakamura, Makoto (Prof. Dr. med.), Yesilöz, G.; Kooperationspartner: Mawrin, Christian (Prof.Dr.), Neuropathologie Magdeburg; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

**Originalpublikationen**

Alam M, Sanghera MK, Schwabe K, Lütjens G, Jin X, Song J, von Wrangel C, Stewart RM, Jankovic J, Grossman RG, Darbin O, Krauss JK. Globus pallidus internus neuronal activity: a comparative study of linear and non-linear features in patients with dystonia or Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(3):231-240

Darbin O, Xingxing J, von Wrangel C, Schwabe K, Nambu A, Naritoku DK, Krauss JK, Alam M. Neuronal entropy-rate feature of entopeduncular nucleus in rat model of Parkinson's disease. *Int J Neur Syst* 2016;26(2):1550038

Dengler J, Maldaner N, Bijlenga P, Burkhardt JK, Graewe A, Guhl S, Hong B, Hohaus C, Kursumovic A, Mielke D, Schebesch KM, Wostrack M, Rufenacht D, Vajkoczy P, Schmidt NO, Giant Intracranial Aneurysm Study Group. Perianeurysmal edema in giant intracranial aneurysms in relation to aneurysm location, size, and partial thrombosis. *J Neurosurg* 2015;123(2):446-452

Dressler D, Berweck S, Chatzikalfas A, Ebke M, Frank B, Hesse S, Huber M, Krauss JK, Mücke KH, Nolte A, Oelmann HD, Schönlé PW, Schmutzler M, Pickenbrock H, Van der Ven C, Veelken N, Vogt M, Vogt T, Saberi FA. Intrathecal Baclofen therapy in

Germany: Proceedings of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders Consensus Meeting. *J Neural Transm* 2015;122(11):1573-1579

Heinemann A, Koenen S, Schwabe K, Rehbock C, Barcikowski S. How electrophoretic deposition with ligand-free platinum nanoparticles affects contact angle. *Key Eng Mat* 2015;654:218-223

Hermann EJ, Esmailzadeh M, Ertl P, Polemikos M, Raab P, Krauss JK. Endoscopic intracranial surgery enhanced by electromagnetic-guided neuronavigation in children. *Childs Nerv Syst* 2015;31(8):1327-1333

Hermann EJ, Petrakakis I, Götz F, Lütjens G, Lang J, Nakamura M, Krauss JK. Surgical treatment of distal anterior cerebral artery aneurysms aided by electromagnetic navigation CT angiography. *Neurosurg Rev* 2015;38(3):523-530

Hermann EJ, Petrakakis I, Polemikos M, Raab P, Cinibulak Z, Nakamura M, Krauss JK. Electromagnetic navigation-guided surgery in the semi-sitting position for posterior fossa tumours: a safety and feasibility study. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157(7):1229-1237

Hong B, Biertz F, Raab P, Scheinichen D, Ertl P, Grosshennig A, Nakamura M, Hermann EJ, Lang JM, Lanfermann H, Krauss JK. Normobaric hyperoxia for treatment of pneumocephalus after posterior fossa surgery in the semisitting position: a prospective randomized controlled trial. *PLoS One* 2015;10(5):e0125710

Huebl J, Brücke C, Schneider GH, Blahak C, Krauss JK, Kühn AA. Bradykinesia induced by frequency-specific pallidal stimulation in patients with cervical and segmental dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(7):800-803

Jin X, Schwabe K, Krauss JK, Alam M. Coherence of neuronal firing of the entopeduncular nucleus with motor cortex oscillatory activity in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesias. *Exp Brain Res* 2016;DOI: 10.1007/s00221-015-4532-1

John N, Theilmann W, Frieling H, Krauss JK, Alam M, Schwabe K, Brandt C. Cortical electroconvulsive stimulation alleviates breeding-induced prepulse inhibition deficit in rats. *Exp Neurol* 2016;275(Pt.1):99-103

Kehler U, Kiefer M, Eymann R, Wagner W, Tschan CA, Langer N, Rohde V, Ludwig HC, Gliemroth J, Meier U, Lemcke J, Thomale UW, Fritsch M, Krauss JK, Mirzayan MJ, Schuhmann M, Huthmann A. PROSAIKA: A prospective multicenter registry with the first programmable gravitational device for hydrocephalus shunting. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;137:132-136

Koenen S, Streubel R, Jakobi J, Schwabe K, Krauss JK, Barcikowski S. Continuous electrophoretic deposition and electrophoretic mobility of ligand-free, metal nanoparticles in liquid flow. *J Electrochem Soc* 2015;162(4):D174-D179

Kronenbuerger M, Nolte KW, Coenen VA, Burgunder JM, Krauss JK, Weis J. Brain alterations with deep brain stimulation: New insight from a neuropathological case series. *Mov Disord* 2015;30(8):1125-1130

Merkel A, Neumann WJ, Huebl J, Aust S, Horn A, Krauss JK, Dziobek I, Kuhn J, Schneider GH, Bajbouj M, Kühn AA. Modulation of Beta-Band Activity in the Subgenual Anterior Cingulate Cortex during Emotional Empathy in Treatment-Resistant Depression. *Cereb Cortex* 2015;DOI: 10.1093/cercor/bhv100

Mirzayan MJ, Calvelli K, Capelle HH, Weigand J, Krauss JK. Subdural Hematoma and Oral Anticoagulation: A Therapeutic Dilemma from the Neurosurgical Point of View. *J Neuro Surg A Cent Eur Neurosurg* 2016;77(1):31-35

Polemikos Manolis, Lütjens Götz, Krauss Joachim K. Dystonic Hand Associated with Spontaneous Migration of a Retained Bullet. *Movement Disorders Clinical Practice* 2016;33(1):98-99

Schroll H, Horn A, Gröschel C, Brücke C, Lütjens G, Schneider GH, Krauss JK, Kühn AA, Hamker FH. Differential contributions of the globus pallidus and ventral thalamus to stimulus-response learning in humans. *Neuroimage* 2015;122:233-245

Vogt PM, Ipaktchi R, Weyand B, Radtke C, Krauss JK, Lenarz T. Erratum zu: Weichteilplastische Massnahmen bei Komplikationen im Schädelbereich. *Chirurg* 2015;86(11):1063

Weigel R, Capelle HH, Flor H, Krauss JK. Event-related cortical processing in neuropathic pain under long-term spinal cord stimulation. *Pain Physician* 2015;18(2):185-194

Weigel R, Schlickum L, Weisser G, Krauss JK. Treatment concept of chronic subdural haematoma according to an algorithm using evidence-based medicine-derived key factors: A prospective controlled study. *Br J Neurosurg* 2015;29(4):538-543

Wolf ME, Blahak C, Krauss JK. The Importance of Checking Impedance: Misinterpretation of Deep Brain Stimulation Dysfunction as Epilepsy. *Movement Disorders Clinical Practice* 2015;DOI: 10.1002/mdc3.12267

Wolf ME, Capelle HH, Lütjens G, Ebert AD, Hennerici MG, Krauss JK, Blahak C. Body weight gain in patients with bilateral deep brain stimulation for dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(3):261-267

### Übersichtsarbeiten

Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2015;11(2):98-110

Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkman J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, Krauss JK, Henriksen T, Katzenschlager R, Antonini A, Rascol O, Poewe W, National Steering Committees. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21(10):1133-1144

### Buchbeiträge, Monografien

Krauss JK. Movement disorders secondary to craniocerebral trauma. In: Netherlands: Elsevier B.V, 2015. S. 475-496

Luetjens G, Saryyeva A, Krauss JK. Spezielle neurochirurgische Schmerztherapie. In: Moskopp D, Wassmann HD[Hrsg.]: Neurochirurgie Handbuch für die Weiterbildung und interdisziplinäres Nachschlagewerk. 2 AuflStuttgart: Schattauer, 2015. S. 915-923

### Abstracts

2015 wurden 60 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Mirzayan, Mohammad Javad (PD Dr. med): Tierexperimentelle Untersuchungen zum Schädelhirntrauma.

### Promotionen

Dietrich, Carolin (Dr. med.): Tiefe Hirnstimulation im entopedunculären Nucleus bei Ratten mit zuchtinduziertem Defizit der sensorimotorischen Informationsverarbeitung.

Petrakakis, Ioannis (Dr. med): Diagnostik, operative Therapie und postoperative Ergebnisse bei seltenen raumfordernden Prozessen der Sellaregion.

### Wissenschaftspreise

Beck, Anne-Kathrin: Posterpreis DGNC.

Elle, Thomas: Posterpreis DGNC.

Ludwig, Silke: Posterpreis International Symposium of Biofabrication.

### 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. Wissenschaftlicher Beirat Institut für neurorehabilitative Forschung BDH, Hessisch-Oldendorf. Ärztlicher Beirat für das Zentrum für Kognitionswissenschaften, Universität Bremen 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 World Neurosurgery, Journal of the Neurological Sciences, The Lancet, Neurosurgery, Journal of Clinical Movement Disorders, Clinical Neurophysiology, European Journal of Neurology, Basal Ganglia. 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 Brain Research; Journal of Neuroscience; Schizophrenia Bulletin; Neurosurgery; Journal of Visualized Experiments.

## Klinik für Neurologie

- **Direktor: Prof. Dr. Reinhard Dengler** (bis 30.09.2015)
- **Kommissarische Leitung: Prof. Dr. Martin Stangel** (ab 01.10.2015)

Tel.: 0511/532-6677 • E-Mail: stangel.martin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/neurologie.html

- Keywords: Neuroimmunologische Erkrankungen, Motoneuronerkrankungen, Neurodegeneration, Bewegungsstörungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Zellphysiologie, Kognitionsforschung, auditorische Diagnostik

## Forschungsprofil

Die Forschungsgebiete der Klinik für Neurologie decken das gesamte Spektrum der Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie neurologischer Erkrankungen (von neuroimmunologischen Erkrankungen, zerebrovaskulären und metabolischen Störungen des Gehirns, zentralen Bewegungsstörungen, Motoneuronerkrankungen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen) ab.

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).

Die Klinik arbeitet sowohl mit den anderen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen hochschulintern als auch mit den nationalen und internationalen Kooperationspartnern eng zusammen. 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)

Die Schwerpunkte der Arbeitsgruppe liegen bei der Schlaganfall-Forschung, bei der Untersuchung der ZNS-Affektion bei Hepatitis C-Infektion und bei der Erforschung von Auswirkungen metabolischer Störungen auf die Hirnfunktion.

#### 3. Motoneuronerkrankungen, Neurodegeneration (Prof. Dr. Susanne Petri)

Erforschung von Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie von Motoneuronerkrankungen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere von Pathogenese und Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Ein weiterer Schwerpunkt liegt bei 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. Pascale Sandmann bis zum 30.09.2015)**

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.

## **Ausgewähltes Forschungsprojekt**

### **Evaluation des therapeutischen Potenzials adulter Stammzellen bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)**

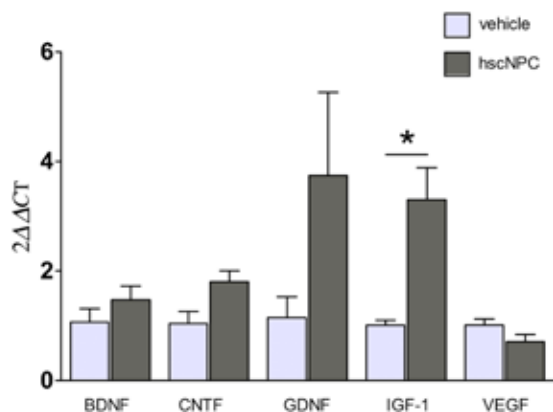
Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine trotz intensiver Forschung nach wie vor unheilbare, im Verlauf nur marginal beeinflussbare degenerative Erkrankung des motorischen Nervensystems, die zu rasch progredienten Paresen der Skelettmuskulatur und zum Tod durch Ateminsuffizienz innerhalb weniger Jahre führt. Trotz intensiver Forschung sind die Entstehungsmechanismen nicht ausreichend verstanden und die Translation neuer Therapieansätze in die Klinik weitgehend frustan.

Große Hoffnungen liegen auf dem Einsatz von Stammzellen. Die Rationale der Zelltherapie der ALS ist nicht der Ersatz motorischer Nervenzellen, sondern die Protektion von Motoneuronen durch gesunde Stützzellen (Gliazellen). Während embryonale Stammzellen sowie die in letzter Zeit große Beachtung findenden induzierbaren pluripotenten Stammzellen oder die direkte Umwandlung von Fibroblasten in Nervenzellen noch zahlreiche ungelöste Probleme aufwerfen (ethische Bedenken, Risiken der Immunogenität und Tumorbildung), erscheint die Verwendung adulter Stammzellen vergleichsweise weniger bedenklich und die Translation in die klinische Anwendung realistischer. Auch hier sind jedoch noch grundlegende Fragen der Sicherheit und längerfristigen Verträglichkeit zu klären.

Wir untersuchten die Wirkung einer intraspinalen Injektion von aus fötalem Rückenmark isolierten neuronalen Vorläuferzellen im Mausmodell der ALS. Die *in vitro* Charakterisierung der Zellen mittels PCR und Immunzytochemie ergab die Expression von Markern für neuronale und in späteren Passagen auch gliale Vorläuferzellen, jedoch nicht für reife Neurone. Nach Injektion ließen sich die transplantierten Zellen durch Markierung mit dem fluoreszierenden Marker eGFP oder durch Färbung mit einem Antikörper gegen humane Mitochondrien bis zu 6 Wochen nach Transplantation nachweisen, Doppelfärbungen zeigten weiterhin die Charakteristika unreifer Neurone wie die Expression von Nestin.

Die intraspinale Injektion der neuronalen Vorläuferzellen hatte einen positiven Einfluss dieser Behandlung auf Überlebenszeit und motorische Defizite der transgenen ALS-Mäuse. Die Quantifizierung von Motoneuronverlust im Rückenmark sowie von Astrozytose und Mikroglia-Aktivierung ergab keine signifikanten Unterschiede, es zeigte sich jedoch eine vermehrte synaptische Innervation von Motoneuronen in der mit den neuronalen Vorläuferzellen behandelten Gruppe. Erklären ließ sich dieser Effekt vor allem durch eine durch diese Therapie induzierte vermehrte Sekretion von Wachstumsfaktoren (Abb. 1).





**Abb. 1:** Durch intraspinale Injektion humaner neuronaler Vorläuferzellen induzierte vermehrte mRNA-Expression der Wachstumsfaktoren glial-derived neurotrophic factor (GDNF) und insulin-like growth factor 1 (IGF-1) im SOD1-G93A-ALS-Mausmodell (dunkelgraue Balken).

Diese Daten unterstützen die Hypothese, dass lokale Applikation von Stamm- oder Vorläuferzellen im Rückenmark neuroprotektive Effekte hat und das Überleben von Motoneuronen verlängern kann, ein Ansatz, der derzeit bereits in klinischen Studien in ALS-Patienten evaluiert wird.

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Wegner, Florian (PD Dr.) Neurologie, MHH, Schwarz, Sigrid (Dr.) German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Technische Universität München; Förderung: IFB-Tx, BMBF

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Klinisches Kompetenznetz Multiple Sklerose, Teilprojekt: B8.2 CSF Biomarker. 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)

### 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)

### Einsatz der Chipzytometrie in der Liquordiagnostik neurologischer Erkrankungen

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hennig, C (Dr.) Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Förderung: Erwin 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, Ulrich (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

**Human monocytes differentiate into mature macrophages by glatiramer acetate treatment in vitro**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Pul, Refik (Dr.); Förderung: Industrie

**Effect of interferon-beta on CXCR4-dependent signaling and function in multiple sclerosis of fumaric acids on astrocytes and microglia**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lindquist, J. (PD Dr.), Universität Magdeburg; Förderung: Industrie

**Investigation of fumaric acids on astrocytes and microglia**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Effect of teriflunomide on microglia**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Grant Multiple Sclerosis innovations (GMSI)**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr.), IFB-Tx; Förderung: Industrie

**An open-label, multicenter, extension study to evaluate the safety and tolerability of Natalizumab following re-initiation of dosing in Multiple Sclerosis subjects who have completed studies C-1801 or C-1802 and a dosing suspension safety evaluation. EudraCT: 2008-004753-14. Protocol no: 101-MS-321**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Tygris-Sicherheitsbeobachtungsprogramm zur Evaluation der Sicherheit der Verabreichung von TYSABRI® (Natalizumab) bei den MS-Patienten mit einer schubweise remittierenden Form**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**A dose-blind, multicenter, extension study to determine the long-term safety and efficacy of two doses of BG00012 monotherapy in subjects with relapsing-remitting Multiple Sclerosis. EudraCT: 2008-004753-14**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**An international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two year treatment with Teriflunomid (HMR1726) 7mg once daily versus placebo in patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis. Studie EFC 6260 TOPIC**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**A 36-month double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of 0.5mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis. Studie INFORMS. EudraCT: 2007-002627-32; Code: CFTY720D2306**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Assessment of immunoglobulins in a long-term non-interventional Study. Studie SIGNS**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**A single arm, open label, multicenter study evaluating the long-term safety and tolerability of 0.5mg fingolimod (FTY720) administered orally once daily in patients with relapsing forms of multiple sclerosis. Studie UMBRELLA. EudraCT: 2010-020515-37; Code: CFTY720D2399**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**An extension protocol for Multiple Sclerosis patients who participated in Genzyme-sponsored studies of Alemtuzumab - LTE12824 CARE-MS / CAMMS03409. Studie CAMMS. EudraCT: 2009-010788-18**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Krankheitsbezogenes Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS) Control MS Projekt 6.1 Cohort Study. Prospektive Kohortenstudie bei Patienten mit KIS (klinisch isoliertem Syndrom) und früher Multipler Sklerose**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, KKNMS

**Standardisierung multimodaler MRT-Techniken zur Qualifizierung von neurodegenerativen und neuroprotektiven Prozessen bei Multiple Sklerose**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Lanfermann, Heinrich (Prof. Dr.) Neuroradiologie MHH; Förderung: Industrie

**A three-arm, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, phase II study to evaluate the efficacy of Vagantol® oil as add-therapy in subjects with relapsing-remitting Multiple Sclerosis receiving treatment with Rebif®. Studie SOLAR EMR200136-532**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled, parallel-group, phase III study to investigate the efficacy, safety, and tolerability of the 2 different doses of IgPro20 (Hizentra®, subcutaneous immunoglobulin) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) the PATH study. Protocol no: IGPro20\_3003/203735**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**A 1-week, open label, multicenter study to explore conduction abnormalities during first dose administration of Fingolimod (FTY720) in patients with relapsing-remitting forms of multiple sclerosis. EudraCT: 2012-000653-32; Code: CFTY720DDE17**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**A 3-year, multicenter study to describe the long term changes of optical coherence tomography (OCT) parameters in patients under treatment with Gilenya®. Studie PASSOS. EudraCT: 2012-000674-31; Code: CFTY720DDE15TS**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**A randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled study to assess the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of BIIB033 in subjects with first episode of acute optic neuritis. Studie RENEW. Protocol no: 215ON201**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Exploratory open label study to investigate the effect of Teriflunomide on immune cell subsets in blood of patients with relapsing forms of multiple sclerosis LPS13539-TERI-DYNAMIC. EudraCT: 2012-005324-16**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**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. Studie EXPAND. EudraCT: 2012-003056-36; Code: CBAF312A2304**

■ Projektleitung: Stangel, Martin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin: a randomized, double-blind, placebo-controlled Trial. Studie TONE. EudraCT: 2013-002515-10**

■ Projektleitung: Sühs, Kurt-Wolfram (Dr.); Förderung: BMBF

**Role of astrocytes in CNS remyelination**

■ Projektleitung: Skripuletz, Thomas (PD. Dr.); Förderung: Industrie

**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 Muskelranke (DGM)

**Gen- und Proteinexpression von Histondeazetylasen in Muskelbiopsieproben von Patienten mit Myopathien und Motoneuronerkrankungen**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Zelltherapie neurodegenerativer Erkrankungen im Tiermodell**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

**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

**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 Muskelranke (DGM)

**ONtology-based Web Database for Understanding Amyotrophic Lateral Sclerosis (ONWebDUALS)**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kooperationspartner: de Carvalho, M. (Prof. Dr.) Lissabon; Kuzma-Kozakiewicz, M. (Prof. Dr.), Piotrkiewicz, M. (Prof. Dr.), Warschau; Andersen, P. (Prof. D.) Umea; Grosskreutz, J. (PD Dr.) Jena; Förderung: EU-Joint Programme - Neurodegenerative Disease Research

**Veränderungen des Aktin-Zytoskeletts als potenzieller Ansatzpunkt für neue Therapie der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS)**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Claus, Peter (Prof. Dr.), Institut für Neuroanatomie, MHH; Förderung: Deutsche Gesellschaft für Muskelranke (DGM)

**Evaluation des therapeutischen Potenzials mesenchymaler Stromazellen (MSC) bei der Amyotrophen Lateralsklerose, IFB-Tx Projekt CBT\_5**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

**Study NOG112264, a phase II study of Ozanezumab (GSK1223249) versus placebo in the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Studie NOG.EudraCT: 2012-003349-13.**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Efficacy, safety and tolerability study of 1mg Rasagiline in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) receiving standard therapy (Riluzole) an AM trial with a market authorized substance. Studie RAS-ALS. EudraCT: 2011-004482-32**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**A phase IIb, multi-national, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of CK-2017357 in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Studie Cytokinetics. EudraCT: 2012-004987-23**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**A multicenter, prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group clinical trial to assess the efficacy and safety of immune globuline intravenous (human) Flebogamma® 5% DIF in patients with post-polio Syndrome. EudraCT: 2013-004503-39**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Efficacy, safety and tolerability of high lipid and calorie supplementation in amyotrophic lateral sclerosis. Studie LIPCAL**

■ Projektleitung: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**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. em. 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: Projektleitung: Kollewe, Katja (PD Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.), Dengler, Reinhard (Prof. em. Dr.); Kooperationspartner: Mohammadi, B. (Prof. Dr.), INI; Förderung: Imam Reza Charity Foundation

**Untersuchung der Ruheaktivität bei Patienten mit Hemispasmus Facialis und bei Patienten mit Blepharospasmus im Vergleich zu gesunden Kontrollen mit funktioneller MRT**

■ Projektleitung: Kollewe, Katja (PD Dr.); Kooperationspartner: Mohammadi, B. (Prof. Dr.), INI; Förderung: Arbeitskreis Botulinumtoxin e.V.

**24-monatige, prospektive, nicht-interventionelle Studie (Anwendungsbeobachtung, AWB) zur Beschreibung der Langzeitanwendung von BOTOX® zur Linderung der Symptome bei Erwachsenen mit chronischer Migräne, zur Untersuchung der Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitssystems und patientenberichteter Endpunkte in der täglichen Praxis**

■ Projektleitung: Kollewe, Katja (PD Dr.), Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Untersuchung von Biomarkern bei Schlaganfall**

■ Projektleitung: Dengler, Reinhard (Prof. em. Dr.), Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**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: BMBF, IFB-Tx

### **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

### **Klin. StrucMed Projekt: Zur Rolle neutrophiler Granulozyten in der Inflammationsreaktion und Immunodepression nach einem ischämischen Schlaganfall**

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr.), MHH; Förderung: Kröner-Fresenius-Stiftung

### **Revacept, an inhibitor of platelet adhesion in symptomatic carotid stenosis: A phase II, multicentre, randomised, dose-finding, double-blind and placebo-controlled superiority study with parallel Groups. Studie ADVANCE**

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of intravenous Natalizumab (BG00002) on reducing infarct volume in Acute Ischemic Stroke. Studie ACTION**

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate (110mg or 150mg, oral b.i.d.) versus acetylsalicylic acid (100mg oral q.d.) in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source. Studie RE-SPECT ESUS**

■ Projektleitung: Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

### **Abhängigkeit der mechanischen Rekanalisationsrate und des klinischen Outcomes beim ischämischen Schlaganfall vom Gerinnungs- und Inflammationsstatus**

■ Projektleitung: Worthmann, Hans (Dr.); Kooperationspartner: Lichtinghagen, Ralf, (Prof. Dr.), 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

### **Moderne EEG-Analysemethoden - Neue Perspektiven für die Früherkennung des idiopathischen Parkinson Syndroms und für die Wirkweise der Tiefen Hirnstimulation**

■ Projektleitung: Kopp, Bruno (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dengler, Reinhard (Prof. em. Dr.); Dressler, Dirk (Prof. Dr.), Schrader, Christoph (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: Dengler, Reinhard (Prof. em. Dr.); Dressler, Dirk (Prof. Dr.), Schrader, Christoph (Dr.); Wegner, Florian (PD Dr.); Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

**Functional analyses of human induced pluripotent stem cells derived from ALS-patients**

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.), Petri, Susanne (Prof. Dr.); Naujock, Maximilian (PhD-Student), MHH; Kooperationspartner: Storch, Alexander (Prof. Dr.); Hermann, Andreas (Dr.), TU Dresden, Kim, Kwang-Soo (Prof., PhD), Harvard Medical School; Förderung: Initiative Theapieforschung ALS e.V., MHH-intern

**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.), Sterneckert, Jared (Dr.), CRTD Dresden; Förderung: Advocacy of Neuroacanthocytosis Patients (AfNP), London

**Functional analyses of human induced pluripotent stem cells derived from patients with defined familial movement disorders (DYT1, DYT3, PARK2, PARK8)**

■ Projektleitung: Wegner, Florian (PD Dr.); Stanslowsky, Nancy (Dr.), Naujock, Maximilian (PhD-Student); Kooperationspartner: Capetian, Philipp (Dr.); Seibler, Philipp (Dr.); Klein, Christine (Prof. Dr.); Sterneckert, Jared (Dr.), CRTD Dresden; Kim, Kwang-Soo (Prof., PhD), Harvard Medical School; Förderung: Zum Stichtag 01.12.2015 ohne Förderung

**Kognitive Konfliktanpassungsmechanismen bei Patienten mit Morbus Parkinson**

■ Projektleitung: Dengler, Reinhard (Prof. em. Dr.); Förderung: Petermax-Müller-Stiftung

**Hearing4all: DFG-H4A-PI3**

■ Projektleitung: Dengler, Reinhard (Prof. em. 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

**Hearing4all: DFG-H4A-W1**

■ Projektleitung: Sandmann, Pascale (Prof. Dr.), Dengler, Reinhard (Prof. em. 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

**Unterstützung der Finanzierung zum Ausbau des Kompetenzzentrums für Zentrale Bewegungsstörungen und Spastische Syndrome**

■ Projektleitung: Dengler, Reinhard (Prof. em. Dr.), Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Spastik-Projekt**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHH Plus

**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. Protocol no: S187.3.004**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Aufbau des „Kompetenzzentrums für zentrale Bewegungsstörungen und spastische Syndrome“**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Ausbau des "Kompetenzzentrums für zentrale Bewegungsstörungen und spastische Syndrome" zu einem multidisziplinären Kompetenzzentrum unter besonderer Beteiligung der Physiotherapie**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Internationale, multizentrische, nicht-interventionelle, prospektive, Langsschnittstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Botulinum Toxin A (Dysport®) Injektionen bei Schlaganfall-Patienten mit Armspastik in Bezug auf frühen, mittleren oder späten Behandlungsbeginn. AS NIS early BIRD. Studiennummer A-94-52120-174**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Eine nationale, multizentrische, nicht-interventionelle, prospektive Längsschnittstudie zur Behandlung mit Botulinum Toxin A Injektionen bei bisher nicht behandelten oder vorbehandelten Patienten mit zervikaler Dystonie (Dysport®). CD-NIS-longterm. Studiennummer A94-52120-165**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**ASPIRE: Internationales Register für die Behandlung der Spastik mit BOTOX® bei Erwachsenen (Adult SPasticity International Register on BOTOX® treatment). Studiennummer GMA-BTX-SP-12-001**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Industrie

**Unterstützung der MHH in Wissenschaft und Forschung: Kinetigraph bei Parkinson Syndromen**

■ Projektleitung: Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: Förderstiftung MHH-Plus

**Multisite prospective natural history cohort study: Chorea Huntington Registry Euro-HD**

■ Projektleitung: Schrader, C. (Dr.), Dressler, Dirk (Prof. Dr.); Förderung: European Huntington's Disease Network

**Originalpublikationen**

Adib Saberi F, Dressler D, Moreno M, Micheli F. Un grupo Interdisciplinario (GTI) para promover la terapia multimodal en trastornos del movimiento. *Prensa médica argentina* 2014;100(7):484-491

Ahlbrecht J, Martino F, Pul R, Skripuletz T, Sühs KW, Schauerte C, Yildiz Ö, Trebst C, Tasto L, Thum S, Pfanne A, Roesler R, Lauda F, Hecker M, Zettl UK, Tumani H, Thum T, Stangel M. Deregulation of microRNA-181c in cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome is associated with early conversion to relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;DOI: 10.1177/1352458515613641

Chen LC, Sandmann P, Thorne JD, Herrmann CS, Debener S. Association of Concurrent fNIRS and EEG Signatures in Response to Auditory and Visual Stimuli. *Brain Topogr* 2015;28(5):710-725

Clarner T, Janssen K, Nellessen L, Stangel M, Skripuletz T, Krauspe B, Hess FM, Denecke B, Beutner C, Linnartz-Gerlach B, Neumann H, Vallieres L, Amor S, Ohl K, Tenbrock K, Beyer C, Kipp M. CXCL10 triggers early microglial activation in the cuprizone model. *J Immunol* 2015;194(7):3400-3413

Compter A, van der Hoeven EJ, van der Worp HB, Vos JA, Weimar C, Rueckert CM, Kappelle LJ, Algra A, Schonewille WJ, BASICS Study Group. Vertebral artery stenosis in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): prevalence and outcome. *J Neurol* 2015;262(2):410-417

Conforto AB, de Freitas GR, Schonewille WJ, Kappelle LJ, Algra A, BASICS Study Group. Prodromal Transient Ischemic Attack or Minor Stroke and Outcome in Basilar Artery Occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24(9):2117-2121

Dankowski T, Buck D, Andlauer TF, Antony G, Bayas A, Bechmann L, Berthele A, Bettecken T, Chan A, Franke A, Gold R, Graetz C, Haas J, Hecker M, Herms S, Infante-Duarte C, Jöckel KH, Kieseier BC, Knier B, Knop M, Kümpfel T, Lichtner P, Lieb W, Lill CM, Limmroth V, Linker RA, Loleit V, Meuth SG, Moebus S, Müller-Myhsok B, Nischwitz S, Nöthen MM, Paul F, Pütz M, Ruck T, Salmen A, Stangel M, Stellmann JP, Strauch K, Stürner KH, Tackenberg B, Then Bergh F, Tumani H, Waldenberger M, Weber F, Wiendl H, Wildemann B, Zettl UK, Ziemann U, Zipp F, Hemmer B, Ziegler A, German Competence Network for Multiple Sclerosis (KKNMS). Successful Replication of GWAS Hits for Multiple Sclerosis in 10,000 Germans Using the Exome Array. *Genet Epidemiol* 2015;39(8):601-608

Domingo A, Westenberger A, Lee LV, Brænne I, Liu T, Vater I, Rosales R, Jamora RD, Pasco PM, Cutiongco-Dela Paz EM, Freimann K, Schmidt TG, Dressler D, Kaiser FJ, Bertram L, Erdmann J, Lohmann K, Klein C. New insights into the genetics of X-linked dystonia-parkinsonism (XDP, DYT3). *Eur J Hum Genet* 2015;23(10):1334-1340

Dorst J, Dupuis L, Petri S, Kollwe K, Abdulla S, Wolf J, Weber M, Czell D, Burkhardt C, Hanisch F, Vielhaber S, Meyer T, Frisch G, Kettemann D, Grehl T, Schrank B, Ludolph AC. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective observational study. *J Neurol* 2015;262(4):849-858

Dressler D, Berweck S, Chatzikalfas A, Ebke M, Frank B, Hesse S, Huber M, Krauss JK, Mücke KH, Nolte A, Oelmann HD, Schönle PW, Schmutzler M, Pickenbrock H, Van der Ven C, Veelken N, Vogel M, Vogt T, Saberi FA. Intrathecal Baclofen therapy in Germany: Proceedings of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders Consensus Meeting. *J Neural Transm* 2015;122(11):1573-1579



- Dressler D, Rychlik R, Kreimendahl F, Schnur N, Lambert-Baumann J. Long-term efficacy and safety of incobotulinumtoxinA and conventional treatment of poststroke arm spasticity: a prospective, non-interventional, open-label, parallel-group study. *BMJ Open* 2015;5(12):e009358
- Finke M, Sandmann P, Kopp B, Lenarz T, Büchner A. Auditory distraction transmitted by a cochlear implant alters allocation of attentional resources. *Front Neurosci* 2015;9:68
- Flaissner F, Redwan A, Bisdas T, Boeck AL, Weissenborn K, Haverich A, Teebken OE, Pichlmaier M, Martens A. Intraoperative Changes in Cerebrospinal Fluid Gas Tensions Reflect Paraplegia During Thoracoabdominal Aortic Surgery: A Proof-of-Principle Study. *Vasc Endovascular Surg* 2015;49(3-4):84-92
- Funke A, Grehl T, Grosskreutz J, Munch C, Walter B, Kettemann D, Karnapp C, Gajewski N, Meyer R, Maier A, Gruhn KM, Prell T, Kollwe K, Abdulla S, Kobeleva X, Körner S, Petri S, Meyer T. Hilfsmittelversorgung bei der amyotrophen Lateralsklerose. Analyse aus 3 Jahren Fallmanagement in einem internetunterstützten Versorgungsnetzwerk. *Nervenarzt* 2015;86(8):1007-1017
- Getter T, Zaks I, Barhum Y, Ben-Zur T, Bösel S, Gregoire S, Viskind O, Shani T, Gottlieb H, Green O, Shubely M, Senderowitz H, Israelson A, Kwon I, Petri S, Offen D, Gruzman A. A chemical chaperone-based drug candidate is effective in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *ChemMedChem* 2015;10(5):850-861
- Hauthal N, Debener S, Rach S, Sandmann P, Thorne JD. Visuo-tactile interactions in the congenitally deaf: a behavioral and event-related potential study. *Front Integr Neurosci* 2015;8:98
- Hübbers A, Hildebrandt V, Petri S, Kollwe K, Hermann A, Storch A, Hanisch F, Zierz S, Rosenbohm A, Ludolph AC, Dorst J. Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. *J Neurol* 2016;263(2):390-395
- Janssen S, Schlegel C, Gudi V, Prajeeth CK, Skripuletz T, Trebst C, Stangel M. Effect of FTY720-phosphate on the expression of inflammation-associated molecules in astrocytes in vitro. *Mol Med Rep* 2015;12(4):6171-6177
- Kauder J, Petri S, Tipold A, Stein VM. The Potential Role of Motor Unit Number Estimation as an Additional Diagnostic and Prognostic Value in Canine Neurology. *Front Vet Sci* 2015;2:53
- Knippenberg S, Rath KJ, Boselt S, Thau-Habermann N, Schwarz SC, Dengler R, Wegner F, Petri S. Intraspinal administration of human spinal cord-derived neural progenitor cells in the G93A-SOD1 mouse model of ALS delays symptom progression, prolongs survival and increases expression of endogenous neurotrophic factors. *J Tissue Eng Regen Med* 2015;DOI: 10.1002/term.1972
- Kolber P, Luessi F, Meuth SG, Klotz L, Korn T, Trebst C, Tackenberg B, Kieseier B, Kümpfel T, Fleischer V, TUMANI H, Wildemann B, Lang M, Flachenecker P, Meier U, Brück W, Limmroth V, Haghikia A, Hartung HP, Stangel M, Hohlfeld R, Hemmer B, Gold R, Wiendl H, Zipp F. Aktuelles zur Therapieumstellung bei Multipler Sklerose. *Nervenarzt* 2015;86(10):1236-1247
- Kollewe K, Wurster U, Sinzenich T, Korner S, Dengler R, Mohammadi B, Petri S. Anti-ganglioside antibodies in amyotrophic lateral sclerosis revisited. *PLoS One* 2015;10(4):e0125339
- Kolossa A, Kopp B, Fingscheidt T. A computational analysis of the neural bases of Bayesian inference. *Neuroimage* 2015;106:222-237
- Kopp B, Rosser N, Tabeling S, Sturenburg HJ, de Haan B, Karnath HO, Wessel K. Errors on the Trail Making Test Are Associated with Right Hemispheric Frontal Lobe Damage in Stroke Patients. *Behav Neurol* 2015;2015:309235
- Körner S, Kollewe K, Abdulla S, Zapf A, Dengler R, Petri S. Interaction of physical function, quality of life and depression in Amyotrophic lateral sclerosis: characterization of a large patient cohort. *BMC Neurol* 2015;15:84-015-0340-2
- Lange F, Eggert F. Selective Cooperation in the Supermarket: Field Experimental Evidence for Indirect Reciprocity. *Hum Nat* 2015;26(4):392-400
- Lange F, Seer C, Finke M, Dengler R, Kopp B. Dual routes to cortical orienting responses: novelty detection and uncertainty reduction. *Biol Psychol* 2015;105:66-71
- Lange F, Seer C, Müller D, Kopp B. Cognitive caching promotes flexibility in task switching: evidence from event-related potentials. *Sci Rep* 2015;5:17502
- Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, Hoffmann B, Tappe D, Trebst C, Griffin DE, Brindle HE, Solomon T, Brown AS, van Riel D, Wolthers KC, Pajkrt D, Wohlsein P, Martina BE, Baumgärtner W, Verjans GM, Osterhaus AD. Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathol* 2016;131(2):159-184
- Machts J, Loewe K, Kaufmann J, Jakubiczka S, Abdulla S, Petri S, Dengler R, Heinze HJ, Vielhaber S, Schoenfeld MA, Bede P. Basal ganglia pathology in ALS is associated with neuropsychological deficits. *Neurology* 2015;85(15):1301-1309
- Mohammadi B, Kollewe K, Cole DM, Fellbrich A, Heldmann M, Samii A, Dengler R, Petri S, Munte TF, Kramer UM. Amyotrophic lateral sclerosis affects cortical and subcortical activity underlying motor inhibition and action monitoring. *Hum Brain Mapp* 2015;36(8):2878-2889
- Morgan MY, Amodio P, Cook NA, Jackson CD, Kircheis G, Lauridsen MM, Montagnese S, Schiff S, Weissenborn K. Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2015;DOI: 10.1007/s11011-015-9726-5
- MünTe TF, Joppich G, Däuper J, Schrader C, Dengler R, Heldmann M. Random Number Generation and Executive Functions in Parkinson's Disease: An Event-Related Brain Potential Study. *J Parkinsons Dis* 2015;5(3):613-620
- Pallesen LP, Gerber J, Dzialowski I, van der Hoeven EJ, Michel P, Pfefferkorn T, Ozdoba C, Kappelle LJ, Wiedemann B, Khomenko A, Algra A, Hill MD, von Kummer R, Demchuk AM, Schonewille WJ, Puetz V, BASICS Study Group. Diagnostic and Prognostic Impact

- of pc-ASPECTS Applied to Perfusion CT in the Basilar Artery International Cooperation Study. *J Neuroimaging* 2015;25(3):384-389
- Paracka L, Kollewe K, Dengler R, Dressler D. Botulinum toxin therapy for hyperhidrosis: reduction of injection site pain by nitrous oxide/oxygen mixtures. *J Neural Transm (Vienna)* 2015;122(9):1279-1282
- Petersen B, Weed E, Sandmann P, Brattico E, Hansen M, Sorensen SD, Vuust P. Brain responses to musical feature changes in adolescent cochlear implant users. *Front Hum Neurosci* 2015;9:7
- Pflugrad H, Meyer GJ, Dirks M, Raab P, Tryc AB, Goldbecker A, Worthmann H, Wilke F, Boellaard R, Yaqub M, Berding G, Weissenborn K. Cerebral microglia activation in hepatitis C virus infection correlates to cognitive dysfunction. *J Viral Hepat* 2016;DOI: 10.1111/jvh.12496
- Pickenbrock H, Ludwig VU, Zapf A, Dressler D. Conventional versus neutral positioning in central neurological disease: a multicenter randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(3):35-42
- Pickenbrock HM, Zapf A, Dressler D. Effects of therapeutic positioning on vital parameters in patients with central neurological disorders: a randomised controlled trial. *J Clin Nurs* 2016;24(23-24):3681-3690
- Pul R, Yildiz O, Morbiducci F, Skripuletz T, Schwenkenbecher P, Stangel M, Götz F, Berding G, Trebst C, Donnerstag F. CSF Levels of Angiotensin-2 Do Not Differ between Patients with CSF Fluid Leakage Syndrome and Controls. *Dis Markers* 2015;2015:343818
- Salinas Tejedor L, Berner G, Jacobsen K, Gudi V, Jungwirth N, Hansmann F, Gingele S, Prajeeth CK, Baumgärtner W, Hoffmann A, Skripuletz T, Stangel M. Mesenchymal stem cells do not exert direct beneficial effects on CNS remyelination in the absence of the peripheral immune system. *Brain Behav Immun* 2015;50:155-165
- Salinas Tejedor L, Gudi V, Kucman V, Pul R, Gingele S, Sühs KW, Stangel M, Skripuletz T. Oligodendroglial markers in the cuprizone model of CNS de- and remyelination. *Histol Histopathol* 2015;30(12):1455-1464
- Schierholz I, Finke M, Schulte S, Hauthal N, Kantzke C, Rach S, Büchner A, Dengler R, Sandmann P. Enhanced audio-visual interactions in the auditory cortex of elderly cochlear-implant users. *Hear Res* 2015;328:133-147
- Seer C, Fürkötter S, Vogts MB, Lange F, Abdulla S, Dengler R, Petri S, Kopp B. Executive Dysfunctions and Event-Related Brain Potentials in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Aging Neurosci* 2015;7:225
- Skripuletz T, Manzel A, Gropengiesser K, Schäfer N, Gudi V, Singh V, Salinas Tejedor L, Joög S, Hammer A, Voss E, Vulinovic F, Degen D, Wolf R, Lee D, Pul R, Moharrehg-Khiabani D, Baumgärtner W, Gold R, Linker RA, Stangel M. Pivotal role of choline metabolites in remyelination. *Brain* 2015;138(Pt.2):398-413
- Skripuletz T, Salinas Tejedor L, Prajeeth CK, Hansmann F, Chhatbar C, Kucman V, Zhang N, Raddatz BB, Detje CN, Sühs KW, Pul R, Gudi V, Kalinke U, Baumgärtner W, Stangel M. The antiviral drug ganciclovir does not inhibit microglial proliferation and activation. *Sci Rep* 2015;5:14935
- Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, Lukas C, Kieseier BC. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8(1):3-13
- Steinbach R, Loewe K, Kaufmann J, Machts J, Kollewe K, Petri S, Dengler R, Heinze HJ, Vielhaber S, Schoenfeld MA, Stoppel CM. Structural hallmarks of amyotrophic lateral sclerosis progression revealed by probabilistic fiber tractography. *J Neurosci* 2015;262(10):2257-2270
- Stoetzer C, Reuter S, Doll T, Foadi N, Wegner F, Leffler A. Inhibition of the cardiac Na channel alpha-subunit Nav1.5 by propofol and dexmedetomidine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2016;389(3):315-325
- Stropahl M, Plotz K, Schönfeld R, Lenarz T, Sandmann P, Yovel G, De Vos M, Debener S. Cross-modal reorganization in cochlear implant users: Auditory cortex contributes to visual face processing. *Neuroimage* 2015;121:159-170
- Sühs KW, Correll C, Eberlein CK, Pul R, Frieling H, Bleich S, Kahl KG. Combination of agomelatine and bupropion for treatment-resistant depression: results from a chart review study including a matched control group. *Brain Behav* 2015;5(4):e00318
- Sühs KW, Wegner F, Skripuletz T, Trebst C, Tayeb SB, Raab P, Stangel M. Heterogeneity of clinical features and corresponding antibodies in seven patients with anti-NMDA receptor encephalitis. *Exp Ther Med* 2015;10(4):1283-1292
- Sühs KW, Skripuletz T, Pul R, Alvermann S, Schwenkenbecher P, Stangel M, Müller-Vahl K. Gilles de la Tourette syndrome is not linked to contactin-associated protein receptor 2 antibodies. *Mol Brain* 2015;8(1):62
- Werneburg S, Mühlenhoff M, Stangel M, Hildebrandt H. Polysialic acid on SynCAM 1 in NG2 cells and on neuropilin-2 in microglia is confined to intracellular pools that are rapidly depleted upon stimulation. *Glia* 2015;63(7):1240-1255
- Worthmann H, Tryc AB, Dirks M, Schuppner R, Brand K, Klawonn F, Lichtinghagen R, Weissenborn K. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation* 2015;12(1):13-014-0231-2
- Wostradowski T, Gudi V, Pul R, Gingele S, Lindquist JA, Stangel M, Lindquist S. Effect of interferon-beta1b on CXCR4-dependent chemotaxis in T cells from multiple sclerosis patients. *Clin Exp Immunol* 2015;182(2):162-172
- Wozniak MA, Lugo Iparraguirre LM, Dirks M, Deb-Chatterji M, Pflugrad H, Goldbecker A, Tryc AB, Worthmann H, Gess M, Crossey MM, Forton DM, Taylor-Robinson SD, Itzhaki RF, Weissenborn K. Apolipoprotein E-epsilon4 deficiency and cognitive function in hepatitis C virus-infected patients. *J Viral Hepat* 2016;23(1):39-46
- Zerche M, Weissenborn K, Ott C, Dere E, Asif AR, Worthmann H, Hassouna I, Rentzsch K, Tryc AB, Dahm L, Steiner J, Binder L, Wiltfang J, Sirén AL, Stöcker W, Ehrenreich H. Preexisting Serum Autoantibodies

Against the NMDAR Subunit NR1 Modulate Evolution of Lesion Size in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2015;46(5):1180-1186

Zeuner KE, Knutzen A, Granert O, Götz J, Wolff S, Jansen O, Dressler D, Hefter H, Hallett M, Deuschl G, van Eimeren T, Witt K. Increased volume and impaired function: the role of the basal ganglia in writer's cramp. *Brain Behav* 2015;5(2):e00301

Zeuner KE, Knutzen A, Granert O, Sablowsky S, Götz J, Wolff S, Jansen O, Dressler D, Schneider SA, Klein C, Deuschl G, van Eimeren T, Witt K. Altered brain activation in a reversal learning task unmasks adaptive changes in cognitive control in writer's cramp. *Neuroimage Clin* 2015;10:63-70

## Übersichtsarbeiten

Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, Duzynski W, Khatkova S, Marti MJ, Mir P, Montecucco C, Moro E, Pinter M, Relja M, Roze E, Skogseid IM, Timerbaeva S, Tzoulis C. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J Neurol* 2015;262(10):2201-2213

Dressler D. Botulinum toxin drugs: brief history and outlook. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(3):277-279

Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Frucht S, Garcia-Ruiz PJ, Kaelin A, Kaji R, Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(3):251-258

Gold R, Gass A, Haupts M, Linker R, Lukas C, Mäurer M, Stangel M, Tackenberg B, Ziemssen T, Wiendl H, Hartung H-P, Expertenmeetings fDTe. Therapieziele und Therapiemanagement bei schubförmig-remittierender Multipler Sklerose. *Nervenheilkunde* 2015;34(11):915-923

Kopp B, Seer C, Lange F. Zur Psychophysiologie exekutiver Funktionen. *Klin Neurophysiol* 2015;46(1):28-38

Kopp B, Seer C, Lange F. Exekutivfunktionen bei der Amyotrophen Lateralsklerose. *Klin Neurophysiol* 2015;46(4):203-211

Kremer D, Hartung HP, Stangel M, Küry P. Neue Therapiestrategien zur Myelinreparatur bei der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2015;86(8):934-946

Müller T, Baas H, Kassubek J, Riederer P, Urban PP, Schrader C, Reichmann H, Woitalla D, Gerlach M. Laboratory assessments in the course of Parkinson's disease: a clinician's perspective. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123(1):65-71

Skripuletz T, Linker RA, Stangel M. The choline pathway as a strategy to promote central nervous system (CNS) remyelination. *Neural Regen Res* 2015;10(9):1369-1370

Walter U, Dressler D. Botulinumtoxin-Therapie in der Neurologie: Indikationen, Technik und Ultraschallsteuerung. *Klin Neurophysiol* 2015;46(2):56-64

Wattjes MP, Steenwijk MD, Stangel M. MRI in the Diagnosis and Monitoring of Multiple Sclerosis: An Update. *Clin Neuroradiol* 2015;25 Suppl 2:157-165

Weissenborn K. The Clinical Relevance of Minimal Hepatic Encephalopathy-A Critical Look. *Dig Dis* 2015;33(4):555-561

Weissenborn K. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015;5(Suppl 1):S54-9

## Buchbeiträge, Monografien

Alvermann S, Stangel M. Monoklonale Antikörper. In: Schmidt RM, Aktas O [Hrsg.]: *Multiple Sklerose*. 6. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer, 2015. S. 309-318

Amami P, Islam L, Albanese A, Dressler D. Neuropsychiatric disturbances in dystonia. In: Reichmann H [Hrsg.]: *Neuropsychiatric Symptoms of Movement Disorders*. Cham: Springer, 2015. S. 171-200

Dressler D, Kanovsky P. Botulinum Toxin Therapy of Dystonia. In: Kanovsky P, Bhatia K, Rosales R [Hrsg.]: *Dystonia and dystonic syndromes*. Wien [u.a.]: Springer, 2015. S. 127-150

Kanovsky P, Dressler D, Mensikova K. Secondary Dystonia. In: Kaovsky P, Bhatia K, Rosales R [Hrsg.]: *Dystonia and dystonic syndromes*. Wien u.a.: Springer, 2015. S. 61-74

Stangel M, Klotz L. Neurologische Komplikationen systemischer Erkrankungen. In: Wiendl H, Bien CC [Hrsg.]: *Fragen und Antworten zur Neuroimmunologie*. 1. Aufl. Bern: Hogrefe, 2015. S. 281-323

## Abstracts

2015 wurden 63 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Bauer, Katharina Thea Rosina (Dr. med.): Der Einfluss von Astrozyten auf die Remyelinisierung im Tiermodell für Multiple Sklerose.

Degen, Diane (Dr. med.): Astrozyten regulieren die Phagozytose durch die Rekrutierung von Mikroglia in einem toxischen Tiermodell fuer Multiple Sklerose.

Gropengießer, Karoline Lotta (Dr. med): Einfluss von CDP-Cholin auf die Remyelinisierung eine tierexperimentelle Studie im Cuprizonemodell.

Salinas Tejedor, Laura (PhD): Central nervous system regeneration approach in the toxic cuprizon model of de- and remyelination application of mesenchymal stem cells.

Schlegel, Caroline (Dr. med.): S1P-Rezeptor-abhängige Astrozytenfunktionen und ihre Modulation durch FTY720 (Fingolimod, Gilenya®).

Schwenkenbecher, Philipp (Dr. med.): Die Bedeutung von Liquorverlaufsuntersuchungen bei Patienten mit Kryptokokken-Meningoenzephalitis.

Sojref, Faina (Dr. med.): Chronische Müdigkeit und Schlafstörungen bei Hepatitis C Infizierten mit leicht ausgeprägter Lebererkrankung.

Yildiz, Oezlem (Dr. med.): Identifikation von Wachstumsfaktoren bei experimentell induzierter De- und Remyelinisierung im Cuprizon-Modell.

### Bachelor

Kip, Ahlke (B. Sc.): Are instructions sufficient? Task switching under uncertainty.

Steinke, Alexander (B. Sc.): Reducing residual switch costs by manipulating response- and task-set-level proactive interference.

### Stipendien

Skripuletz, Thomas (PD Dr.): Genzyme Neuroimmunology Fellowship.

Worthmann, Hans (Dr. med.): Stipendium für das Junior Professional Management (JPM); Programm Gesellschaft der Freunde der MHH (GdF), MHH.

Lange, Florian: Promotionsstipendium von der Studienstiftung des Deutschen Volkes.

### Wissenschaftspreise

Weißborn, Karin (Prof. Dr.): Lehrpreis der Studierendenschaft 2015; 5. Studienjahr.

Petri, Susanne (Prof. Dr.): Felix-Jerusalem-Preis der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (1. Preis).

Sühs, Kurt Wolfram (Dr.): Junge Akademie MHH MicroRNA Profiling im Liquor cerebrospinalis bei der Varizella Zoster Reaktivierung

Pickenbrock, Heidrun: Fürst Donnersmarck Stiftung Forschungspreis.

Gingele, Stefan (Dr.): 1. Posterpreis 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e.V. (DGLN) Longitudinale extensive transverse Myelitis durch Infektion mit *Schistosoma mansoni*.

Jung, Carolin: Posterpreis 10. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Interdisziplinäre Notfall- und Akutmedizin (DGINA) e.V. Einfluss einer Optimierung der präklinischen und klinischen Versorgung auf das neurologische Outcome beim akuten ischämischen Schlaganfall.

Hümmert, Martin: 1. Posterpreis 88. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie From viral meningoencephalomyelitis to MDEM to anti-MOG antibody associated neuroinflammatory CNS disease Autoimmunerkrankungen in der Neurologie: andere als Multiple Sklerose.

Beck, Anne-Kathrin (PhD-Studentin): Posterpreis Interim Meeting - World Society for Functional and Stereotactic Neurosurgery (WSS-FN) in Mumbai, Indien Electrophysiological correlates of auditory change detection: A simultaneous depth and scalp EEG study.

Beck, Anne-Kathrin (PhD-Studentin): Posterpreis 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) Intracranial EEG reveals differences in auditory change detection of thalamic and basal ganglia regions.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stangel, Martin (Prof. Dr.): Mitglied des Zentrums Systemische Neurowissenschaften (ZSN), Hannover; Ärztlicher Beirat Bundes-

verband der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG); 1. Vorsitzender: Myelin-Netzwerk e.V.; Gutachter für verschiedene Journale (Acta Neuropathol, Ann Clin Transl Neurol, Brain, Brain Res, J Neuroinflamm, J Neurosci, Mult Scler Int, Nervenarzt, Science Translat Med, Scientific Rep) und wissenschaftliche Gesellschaften (ARCHES Award, DFG, MS Society U.K.). Academic Editor: PLoS one. Editorial board: Multiple Sclerosis International.

Dengler, Reinhard (Prof. em. 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); Mitglied des Vorstandes der Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie; Mitglied des Vorstandes und Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM); Ausländisches Mitglied der Bulgarischen Akademie der Wissenschaften.

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; Human Molecular Genetics; 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.

Weißborn, Karin (Prof. Dr.): Editorial Board Member „Metabolic Brain Disease“, Springer New York; Reviewer für verschiedene wissenschaftliche Zeitschriften (u.a. Gastroenterology, Gut, Hepatology, Journal of Hepatology, Zeitschrift für Gastroenterologie; Journal of Viral Hepatitis, Liver International, Journal of Neurology, Metabolic Brain Disease, Acta Neurologica Scandinavica, Movement Disorders etc.), und für verschiedene Organisationen der Forschungsförderung.

Kopp, Bruno (Prof. Dr.): Mitglied des Zentrums Systemische Neurowissenschaften (ZSN), Hannover; Reviewer für Biochemistry & Analytical Biochemistry; Brain & Cognition; Cognition; Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience; Cortex; Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets & Therapy; Frontiers in Human Neuroscience; Human Ecology; International Journal of

Psychophysiology; Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance; Journal of Psychophysiology, Klinische Neurophysiologie; Neuropsychologia; Perceptual & Motor Skills; Physiology & Behavior; Psychological Science; Psychology & Aging; Quarterly Journal of Experimental Psychology; Resources, Conservation & Recycling; Trends in Neuroscience & Education; Umweltpsychologie.

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).

Dressler, Dirk (Prof. Dr.): Herausgeber und Reviewer von mehreren internationalen neurologischen Zeitschriften, Ko-Direktor von 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. Er ist Projekt-Assessor für den Wellcome Trust, London, das National Medical Research Council, Singapore und das tschechische Gesundheitsministerium. Daneben arbeitet er als Berater für internationale Pharmazeutische Unternehmen wie Merz Pharmaceuticals, Allergan, Ipsen, Solstice/Eisai und Syntaxin. Mitglied des 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.

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, Molekulare Psychiatrie, Neuroepigenetik, Neuropeptide, Neuropsychologie, Psychotherapieforschung, Schizophrenie, Sexualmedizin, Synästhesie, Tourette-Syndrom, Tic-Störungen, Translationale Psychiatrie, 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, Psychotherapieforschung, Versorgungsforschung, Suchtforschung und Sexualmedizin.

Die Klinik verfügt mit einem 3T-MR-Gerät und den Laboren für Molekulare Neurowissenschaften und kognitive Neuropsychiatrie über eine hervorragende Infrastruktur, die die Erforschung psychischer Erkrankungen auf allen Ebenen vom Molekül bis zum Verhalten ermöglicht. Hervorzuheben sind Erfolge in der Erforschung der neurobiologischen Mechanismen des Substanzverlangens („Craving“) bei Abhängigkeitserkrankungen, der Identifikation möglicher Biomarker für die personalisierte Therapie affektiver Störungen, neuer Therapieoptionen beim Tourettesyndrom, der biologischen Grundlagen der Pädophilie und der Bedeutung des cerebralen Energiemetabolismus bei affektiven Störungen.

Die Arbeitsgruppen der Klinik sind in einer Vielzahl von nationalen und internationalen Forschungsverbänden aktiv. Zahlreiche Forschungsarbeiten mit nationaler und internationaler Drittmittelförderung wurden in den vergangenen Jahren durch Forschungspreise ausgezeichnet. Besondere wissenschaftliche Schwerpunkte der Klinik liegen in folgenden Bereichen:

- stoffgebundene und stoff-ungebundene Abhängigkeitserkrankungen,
- Psychotherapieforschung,
- Molekulare Psychiatrie,
- Epigenetik,
- Translationale Psychiatrie,
- Neuropsychologie,
- Tourette-Syndrom und andere Tic-Störungen,
- Sexualmedizin,
- Versorgungsforschung.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

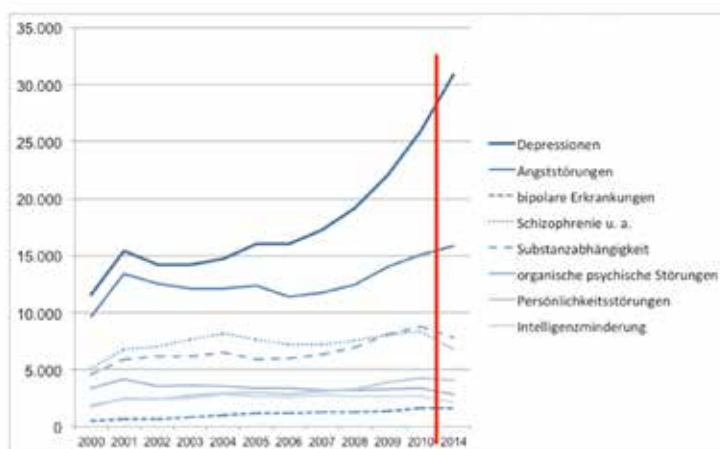
#### **Frühe Interventionen bei drohender Berufsunfähigkeit aufgrund psychischer Erkrankung**

Von 1995 bis 2015 hat sich die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitsfälle pro Jahr aufgrund psychischer Erkrankungen mehr als verdoppelt. Gleichzeitig erhöhte sich die Anzahl der Krankheitstage um 88%. Durch psychische Erkrankungen gehen

etwa 800.000 Erwerbstätigkeitsjahre verloren, am meisten durch Depressionen. Seelische Erkrankungen stellen damit die einzige Krankheitsgruppe dar, bei der es in den letzten Jahrzehnten zu einer Zunahme der Ausfallzeiten während des Erwerbslebens gekommen ist. Sie führen zu Lebenskrisen in den produktivsten, mittleren Lebensdekaden.

Sowohl der Anteil als auch die Anzahl psychischer Erkrankungen an den Berentungsverfahren aufgrund verminderter Erwerbsfähigkeit ist seit vielen Jahren deutlich steigend. 1993 schieden 40.110 von 259.026 (15,5%) frühberenteten Angestellten aufgrund von psychischen Erkrankungen aus dem Erwerbsleben aus. 2014 waren es 72.972 von 169.281 (43,1%), hiervon etwa zwei Drittel wegen Depressionen und anderen, neurotischen Störungen [Abbildung 1].

### Ursachen für Frühberentung nach Erkrankung



**Abb. 1:** Psychiatrische Ursachen für Frühberentung nach Art der Erkrankung: Die Bedeutung von Depressionen und Angststörungen ist stark steigend.

Eine Auswirkung dieser Erkrankungen ist, dass die Fähigkeit, Hilfe in Anspruch zu nehmen, selber beeinträchtigt wird, da sie die Ausdauer, Motivation und Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen. Leicht zugängliche Hilfen existieren in vielen Landstrichen in Deutschland nicht. Vielmehr erfordert das Finden der richtigen Behandlung teilweise detaillierte Kenntnisse der Versorgungsmöglichkeiten vor Ort, die man als Betroffener nicht hat. Zudem bestehen insbesondere für die psychotherapeutische Behandlung seelischer Erkrankungen teilweise sehr lange Wartezeiten.

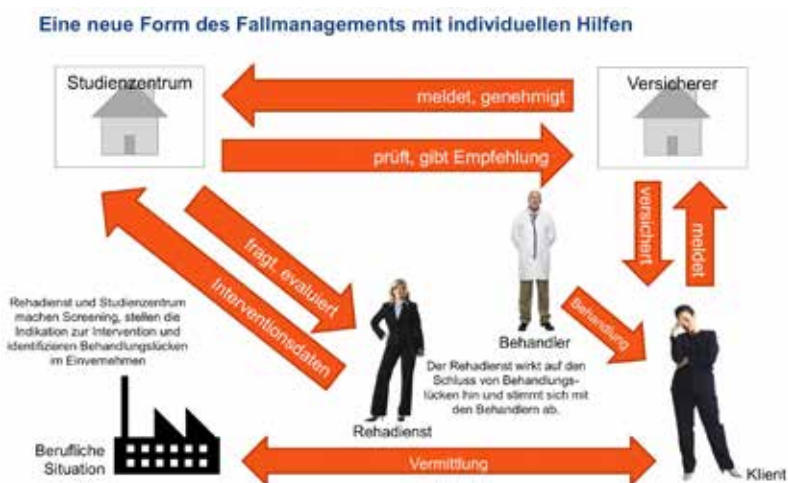
Fehlt die nötige Unterstützung, kann der gewohnte Lebensrhythmus nicht wieder aufgenommen werden. Ohne Arbeit oder sinnvolle Beschäftigung entsteht ein erhöhtes Risiko dafür, dass die eigentlich episodisch verlaufende Störung chronifiziert. Mit der Berufsunfähigkeit droht die gesellschaftliche Ausgrenzung. Zudem sind die Reaktivierungsraten bei einmal eingetretener Berentung aufgrund Minderung der Erwerbsfähigkeit außerordentlich gering. Es scheint so, als wenn im Verlaufe vieler, mit Lebenskrisen verbundener seelischer Erkrankungen eine Abwendung vom bisherigen Berufsbild erfolgt, die nicht pathologisch ist, aber die Wiedereingliederung erschwert. Es ist naheliegend, dass eine derartige Situation auch für wieder gesündete Menschen schwer aus eigenen Kräften zu meistern ist.

Arbeit und seelische Erkrankung stehen daher in einem komplizierten Wechselspiel. Bei vielen Betroffenen können arbeitsplatzbezogene Faktoren identifiziert werden, die die Erkrankung subjektiv überhaupt erst ausgelöst haben. Zudem ist die Erwerbsarbeit ohnehin auf die Ausnutzung menschlicher Ressourcen ausgerichtet, womit sie allerdings auch immer zum Teil verbraucht werden. Dieses Problem ist seit Jahrzehnten bekannt in Berufen, die sich durch schwere körperliche Arbeit auszeichnen. Wenn sie zur Invaldisierung führen, dann häufig durch muskuloskelettale

Erkrankungen. Arbeitsplätze mit hohen körperlichen Anforderungen sind durch technische Weiterentwicklungen in den letzten Jahrzehnten systematisch reduziert worden, was allerdings zu einer Zunahme von Arbeitsplätzen mit hohen geistigen Anforderungen geführt hat. Für den dort vorkommenden „Verbrauch“ seelischer Ressourcen können nicht dieselben Kategoriensysteme herangezogen werden, wie für den Verbrauch körperlicher Ressourcen. Aus der Beschreibung der Tätigkeit eines Fliesenlegers lässt sich leicht ableiten, dass eine Neigung zu Knieschäden bestehen dürfte. Warum aber erkranken Menschen im Berufsleben seelisch? Die bekanntesten Erklärungsmodelle hierfür sind das Job-Demand-Control-(Support)-Modell und das Effort-Reward-Imbalance-Modell.

Wechselnde Phasen von Arbeit und Freizeit, von Anspannung und Entspannung sind wichtig für die Wahrung der inneren Balance. Arbeit strukturiert den Tag, hilft Sinn zu finden und sich als Teil der Gesellschaft zu fühlen. Sie ermöglicht einem Menschen, seine Fähigkeiten zu realisieren, sich als Akteur wahrzunehmen, einen Ausgleich für schwierige private Situationen und schließlich finanzielle Autarkie. Die Arbeit hat daher nicht nur verbrauchenden, sondern auch haltgebenden, salutogenetischen Aspekt.

„Reha vor Rente“ ist daher ein wesentlicher Leitgedanke der gesetzlichen Rentenversicherung. Dies verhindert aber nicht, dass von seelischer Erkrankung in besonderem Maße davon betroffen sind, dass zwischen den beiden Säulen der sozialen Sicherung, der Krankenversicherung und der Rentenversicherung eine Lücke besteht, die dazu führt, dass nur in den seltensten Fällen früh eine arbeitsplatzerhaltende Anpassung zwischen Arbeitsplatzbedingungen und geänderten Fähigkeiten eines von seelischer Erkrankung betroffenen Menschen stattfindet. Interventioneller Aspekt des Forschungsprojekts ist daher ein Programm, das die wechselseitige Anpassung zwischen Arbeitsplatz und Arbeitnehmer fördert, den Dialog zwischen Betroffenen, Behandlern und Arbeitgeber ermöglicht und die koordinierte Inanspruchnahme therapeutischer Leistungen optimiert. Seine Auswirkungen auf den langfristigen Erhalt von Gesundheit und Arbeit werden in einer Kohortenstudie mit einer Beobachtungsdauer von sechs Jahren erhoben. In der ersten Projektphase sollen die Durchführbarkeit des Programms und seine Effekte getestet werden. In einer weiteren Projektphase soll das Einsetzen der Intervention immer früher erfolgen, um eine Entfremdung vom Arbeitsleben durch Eintreten einer seelischen Erkrankung in der Lebensmitte möglichst zu vermeiden. „Geplantes Projektende ist 2021.“



**Abb. 2:** Organigramm der Intervention im Rahmen des Forschungsprojekts "Frühe Interventionen bei drohender Berufsunfähigkeit aufgrund psychischer Erkrankung"

■ Projektleitung: Wedegärtner, Felix (Priv.-Doz. Dr. med. Dr. PH); Kooperationspartner: REHAaktiv Darr GmbH, Berlin; Förderung: Debeka Lebensversicherungsverein a. G., Koblenz



## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Anpassungsstörungen: Vulnerabilität, Resilienz und Bewältigung von Belastung (Bewältigung einer Unfallverletzung)**

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Reiner, Iris (Dr. phil.), Universitätsmedizin Mainz; Kuhn, Sebastian (Dr. med.), Universitätsmedizin Mainz; Förderung: Dres. Graute/Graute-Oppermann-Stiftung

### **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

### **Epigenetics and alcohol use disorders (Teilprojekt des Forschungsnetzwerkes AERIAL (Addiction: Early Recognition and Intervention Across the Lifespan))**

■ Projektleitung: Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Frieling, Helge (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Spanagel, Rainer (Prof. Dr. med.), Zentralinstitut für seelische Gesundheit, Mannheim; Kiefer, Falk (Prof. Dr. med.), Zentralinstitut für seelische Gesundheit, Mannheim; 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

### **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

### **Funktionale Charakterisierung der Aldehyddehydrogenase2-Promotorregion im neuronalen Kontext**

■ Projektleitung: Rhein, Mathias (PhD); Förderung: MHH-HiLF

### **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

### **Nikotin-induzierte epigenetische Veränderungen des Methylierungsstatus definierter CpG-Dinukleotide sowie der Serumproteinexpression des Vasopressins (AVP), des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) sowie des Proopiomelanocortin (POMC)-Gen-Promotors während des Entzugs bei Patienten mit einer Tabakabhängigkeit**

■ Projektleitung: Glahn, Alexander (Dr. med.); Förderung: MHH-HiLF

### **Pharmakovigilanz in der Gerontopsychiatrie (GAP-Studie)**

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Toto, Sermin (Dr. med.), Bleich, Stefan (Prof. Dr. med.); Förderung: BfArM

### **Randomized double-blind placebo controlled trial to demonstrate the efficacy and safety of nabiximols in the treatment of adults with chronic tic disorders (CANNA-TICS)**

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: 6 deutsche Tourette-Zentren; Förderung: DFG: GZ MU 1527/3-1

### **Randomized observer blind clinical trial to demonstrate the efficacy and safety of internet-delivered behavioral treatment for adults with tic disorders (ONLINE-TICS)**

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: 5 deutsche Tourette-Zentren; Förderung: BMBF: 01KG1421

### Understanding and breaking the infant cycle of abuse (UBICA)

■ Projektleitung: Frieling, Helge (Prof. Dr. med.), Hillemacher, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Brunner, Romuald (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Heidelberg; Herpertz, Sabine (Prof. Dr. med.), Universitätsklinikum Heidelberg; Herpertz-Dahlmann, Beate (Prof. Dr. med.), Klinikum der RWTH Aachen; BERPPOHL, Felix (Prof. Dr. med.), Charite Berlin; Heinz, Andreas (Prof. Dr. med.), Charite Berlin; Braun, Katharin (Prof. Dr. rer. Nat.), Universität Magdeburg; Förderung: BMBF

### Untersuchung antineuronaler Antikörper im Liquor bei Patienten mit Tourette-Syndrom

■ Projektleitung: Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Suess, Wolfram (Dr. med.), Klinik für Neurologie, MHH; Förderung: Kröner-Fresenius-Stiftung (KlinStrucMed)

#### Originalpublikationen

Bertelsen B, Stefansson H, Riff Jensen L, Melchior L, Mol Debes N, Groth C, Skov L, Werge T, Karagiannidis I, Tarnok Z, Barta C, Nagy P, Farkas L, Brondum-Nielsen K, Rizzo R, Gulisano M, Rujescu D, Kiemeny LA, Tosato S, Nawaz MS, Ingason A, Unnsteinsdottir U, Steinberg S, Ludvigsson P, Stefansson K, Kuss AW, Paschou P, Cath D, Hoekstra PJ, Müller-Vahl K, Stuhmann M, Silahatoglu A, Pfundt R, Tumer Z. Association of AADAC Deletion and Gilles de la Tourette Syndrome in a Large European Cohort. *Biol Psychiatry* 2016;79(5):383-391

Bridler R, Häberle A, Müller ST, Cattapan K, Grohmann R, Toto S, Kasper S, Greil W. Psychopharmacological treatment of 2195 in-patients with borderline personality disorder: A comparison with other psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(6):763-772

Dabbert D, Zimmermann J, Toto S, Grohmann R. Ich-dystone Suizidgedanken nach Absetzen der dreitägigen Sertralin-Gabe. *Psychopharmakotherapie* 2015;22(4):72-74

Deuschle M, Gilles M, Scharnholtz B, Kahl KG. Antidepressant Treatment with Venlafaxine and Mirtazapine: no Effect on Serum Concentration of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). *Pharmacopsychiatry* 2015;48(7):292-293

Friedrich ME, Akimova E, Huf W, Konstantinidis A, Papageorgiou K, Winkler D, Toto S, Greil W, Grohmann R, Kasper S. Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;DOI: 10.1093/ijnp/pyv126

Ganos C, Müller-Vahl K, Bhatia KP. Blocking Phenomena in Gilles de la Tourette Syndrome. *Movement Disorders Clinical Practice* 2015;2(4):438-439

Glahn A, Hillemacher T, Bleich S. Psychische und Verhaltensstörung durch Kokain, Amphetamine, Ecstasy und Halluzinogene. *PSYCH up2date* 2015;9(4):197-207

Glahn A, Prell T, Grosskreutz J, Peschel T, Müller-Vahl KR. Obsessive-compulsive disorder is a heterogeneous disorder: evidence from diffusion tensor imaging and magnetization transfer imaging. *BMC Psychiatry* 2015;15:135

Gutenbrunner C, Egen C, Kahl KG, Briest J, Tegtbur U, Miede J, Born M. Entwicklung und Implementierung eines umfassenden Gesundheitsmanagements (Fit for Work and Life) für Mitarbeiter/innen eines Universitätsklinikums - ein Praxisbericht. *Gesundheitswesen* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1549955

Haschemi Nassab M, Rhein M, Hagemeyer L, Kaeser M, Muschler M, Glahn A, Pich A, Heberlein A, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H, Hillemacher T. Impaired Regulation of ALDH2 Protein Expression Revealing a Yet Unknown Epigenetic Impact of rs886205 on Specific Methylation of a Negative Regulatory Promoter Region in Alcohol-Dependent Patients. *Eur Addict Res* 2016;22(2):59-69

Heberlein A, Büscher P, Schuster R, Kleimann A, Lichtinghagen R, Rhein M, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H, Hillemacher T. Do changes in the BDNF promoter methylation indicate the risk of alcohol relapse? *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(11):1892-1897

Hillemacher T, Frieling H, Buchholz V, Hussein R, Bleich S, Meyer C, John U, Bischof A, Rumpf HJ. Alterations in DNA-methylation of the dopamine-receptor 2 gene are associated with abstinence and health care utilization in individuals with a lifetime history of pathologic gambling. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2015;63:30-34

Jo WK, Zhang Y, Emrich HM, Dietrich DE. Glia in the cytokine-mediated onset of depression: fine tuning the immune response. *Front Cell Neurosci* 2015;9:268

Kahl KG, Negt P, Wollmer A, Jung S, Kruger TH. Inhaled Loxapine for Acute Treatment of Agitation in Patients With Borderline Personality Disorder: A Case Series. *J Clin Psychopharmacol* 2015;35(6):741-743

Kahl KG, Schweiger U, Correll C, Müller C, Busch ML, Bauer M, Schwarz P. Depression, anxiety disorders, and metabolic syndrome in a population at risk for type 2 diabetes mellitus. *Brain Behav* 2015;5(3):e00306

Kahl KG, Schweiger U, Pars K, Kunikowska A, Deuschle M, Gutberlet M, Lichtinghagen R, Bleich S, Hüper K, Hartung D. Adrenal gland volume, intra-abdominal and pericardial adipose tissue in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2015;58:1-8

- Kerling A, Tegtbur U, Gützlaff E, Kück M, Borchert L, Ates Z, von Bohlen A, Frieling H, Hüper K, Hartung D, Schweiger U, Kahl KG. Effects of adjunctive exercise on physiological and psychological parameters in depression: a randomized pilot trial. *J Affect Disord* 2015;177:1-6
- Kleimann A, Schrader V, Stübner S, Greil W, Kahl KG, Bleich S, Grohmann R, Frieling H, Toto S. Psychopharmacological treatment of 1650 in-patients with acute mania-data from the AMSP study. *J Affect Disord* 2015;191:164-171
- Krüger D, Müller-Vahl KR. Severe self-injurious behavior with teeth extraction in a boy with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2015;52(5):e5
- Krüger TH, Wollmer MA, Negt P, Frieling H, Jung S, Kahl KG. Inhalatives Loxapin zur Notfallbehandlung bei agitierten Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung: Eine Fallserie. *Nervenarzt* 2015;DOI: 10.1007/s00115-015-0028-2
- Niccolai V, van Dijk H, Franzkowiak S, Finis J, Südmeyer M, Jonas M, Thomalla G, Siebner HR, Müller-Vahl K, Münchau A, Schnitzler A, Biermann-Ruben K. Increased beta rhythm as an indicator of inhibitory mechanisms in tourette syndrome. *Mov Disord* 2015;DOI: 10.1002/mds.26454
- Pomnitz F, Strauss B, unter Mitarbeit von Lothar Schattenburg, Wünsch-Leiteritz W, Leiteritz A, Schreiber-Willnow K, Dobersch J, Moffenter J, Nickel R, Huber T, Braks K, Linsenmeier M, Greiner W, Koschke M, Seidler KP, Weber R, Subic-Wrana C. Was erleben Patienten in stationärer Psychotherapie zwischen den Gruppentherapie-Sitzungen? Eine Erprobung des Inter-Session-Fragebogens in der Klinik. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2016;66(1):21-30
- Reiner I, Van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Bleich S, Beutel M, Frieling H. Methylation of the oxytocin receptor gene in clinically depressed patients compared to controls: The role of OXTR rs53576 genotype. *J Psychiatr Res* 2015;65:9-15
- Rhein M, Hagemeyer L, Klintschar M, Muschler M, Bleich S, Frieling H. DNA methylation results depend on DNA integrity-role of post mortem interval. *Front Genet* 2015;6:182
- Roy M, Bleich S, Hillemecher T. Diamorphingestützte Substitution. *PSYCH up2date* 2015;9(6):341-356
- Roy M, de Zwaan M, Tuin I, Philippen A, Brähler E, Müller A. Association Between Restless Legs Syndrome and Adult ADHD in a German Community-Based Sample. *J Atten Disord* 2015;DOI: 10.1177/1087054714561291
- Roy M, Prox-Vagedes V, Ohlmeier MD, Dillo W. Beyond childhood: psychiatric comorbidities and social background of adults with Asperger syndrome. *Psychiatr Danub* 2015;27(1):50-59
- Roy M, Wolfgang D. Blickkontakt bei erwachsenen Patienten mit einem Asperger-Syndrom. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2015;83(5):269-275
- Semmler A, Heese P, Stoffel-Wagner B, Muschler M, Heberlein A, Bigler L, Prost JC, Frieling H, Kornhuber J, Banger M, Bleich S, Hillemecher T, Linnebank M. Alcohol abuse and cigarette smoking are associated with global DNA hypermethylation: results from the German Investigation on Neurobiology in Alcoholism (GINA). *Alcohol* 2015;49(2):97-101
- Spaeth M, Weichold K, Silbereisen RK. The development of leisure boredom in early adolescence: Predictors and longitudinal associations with delinquency and depression. *Dev Psychol* 2015;51(10):1380-1394
- Spaeth M, Weichold K, Silbereisen RK. Developmental Trajectories of Parental Knowledge During Early Adolescence and Their Psychosocial Predictors. *J Fam Issues* 2015;DOI: 10.1177/0192513X15576965
- Sühs KW, Correll C, Eberlein CK, Pul R, Frieling H, Bleich S, Kahl KG. Combination of agomelatine and bupropion for treatment-resistant depression: results from a chart review study including a matched control group. *Brain Behav* 2015;5(4):e00318
- Sühs KW, Skripuletz T, Pul R, Alvermann S, Schwenkenbecher P, Stangel M, Müller-Vahl K. Gilles de la Tourette syndrome is not linked to contactin-associated protein receptor 2 antibodies *Mol Brain* 2015;8(1):62
- Te Wildt BT, Hassan K, Steinbüchel T, Dieris-Hirche J, Rojas SV, Hillemecher T, Löber S, Münte TF, Mohammadi B, Szyck G. Abhängigkeitsphänomene, Aggressivität und Empathie bei exzessiven Nutzern von Computerspielen vom First-Person-Shooter-Typ. *Suchttherapie* 2015;16(4):163-172
- Tozdan S, Jakob C, Schuhmann P, Budde M, Briken P. Spezifische Selbstwirksamkeit zur Beeinflussung des sexuellen Interesses an Kindern (SSIK): Konstruktion und Validierung eines Messinstruments. *PPmP Psychother Psychosom Med Psychol* 2015;65(9-10):345-352
- Trillini MO, Müller-Vahl KR. Narcissistic vulnerability is a common cause for depression in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 2015;230(2):695-703
- Trillini MO, Müller-Vahl KR. Patients with Gilles de la Tourette syndrome have widespread personality differences. *Psychiatry Res* 2015;228(3):765-773
- Weichold Karina, Tomasik Martin J, Silbereisen Rainer K, Spaeth Michael. The Effectiveness of the Life Skills Program IPSY for the Prevention of Adolescent Tobacco Use: The Mediating Role of Yielding to Peer Pressure. *J Early Adolesc* 2015;DOI: 10.1177/0272431615589349
- Wiers CE, Shumay E, Volkow ND, Frieling H, Kotsiari A, Lindenmeyer J, Walter H, Bermpohl F. Effects of depressive symptoms and peripheral DAT methylation on neural reactivity to alcohol cues in alcoholism. *Transl Psychiatry* 2015;5:e648
- Winter L, Kraft J, Boss K, Kahl KG. Rückkehr ins Erwerbsleben: Ein Arbeitsplatz-bezogenes Modul zur Integration in die kognitiv-behaviorale Therapie bei psychischen Erkrankungen. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2015;65(8):321-326

## Übersichtsarbeiten

Tenbergen G, Wittfoth M, Frieling H, Ponseti J, Walter M, Walter H, Beier KM, Schiffer B, Kruger TH. The Neurobiology and Psychology of Pedophilia: Recent Advances and Challenges. *Front Hum Neurosci* 2015;9:344

### Buchbeiträge, Monografien

de Zwaan M, Svittek J. Pharmakotherapie der Essstörungen. In: Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S [Hrsg.]: Handbuch Essstörungen und Adipositas: mit 31 Tabellen. 2. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2015. S. 285-291

Emrich H. Philosophische Nacht der Nocturnes: Wie viel Unvernunft braucht der Mensch? In: Nickl P [Hrsg.]: Wie viel Vernunft braucht der Mensch; Texte zum 3. Festival der Philosophie; Hannover 2012. Berlin [u.a.]: LIT-Verl., 2015. S. 109-122 (Philosophie: Forschung und Wissenschaft; 40)

Emrich H. Sagen des Unsagbaren - zur Musikalisierung des Lebens. Norderstedt: Books on Demand, 2015.

Emrich H. Synthesis - Atmosphäre - Schönheit. In: Koethen E [Hrsg.]: Begegnungen zwischen Kunst, Philosophie und Wissenschaft = Encounters between art, philosophy and science. Hamburg: Kovac, 2015. S. 183-209 (Schriftenreihe Schriften zur Kulturwissenschaft)

Garlipp P, Haltenhof H. Umgang mit wahnkranken Menschen. Köln: Psychiatrie-Verl., 2015. (Basiswissen)

Mueller-Vahl K. Cannabinoids and the Tourette syndrome. In: Fattore L [Hrsg.]: Cannabinoids in neurologic and mental disease. Amsterdam: Academic Press, 2015. S. 227-246

### Abstracts

2015 wurden 33 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Szyck, Gregor Rafael (PD Dipl. Psych. Dr. rer. nat.): Synästhesie - die Spitze des Eisberges sensorischer Defizite.

### Promotionen

Heinze, Dirk (Dr. med.): Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Schizophrenie.

Klockow, Anja (Dr. med.): Emotionaler Gehalt und Imaginierbarkeit von Wörtern: Einfluss auf neurophysiologische Gedächtnisparameter bei Stimmungsinduktion.

Schura, Richard Christian (Dr. med. dent.): Veränderung des Zigarettenkonsums bei Soldaten der Bundeswehr im Auslandseinsatz.

Vogelsang, Katja (Dr. med.): Systematische Darstellung und empirische Untersuchung zur Symptomatologie und Häufigkeit sexueller Funktionsstörungen bei Frauen.

Wilhelm, Monika Josefine (Dr. rer. biol. hum.): Depressives Erleben: Phänomenologie und Prägnanztypen.

### Stipendien

Glahn, Alexander (Dr. med.): Workshop Stipendium 09/2015 „Bildgebung in der Psychiatrie“ erteilt von der Deutschen Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP) in Aachen.

### 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.

Frieling, Helge (Prof. Dr. med.): "Editorial Board"-Mitglied von Disease Markers, International Journal of Eating Disorders, European Eating Disorder Reviews. Mitglied des Leitungsgremiums der Research Core Unit Next Generation Sequencing (rcu.ngs) der MHH. Mitglied des Vorstands der DACH-Liga Homocystein.

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., Vorsitzendes des Referats „Suchtmedizin“ der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie (AGNP).

Kahl, Kai G. (Prof. Dr. med.): Mitglied des Editorial Boards von "Archives in Anxiety and Depression" und "Advances in Psychiatry". Leiter der Arbeitsgruppe „Polypharmazie“ bei der Arbeitsgemeinschaft Psychoneuropharmakologie (AGNP). Gründer und Schatzmeister des Instituts für Metakognitive Therapie (German branch).

Kleimann, Alexandra: Vorstandsmitglied des Instituts für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) e.V.

Müller-Vahl, Kirsten (Prof. Dr. med.): 1. Vorsitzender 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), Vizepräsidentin der „International Association for Cannabinoid Medicines (IACM)“, Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Tourette-Gesellschaft Deutschland (TGD) e.V., Editorial Board-Mitglied „Behavioral Neurology“, Guest Editor Frontiers „Research Topic: The neurobiology and genetics of Gilles de la Tourette Syndrome: new avenues through large-scale collaborative projects“.

Seidler, Klaus-Peter (Prof. Dr. phil.): Mitglied des Fachbeirats der Zeitschrift "PERSON. Internationale Zeitschrift für Personenzentrierte und Experienzielle Psychotherapie und Beratung", Mitglied der Forschungsgruppe des Deutschen Arbeitskreises für Konzentrierte Bewegungstherapie (DAKBT).

Winter, Lotta (Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Psych.): Gründung und Leiter des Instituts für Metakognitive Therapie (German branch).

Zedler, Markus (Dr. med.): "Editorial Board"-Mitglied von Synesthesia Journal, Revista Internacional de Investigación en Sinestesia. Vorstand der Deutschen Synästhesiegesellschaft e.V., der Fundación artecità, departamento de investigación, desarrollo y promoción (Spanien) und der Asociación europea del estudio e investigación interdisciplinar de la sinestesia (Spanien).

## Arbeitsbereich Klinische Psychologie und Sexualmedizin in der Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Dipl.-Psych. Uwe Hartmann

Keywords: Sexualmedizin; Klinische Psychologie; Neuropsychologie; affektive Neurowissenschaften

### Forschungsprofil

In der Forschung liegen die Schwerpunkte des Arbeitsbereichs Klinische Psychologie vor allem in den Bereichen Sexualmedizin und -therapie. Hier wurden in einer inzwischen mehr als drei Jahrzehnte umfassenden Tradition Beiträge zu jeder der drei großen Gruppen sexueller Störungen, den sexuellen Funktionsstörungen, den Paraphilien und den Geschlechtsidentitätsstörungen, geleistet. Dabei war der Fokus auf psychologische und neurobiologische Grundlagenforschung ebenso gerichtet wie auf ein breites Spektrum klinischer Fragestellungen. Die aktuellen Schwerpunkte im Gebiet Sexualität und Paarbeziehung richten sich auf:

- Neuroendokrinologische Grundlagenforschung zur Psychobiologie normaler und gestörter sexueller Reaktionen und Präferenzen
- Klinische Forschung zu neuen medikamentösen und psychotherapeutischen Therapiekonzepten bei sexuellen Funktionsstörungen des Mannes und der Frau sowie zu Paraphilien/Sexualdelinquenz
- Erforschung der Zusammenhänge zwischen Variablen der Paarbeziehung und der Paarsexualität inklusive der Entwicklung innovativer Therapiekonzepte.
- Forschung zur Dysregulation der sexuellen Impulssteuerung (sog. Sexsucht), vor allem im Bereich der Internetnutzung.
- Neben dem sexualmedizinischen Schwerpunkt hat sich vor einigen Jahren die Forschungsgruppe „Affektive Neurowissenschaften“ unter der Leitung von Prof. Dr. Tillmann Krüger und PD Dr. Axel Wollmer (Hamburg) formiert. Ziel des gemeinsamen Forschungsschwerpunktes ist die Erforschung neuropsychiatrischer Mechanismen der Regulation von Affekt und Stimmung mit einem Schwerpunkt auf bisher wenig untersuchte Aspekte wie z.B. der sogenannten „Facial Feedback“-Theorie. Neben grundlagenwissenschaftlichen Fragestellungen werden

insbesondere auch die klinische Anwendbarkeit überprüft, so z.B. in multizentrisch durchgeführten Studie zur adjuvanten Behandlung von Botulinum-Toxin A bei affektiven Störungen und anderen Krankheitsbildern.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Veränderte Spontanaktivität als Indikator für sexuellen Missbrauch - eine fMRT Untersuchung an nicht präferenzgestörten sexuellen Kindesmissbrauchern**

##### **Gesamtziel des Vorhabens**

Sexueller Kindesmissbrauch ist weltweit ein hochprävalentes Problem. Mehr als 8% der Frauen und mehr als 2% der Männer in Deutschland leiden an einer durch sexuelle Übergriffe entstandene Traumatisierung. In einer neueren Meta-Analyse über 38 Studien wird davon ausgegangen, dass ca. 20% der Frauen und 10% der Männer im Laufe Ihres Lebens Opfer von sexuellem Missbrauch werden. Die Folgen von sexuellem Kindesmissbrauch können zu schwerwiegenden und langfristigen gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen, wie in diversen Studien gezeigt werden konnte.

Der vom BMBF geförderte Forschungsverbund NEMUP zielt darauf ab, die Grundlagen von Pädophilie und sexuellen Kindesmissbrauch zu untersuchen. Hierzu werden pädophile und nicht-pädophile Kindesmissbraucher mit pädophilen

und nicht-pädophilen Männern verglichen, die keinen sexuellen Kindesmissbrauch begangen haben. Untersucht werden psychologische, neuropsychologische, endokrinologische, (epi-)genetische, hirnstrukturelle und hirnfunktionelle Marker. Im Teilprojekt in Hannover werden zudem Rezeptorprofile des serotonergen und dopaminergen Transmittersystems des zentralen Nervensystems mit der Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT) ermittelt, um zu klären, ob es bei Pädophilie und/oder Kindesmissbrauch zu Veränderungen der Funktionalität dieser Neurotransmittersysteme kommt. Anhand der gewonnenen Erkenntnisse sollen nicht nur das Grundlagenverständnis erweitert, sondern auch diagnostische Methoden und therapeutische Strategien evaluiert und verbessert werden.

### **Wissenschaftliche Arbeitsziele des Vorhabens**

Trotz des hohen Stellenwertes der Opferarbeit, ist die Erfassung von Tat- und täterspezifischer Charakteristika zur bestmöglichen Prävention zukünftiger Opfer nicht minder relevant. Diese Studie ist die erste, die speziell die neurobiologischen Grundlagen nicht pädophiler sexueller Kindesmissbraucher fokussiert. Zur Untersuchung der neurobiologischen Grundlagen dieser Stichprobe haben wir 20 inhaftierte nichtpädophile sexuelle Kindesmissbraucher hinsichtlich ihrer neuronalen Aktivität im Ruhezustand mittels funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht und mit gesunden Kontrollprobanden verglichen. Im Fokus stehen dabei die für Verhaltens- und Emotionsregulation, Lernen sowie für sexuelle Prozessierung relevanten Strukturen.

Die initialen Ergebnisse zeigen eine signifikant verringerte funktionelle Konnektivität bei nicht Missbrauchstätern zwischen sowohl der Amygdala als auch dem Hippocampus und Regionen im Frontal- und Präfrontalhirn. Weitere Analysen zeigten Korrelationen zur selbstberichteten Fähigkeit der Emotionsregulation und aversiven Kindheitserlebnissen.

Diese Ergebnisse der Grundlagenforschung bedürfen weiterer Untersuchungen und können langfristig zu einem besseren Verständnis der Interaktion von Emotion und Verhaltenskontrolle bei sexuellem Missbrauch beitragen und so die Grundlage zukünftiger Therapieansätze ebnen.

■ Projektleitung: Jonas Kneer (Dipl.-Psych); Tillmann Krüger (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

## **Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)**

### **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

### **Prävention 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 Sozialministerium

**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.); 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

**Neuronale und neurokognitive Dysfunktionen bei deviantem Sexualverhalten**

■ Projektleitung: Krüger, Tillmann (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schiffer, Boris (Dr. rer. nat. Dipl.-Psych.); Förderung: DFG

**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

**Originalpublikationen**

Beier K, Krüger T, Walter H, Schiffer B, Ponseti J, Walter M. Pä-dophilie und sexueller Kindesmissbrauch: Klinik und Forschung. Trauma & Gewalt 2015;9(2):106-121

Herold C, Motamedi M, Hartmann U, Allert S. G-spot augmentati-on with autologous fat transplation. J Turk Ger Gynecol Assoc 2015;16(3):187-188

Jung S, Wollmer MA, Kruger TH. The Hamburg-Hannover Agitation Scale (H2A): Development and validation of a self-assessment tool for symptoms of agitation. J Psychiatr Res 2015;69:158-165

Kahl KG, Negt P, Wollmer A, Jung S, Kruger TH. Inhaled Loxapine for Acute Treatment of Agitation in Patients With Borderline Personality Disorder: A Case Series. J Clin Psychopharmacol 2015;35(6):741-743

Krüger T. Leitlinienupdate Angsterkrankungen: Zu Diagnose und Therapie. Privatarzt 2015;(2)32-33

Krüger T, Tublak R. Rätsel Masochismus. „Schmerz und Lust haben eine gemeinsame Endstrecke“. MMW Fortschr Med 2015;157(2):6-7

Kruger TH, Wollmer MA. Depression - An emerging indication for botulinum toxin treatment. Toxicon 2015;107(Pt A):154-157

Krüger TH, Wollmer MA, Negt P, Frieling H, Jung S, Kahl KG. In-halatives Loxapin zur Notfallbehandlung bei agitierten Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung: Eine Fallserie. Nervenarzt 2015;DOI: 10.1007/s00115-015-0028-2

Magid M, Finzi E, Kruger TH, Robertson HT, Keeling BH, Jung S, Reichenberg JS, Rosenthal NE, Wollmer MA. Treating depression with botulinum toxin: a pooled analysis of randomized controlled trials. Pharmacopsychiatry 2015;48(6):205-210

Tozdan S, Jakob C, Schuhmann P, Budde M, Briken P. Spezifische Selbstwirksamkeit zur Beeinflussung des sexuellen Interesses an Kindern (SSIK): Konstruktion und Validierung eines Messinstruments. Psychother Psychosom Med Psychol 2015;65(9-10):345-352

**Übersichtsarbeiten**

Krüger T. Depression und Sexualität: Klinisches Management sexueller Funktionsstörungen. CME Medipoint Nürnberg 2015;1-10

Krüger THC. Antidepressive Behandlung und Sexuelle Funktionen: Stellenwert des neuen Antidepressivums Vortioxetin. Psychophar-makotherapie 2015;22(3):118-126

Tenbergen G, Wittfoth M, Frieling H, Ponseti J, Walter M, Walter H, Beier KM, Schiffer B, Kruger TH. The Neurobiology and Psycho-logy of Pedophilia: Recent Advances and Challenges. Front Hum Neurosci 2015;9:344

**Buchbeiträge, Monografien**

Hartmann U. Henne oder Ei? Störungen der weiblichen Sexualität als Ursache und Folge psychischer Probleme. In: Rohde A(Hrsg.): Frauen-Leid und Frauen-Stärkung im Fokus von Gynäkologischer Psychosomatik und Gynäkopsychiatrie. Köln: Psychiatrie-Verl, 2015. S. 217-230

Hartmann U. Sexualstörungen. In: Linden M, Hautzinger M[Hrsg.]: Verhaltenstherapiemanual mit 23 Tabellen. 8, voll überarb Aufl. Berlin u.a.: Springer, 2015. S. 585-590 (Psychotherapie: Praxis)

Hartmann U, Neuhof C. Sexuelle Störungen. In: Domschke W, Berger M, Hohenberger W, Meinertz T, Possinger K[Hrsg.]: Therapiehandbuch. 5. Aufl. München: Urban & Fischer, 2015. S. Q16

### Abstracts

2015 wurden 4 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Vogelsang, Katja (Dr. med.): Systematische Darstellung und empirische Untersuchung zur Symptomatologie und Häufigkeit sexueller Funktionsstörungen bei Frauen.

### Master

Groß, Natalie (M.Sc.): Affektive Aspekte bei Frauen mit Hypersexualität Masterarbeit 2015.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Hartmann, Uwe (Prof. Dr. 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.); Philippsohn, Susanne (Dr. med.); Sinke, Christopher (Dr. rer. nat.); Wittfoth, Matthias (Dr. rer. nat. Dipl.-Psych.); Zhang, Yuanyuan (PD Dr. med.): Fachgutachter für internationale wissenschaftliche Zeitschriften.



## Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Martina de Zwaan

Tel.: 0511/532-6570 • E-Mail: [dezwaan.martina@mh-hannover.de](mailto:dezwaan.martina@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/psychosomatik.html](http://www.mh-hannover.de/psychosomatik.html)

■ Keywords: Psychosomatik, Psychoonkologie, Transplantationsmedizin, Adipositas, Verhaltenssuchte, Coaching

### Forschungsprofil

Zu den Forschungsschwerpunkten der Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie zählen Essstörungen, Adipositas, Verhaltensmedizin und substanzungebundene Süchte. Durch die Schaffung einer neuen W2-Professur (Prof. Dr. Tanja Zimmermann) mit Schwerpunkt Transplantationsmedizin und Psychoonkologie in 2015, welche im Rahmen des Professorinnenprogramms II erfolgte, erweitern sich die Forschungsschwerpunkte um die Bereiche Transplantationsmedizin und Psychoonkologie.

#### **Psychosomatik in der Onkologie und Transplantationsmedizin**

Im Bereich der Psychoonkologie befassen sich die Forschungsschwerpunkte mit der Analyse der psychischen Belastungen sowohl für die Patienten als auch für die Angehörigen. In einer aktuellen Studie werden Belastungen in Bezug auf das Körperbild und Progredienzangst sowie das Dyadische Coping bei Patienten mit Prostata- und Kehlkopfkrebs und ihren Partnern untersucht.

Im Bereich der Transplantationsmedizin untersuchen wir verschiedene Aspekte der Adhärenz an die immunsuppressive Medikation von nierentransplantierten Patienten. Bisherige Studien haben Adhärenz nur aus Patientensicht betrachtet. Für Adhärenz als multifaktoriell und situativ beeinflusstes Merkmal sind jedoch neben individuellen Aspekten auch die (Ehe-) Partner und das partnerschaftliche Funktionsniveau als Hauptquelle von sozialer Unterstützung bedeutsam. Emotionale Erregung (gemessen über die sog. Sprachgrundfrequenz  $f_0$ ) während partnerschaftlicher Interaktionen als Kombination individueller Sprechermerkmale und dyadischer Funktionsaspekte soll daher hinsichtlich des Einflusses auf die Adhärenz untersucht werden.

#### **Adipositas und Essstörungen**

Die Abteilung ist Mitglied im Kompetenznetz Adipositas (KNA) und hat in diesem Rahmen mehrere vom BMBF geförderte Projekte durchgeführt. Dazu gehört das Deutsche Gewichtskontrollregister (DGKR). Dieses Register hatte zum Ziel, über Verlaufserhebungen psychosoziale Faktoren für eine Gewichtsstabilisierung nach erfolgreicher Gewichtsreduktion zu identifizieren. Darauf aufbauend sollen nun wirksame Interventionen zum Gewichtserhalt entwickelt werden. Ein weiteres BMBF gefördertes Projekt hat sich in den letzten zwei Jahren der Entwicklung eines neuartigen, spezifischen Fragebogens, der die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten vor und nach Adipositaschirurgie erfasst, gewidmet. Derzeit wird an der Endfassung dieses innovativen Erhebungsinstrumentes gearbeitet. Die Erprobung in klinischen Stichproben ist nahezu abgeschlossen. Danach kann der Fragebogen zur Evaluierung von Adipositasbehandlungen eingesetzt werden. In weiteren vom BMBF und der Danone Stiftung geförderten Studien werden die Interaktion zwischen kognitiven Funktionen, körperlicher Alltagsaktivität und Adipositas untersucht sowie der Frage nachgegangen, ob es sich bei Adipositas phänomenologisch um eine Suchterkrankung handelt. Alle Projekte erfolgten in enger Zusammenarbeit mit den Adipositaszentren der Region.

#### **Substanzungebundene Süchte**

Der Forschungsschwerpunkt substanzungebundene Abhängigkeitserkrankungen beschäftigt sich vor allem mit den Themen Kaufsucht, Sportsucht und Internetsucht (vor allem Internet-Kaufsucht). Ein besonderer Fokus liegt auf der Entwicklung und Validierung störungsspezifischer Fragebögen. So wurde im letzten Jahr ein neuer Fragebogen zur

Erfassung von Kaufsucht entwickelt und in einer großen Bevölkerungsstichprobe validiert. Im Bereich Internetsucht besteht eine überregionale wissenschaftliche Kooperation mit anderen Forschungszentren in Deutschland und eine aktive Mitwirkung im Expertengremium, welches 2015 für das Büro für Technologiefolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) ein interdisziplinäres Gutachten zum Thema „Neue elektronische Medien und Suchtverhalten“ erstellt hat. In diesem Rahmen ist Fr. Prof. Astrid Müller, leitende Psychologin der Abteilung, Mitglied des Expertenrates, der für den Drogen- und Suchtrat der Bundesregierung Empfehlungen hinsichtlich der Prävention und Frühintervention von internetbezogenen Störungen erarbeitet.

### **Verhaltensmedizin und Versorgungsforschung**

Im Bereich der Verhaltensmedizin wurden verschiedene multizentrische Projekte abgeschlossen, welche die Wirksamkeit neuer Psychotherapieverfahren zur Verbesserung der Krankheitsbewältigung sowie der psychischen Komorbidität bei chronischen körperlichen Erkrankungen überprüft haben. Dazu gehört beispielsweise die DFG-geförderte Multicenterstudie zur Wirksamkeit gruppenpsychotherapeutischer Interventionen bei Patienten mit koronarer Herzkrankung („A stepwise psychotherapy intervention for reducing risk in coronary artery disease-SPIRR-CAD“). Es handelt sich um eine der größten psychosomatischen Interventionsstudie bei Patienten mit koronarer Herzkrankung, die großes Aufsehen erregt hat und in der renommierten Zeitschrift *Psychosomatic Medicine* zur Publikation angenommen ist. Im letzten Jahr wurde zudem ein psychosoziales Coaching für ältere Langzeitarbeitslose mit vermuteten psychischen Störungen in enger Zusammenarbeit mit dem JobCenter Region Hannover entwickelt und erprobt. Das Projekt mit dem Titel „Besser rechtzeitig“ wurde aus Mitteln des Bundesprogramms „Perspektive 50plus“ gefördert.

## **Ausgewähltes Forschungsprojekt**

### **„»Besser rechtzeitig!«: Psychosoziales Coaching bei älteren Langzeitarbeitslosen mit vermuteten psychischen Störungen“**

#### **Theoretischer Hintergrund**

Psychische Gesundheit und Arbeitslosigkeit zeigen einen deutlichen Zusammenhang. Es finden sich sowohl Hinweise darauf, dass Arbeitslosigkeit kausal und negativ auf psychische Gesundheit einwirkt (z.B. Herbig et al. 2013), als auch darauf, dass mentale Erkrankung einen negativen Einfluss auf den Beschäftigungsstatus hat (Goldberg et al. 2001). Dabei stehen depressive Erkrankungen an erster Stelle und unter verschiedenen Bevölkerungsgruppen sind ältere Männer besonders häufig betroffen - hier kumulieren die Prävalenzzahlen bis über 50% (vgl. Liwowsky et al. 2011). Es ist bekannt, dass das Gesundheitsbewusstsein in der Gruppe der Langzeitarbeitslosen eher niedrig ist und entsprechend ist auch das Bewusstsein über das Vorliegen einer psychischen Erkrankung häufig wenig ausgeprägt. Viele psychische Störungen bleiben daher unbehandelt oder die Behandlungen sind - aus unterschiedlichen Gründen - wenig sachgerecht oder werden nur selten leitlinienkonform durchgeführt. Während andere gesundheitliche, soziale, kommunikative und qualifikationsbezogene Vermittlungshemmnisse in den Jobcentern schnell erkannt werden und entsprechende Hilfen vermittelt werden können, bestehen für psychische Störungen große Lücken in der Versorgung. Die Arbeitsvermittler in den Jobcentern sind im Erkennen von psychischen Störungen nicht geschult und die Erkrankungen machen sich somit als relativ unspezifisches Vermittlungshemmnis bemerkbar.

#### **Ziele**

Mit dem erklärten Ziel des Bundesministeriums für Arbeit und Soziales, die Wiedereingliederung älterer Langzeitarbeitsloser in den Arbeitsmarkt zu fördern, wurde das Bundesprogramm ‚Perspektive 50plus‘ aufgelegt, in dessen Rahmen innovative Wege zur Reintegration älterer Langzeitarbeitsloser entwickelt werden können. Das Jobcenter der Region Hannover ist vor dem Hintergrund früherer Kooperationen und der Erfahrungen aus Schwesterprojekten in anderen Regionen auf die Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie zugegangen, um ein niederschwelliges, vor

Ort zugängliches Beratungs- und Unterstützungsangebot für ältere Arbeitslose mit psychischen Störungen zu schaffen.  
Primäre Ziele sind:

- Erkennen und Diagnostizieren von bisher unerkannten psychischen Störungen nach ICD-10.
- Erkennen und Identifizieren von Störungen, die unzureichend oder stark leitlinienabweichend behandelt werden.
- Erkennen und Systematisieren anderer psychischer Vermittlungshemmnisse
- Vermittlung und Zuführung zu geeigneten Behandlungen aus dem psychosomatischen, psychiatrischen und somatisch-ärztlichem Gebiet („Lotsenfunktion“)
- Kurzberatung/Psychotherapie in geeigneten Fällen überschaubarer Störungen und Anliegen
- Vermittlung psychosozialer, arbeitsmarktrelevanter psychischer Kompetenzen

Sekundäre Ziele sind:

- Schulung der Vermittlungskräfte im Erkennung und Ansprechen von psychischen Erkrankungen
- Erhebung der Größe der Versorgungsdefizite
- Erhebung der Akzeptanz der Angebote
- Erfolgsrate der Lotsenfunktion und der Vermittlungen
- Testung und Weiterentwicklung spezifischer Erhebungsinstrumente

Es handelt sich damit um ein Projekt zur innovativen Versorgungsforschung

### **Die Projektdurchführung umfasste folgende Methoden und Verfahren:**

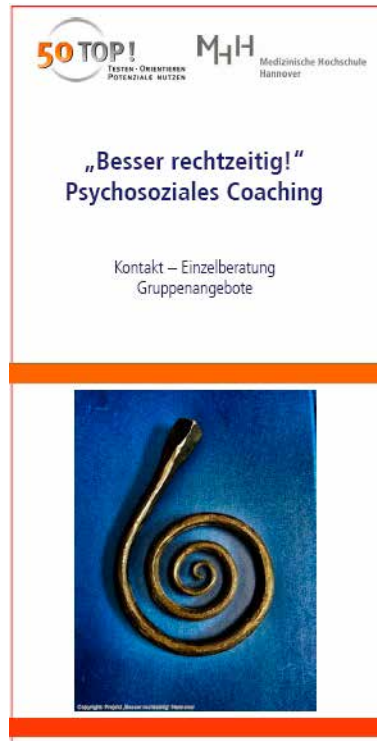
- Schulung der Arbeitsvermittler vor Ort
- Überleitung der Kunden des Jobcenter an die Projektmitarbeiter bei Verdacht auf Vorliegen einer psychischen Störung
- Diagnostik einer ggf. vorliegenden psychischen Störung nach ICD-10 und mittels Psychometrie
- Vermittlung von Hilfs- und Behandlungsmöglichkeiten („Lotsenfunktion“)
- Bei Indikation: Einzelberatung und-therapie durch die Projektmitarbeiter
- Bei Indikation: Gruppenangebote mit wöchentlichen Terminen. (Realisierte Gruppen: Psychoedukationsgruppe: Angst und Depression; Ressourcengruppe; Kognitive Restrukturierung; Selbstsicherheitstraining; „Themenoffene“ Perspektivgruppe).

Die Evaluation erfolgte über eine klinische Dokumentation aller administrativen Handlungen im Rahmen des Projektes, wobei besondere Sorgfalt auf eine Beachtung der Freiwilligkeit der Datenweitergabe gegenüber allen vor- und nachbehandelnden Einrichtungen gelegt werden musste. Weiterhin wurden folgende Daten bei Aufnahme in das Projekt erhoben:

- Mini-DIPS Interview (Margraf 1994)
- PHQ-D, Gesundheitsfragebogen für Patienten (Löwe et al. 2002)
- HSRI, Hannover-Selbst-Regulations-Inventar (Jäger et al. 2012)
- SF 8, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Beierlein et al. 2012)
- SWE, Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung (Schwarzer & Jerusalem 1999)
- RTW-SE, Return-to-Work Self-Efficacy-Scale (Lagerveld et al. 2010)

- HAREF, Hannover-Ressourcen-Fragebogen.

Durch eine gesonderte Befragung wurden die Mitarbeiter (=Arbeitsvermittler) des Jobcenter nach ihrem Erfahrungen mit dem Projekt befragt.



**Abb. 1:** Flyer "Besser rechtzeitig!" Psychosoziales Coaching

### Ergebnisse

Die ersten Probanden wurden Mitte März in das Projekt aufgenommen, insgesamt hatten 157 ‚Kunden‘ des Jobcenter mindestens einen Kontakt mit Mitarbeitern des Projekts ‚Besser rechtzeitig‘. Über die Laufzeit wurden ca. 870 diagnostische und Beratungstermine realisiert, zusätzlich 52 Teilnehmer in Gruppen mit jeweils durchschnittlich 6 Terminen behandelt. Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 56,6 ( $\pm 3,2$ ) Jahre, die Stichprobe beinhaltete 51,4% Männer. Eine universitäre oder Fachhochschul-Ausbildung gaben 17,2% der Probanden an, eine Lehre 42,9% und ohne abgeschlossene Ausbildung waren 15,7% der Probanden. 81,5% der Probanden gaben an, ledig, getrennt lebend oder verwitwet zu sein!

Weitgehend vollständige Daten, die ein abgeschlossenes Interview und den PHQ-Fragebogen beinhalteten, lagen von 54,9% der Probanden vor. Nach den Kriterien des Mini-DIPS-Interviews hatten 68,8% der vorgestellten Kunden mindestens eine Diagnose einer psychischen Störung nach ICD-10, 16,3% hatten 2 Diagnosen und 9,2% hatten 3 oder mehr Diagnosen. Mindestens eine Diagnose aus dem Bereich der Angststörungen zeigten 29,8% der Kunden, aus dem Bereich der affektiven Störungen 28,4% und aus dem Bereich der stoffbezogenen Suchterkrankungen 9,8% der Probanden. Bei Anwendung der Cut-Off-Scores der dimensional Werte des PHQ-Fragebogens litten 47,1% der Probanden unter einer Erkrankung des depressiven Formenkreises, 14,3% unter einer somatoformen Störung und

11,4% unter einer Angsterkrankung. Weitere Lebensprobleme, wie z.B. Mobbing Erfahrungen, Partnerschaftskonflikte oder Erziehungssorgen, traten in hoher Zahl auf und wurden gesondert erfasst.

Den Arbeitsvermittlern des Jobcenters wurden im Rahmen einer Evaluation des Projekts 17 Fragen vorgelegt, von 22 Arbeitsvermittlern liegen ausgefüllte Fragebögen vor. Das Item mit der höchsten Zustimmung (95% ‚stimme völlig zu‘) beinhaltete, dass das Angebot in den Regelbetrieb übernommen werden sollte, ähnliche Zustimmungsraten erreichten die Aussagen, dass man die Zusammenarbeit gerne fortsetzen würde und dass die direkte Erreichbarkeit vor Ort besonders positiv war. Das Item mit der geringsten Zustimmung (Mittelwert 2,2, ‚2‘= ‚stimme zu‘) war, dass eine größere Klarheit bei der Einordnung von Vermittlungshemmnissen erreicht wurde.

### Diskussion

Die Rückmeldungen der Arbeitsvermittler im Jobcenter waren fast ohne Ausnahme positiv und haben deutlich gemacht, dass ein entsprechendes Angebot bisher gefehlt hat. Ähnliche Rückmeldungen kamen von den Kunden des Jobcenters, hier sogar noch betonter in der Richtung, z.T. zum ersten Mal im Leben ein Angebot aus dem Bereich der psychologisch-psychotherapeutischen Hilfen erhalten zu haben. Hier wurden insbesondere die unmittelbare Zugänglichkeit und die Niederschwelligkeit des Angebots herausgestrichen. Die allseits positive Akzeptanz des Angebots und die - nach nur kurzem Vorlauf im Rahmen des Projekts - hohen Zahlen versorgter Kunden des Jobcenters verweisen auf die bekannte Unterversorgung im Bereich psychosozialer Betreuung, was insbesondere für niedrigschwellige Angebote gilt.

### Literatur:

1. Goldberg RW, Lucksted A, McNary S, Gold JM, Dixon L, Lehman A. Correlates of long-term unemployment among inner-city adults with serious and persistent mental illness. *Psychiatr Serv.* 2001; 52(1):101-3.
2. Herbig B, Dragano N, Angerer P. Health in the long-term unemployed. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110(23-24):413-9.
3. Liwowsky I, Mergl R, Allgaier AK, Hegerl U. Prävalenz psychischer Störungen bei älteren Langzeitarbeitslosen - Ein Vergleich von Ergebnissen aus dem Projekt KompAQT mit Daten aus dem Bundesgesundheitsurvey. *Neuropsychiatr* 2011;25(1):36-43

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr. rer. nat.), de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.). Mitarbeiter: Kaletsch, Morten (M. Sc. Psych.), Pahl, Heike (M. Sc. Psych.), Szymanski, Anita (Dipl.-Psych), Heussner, Nadine (M. Sc. Psych.). Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH. Kooperationspartner: Jobcenter der Region Hannover. Projektleitung auf Seiten des Jobcenter: K. Küchler-Kakoschke (Geschäftsführung), R. Blasius (Projektkoordinator); Förderung: BMG

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### 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

### Kompetenznetz Adipositas, Exekutivfunktionen und körperliche Aktivität bei Adipositas (EXEF-KA)

■ Projektleitung: Müller, Astrid (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Bartsch, Merle (M. Sc. Psych.), Langenberg, Svenja, (StrucMed Doktorand), 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

### **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

### **Food Addiction und Eating Addiction**

■ Projektleitung: Albayrak, Özgür (Dr. med.); de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Hebebrand, Johannes (Prof. Dr. med.), Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Universität Duisburg-Essen; Förderung: Institut DANONE für Ernährung e.V.

### **Addiction Transfer nach Adipositaschirurgie**

■ Projektleitung: Müller, Astrid (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Leukefeld, Crispin (Doktorand), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Köhler, Hinrich (Dr. med.), Chirurgische Klinik, Herzogin-Elisabeth-Hospital Braunschweig; Förderung: Institut DANONE für Ernährung e.V.

### **Adhärenz mit Immunsuppressiva bei Patientinnen und Patient nach Nierentransplantation**

■ Projektleitung: de Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.) und Pabst, Selma (StrucMed Doktorand), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH, Schiffer, Mario (Prof. Dr. med.) und Bertram Anna (Dr. med.), Klinik für Nephrologie und Hypertensiologie; Förderung: IFB-Tx, BMBF

### **Pathologisches Kaufen/Kaufsucht: Prävalenz, zwanghaftes Horten, Psychopathologie, Temperamentsvariablen, Komorbidität mit anderen Verhaltenssuchten und Entwicklung eines störungsspezifischen Selbsterhebungsinstruments**

■ Projektleitung: Müller, Astrid (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Möllenkamp, Maïke (Dr. rer. biol. hum.), Zander, Heike (Dipl.-Psych.), Voth, Eva (StrucMed Doktorand), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Hillemacher, 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

### **Individuelle und dyadische Belastungen bei Patienten mit Krebserkrankungen sowie deren Partnern**

■ Projektleitung: Zimmermann, Tanja (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Rana, Madiha (PD Dr.), Helmut-Schmidt-Universität Hamburg; Christiansen, Hans (Prof. Dr. med.), Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, MHH; Kuczyk, Markus A. (Prof. Dr. med.), Klinik für Urologie und Urologische Onkologie, MHH; Stein, Joachim (Dr. med.), KRH Klinikum Großburgwedel, Klinik für Urologie; Bundesverband der Kehlkopferierten

### **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 (Prof. Dr. med. Dr. phil.), Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, MHH; Kooperationspartner: Vogt, Peter (Prof. Dr. med.), Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH

## „»Besser rechtzeitig!«: Psychosoziales Coaching bei älteren Langzeitarbeitslosen mit vermuteten psychischen Störungen“

■ Projektleitung: Jäger, Burkard (PD Dr. rer.nat.) De Zwaan, Martina (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Jobcenter Region Hannover; Förderung: BMG

### Originalpublikationen

Baldofski S, Tigges W, Herbig B, Jurowich C, Kaiser S, Stroh C, de Zwaan M, Dietrich A, Rudolph A, Hilbert A. Nonnormative eating behavior and psychopathology in prebariatric patients with binge-eating disorder and night eating syndrome. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11(3):621-626

Baucom BR, Dickenson JA, Atkins DC, Baucum DH, Fischer MS, Weusthoff S, Hahlweg K, Zimmermann T. The interpersonal process model of demand/withdraw behavior. *J Fam Psychol* 2015;29(1):80-90

Brauhardt A, de Zwaan M, Herpertz S, Zipfel S, Svaldi J, Friederich H-C, Hilbert A. Therapeutische Adhärenz in der kognitiven Verhaltenstherapie der Binge-eating-Störung. *Psychotherapeut* 2015;60(3):199-204

Breuer K, Goldner FM, Jäger B, Werfel T, Schmid-Ott G. Chronic stress experience and burnout syndrome have appreciable influence on health-related quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(10):1898-1904

Feller S, Müller A, Mayr A, Engeli S, Hilbert A, de Zwaan M. What distinguishes weight loss maintainers of the German Weight Control Registry from the general population? *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(5):1112-1118

Fischer MS, Baucum DH, Baucum BR, Weusthoff S, Hahlweg K, Atkins DC, Porter LS, Zimmermann T. Emotional arousal predicts observed social support in German and American couples talking about breast cancer. *J Fam Psychol* 2015;29(5):744-754

Herpertz S, Müller A, Burgmer R, Crosby RD, de Zwaan M, Legenbauer T. Health-related quality of life and psychological functioning 9 years after restrictive surgical treatment for obesity. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11(6):1361-1370

Icken D, Feller S, Engeli S, Mayr A, Müller A, Hilbert A, de Zwaan M. Caffeine intake is related to successful weight loss maintenance. *Eur J Clin Nutr* 2015;DOI: 10.1038/ejcn.2015.183

Jasper S, Rennekampff HO. Biopsychosoziale Aspekte in der interdisziplinären Verbrennungsmedizin. *PSYCH up2date* 2015;9(1):21-32

Kandasamy M, Rosskopf M, Wagner K, Klein B, Couillard-Despres S, Reitsamer HA, Stephan M, Nguyen HP, Riess O, Bogdahn U, Winkler J, von Horsten S, Aigner L. Reduction in subventricular zone-derived olfactory bulb neurogenesis in a rat model of Huntington's disease is accompanied by striatal invasion of neuroblasts. *PLoS One* 2015;10(2):e0116069

Kliem S, Weusthoff S, Hahlweg K, Baucum KJ, Baucum BR. Predicting long-term risk for relationship dissolution using nonparametric conditional survival trees. *J Fam Psychol* 2015;29(6):807-817

Langenberg S, Schulze M, Bartsch M, Gruner-Labitzke K, Pek C, Köhler H, Crosby RD, Marscholke M, de Zwaan M, Müller A. Physical activity is unrelated to cognitive performance in pre-bariatric surgery patients. *J Psychosom Res* 2015;79(2):165-170

Müller A, Claes L, Wos K, Kerling A, Wünsch-Leiteritz W, Cook B, de Zwaan M. Temperament and risk for exercise dependence: results of a pilot study in female patients with eating disorders compared to elite athletes. *Psychopathology* 2015;48(4):264-269

Müller A, Loeber S, Söchtig J, Te Wildt B, De Zwaan M. Risk for exercise dependence, eating disorder pathology, alcohol use disorder and addictive behaviors among clients of fitness centers. *Journal of Behavioral Addictions* 2015;4(4):273-280

Müller A, Smits D, Jasper S, Berg L, Claes L, Ipaktchi R, Vogt PM, de Zwaan M. Validation of the German version of the Burn Specific Health Scale-Brief (BSHS-B). *Burns* 2015;41(6):1333-1339

Müller A, Trotzke P, Mitchell JE, de Zwaan M, Brand M. The Pathological Buying Screener: Development and Psychometric Properties of a New Screening Instrument for the Assessment of Pathological Buying Symptoms. *PLoS One* 2015;10(10):e0141094

Pabst S, Bertram A, Zimmermann T, Schiffer M, de Zwaan M. Physician reported adherence to immunosuppressants in renal transplant patients: Prevalence, agreement, and correlates. *J Psychosom Res* 2015;79(5):364-371

Reichert C, Henniger S, Jäger B, de Zwaan M. Übereinstimmung zwischen nicht-strukturierter klinischer und strukturierter klinischer Diagnosestellung bei stationären psychosomatischen Patienten. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2015;65(5):171-176

Roy M, de Zwaan M, Tuin I, Philipsen A, Brähler E, Müller A. Association Between Restless Legs Syndrome and Adult ADHD in a German Community-Based Sample. *J Atten Disord* 2015;DOI: 10.1177/1087054714561291

Schieber K, Kollé I, de Zwaan M, Martin A. Classification of body dysmorphic disorder - what is the advantage of the new DSM-5 criteria? *J Psychosom Res* 2015;78(3):223-227

Schmidt G, Stoll K, Jäger B, Gross MM. Deutsche Version des Child-birth Self-Efficacy Inventory und dessen Kurzform - ein Fragebogen zur Selbstwirksamkeit. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2016;220(1):28-34

Stroh C, Weiner R, Wolff S, Knoll C, de Zwaan M, Manger T, Adipositas K. Kommentar zu genderspezifischen Aspekten in der Adipositas- und metabolischen Chirurgie-Daten der Qualitätssicherungsstudie für operative Therapie der Adipositas. *Zentralbl Chir* 2015;140(3):285-293

Trotzke P, Starcke K, Müller A, Brand M. Pathological Buying Online as a Specific Form of Internet Addiction: A Model-Based Experimental Investigation. *PLoS One* 2015;10(10):e0140296

Trotzke P, Starcke K, Pedersen A, Müller A, Brand M. Impaired decision making under ambiguity but not under risk in individuals with pathological buying-behavioral and psychophysiological evidence. *Psychiatry Res* 2015;229(1-2):551-558

Wagner L, Klemann C, Stephan M, von Hörsten S. Unravelling the immunological roles of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) activity and/or structure homolog (DASH) proteins. *Clin Exp Immunol* 2015;DOI: 10.1111/cei.12757

Zenner HP, Delb W, Kröner-Herwig B, Jäger B, Peroz I, Hesse G, Mazurek B, Goebel G, Gerloff C, Trollmann R, Biesinger E, Seidler H, Langguth B. Zur interdisziplinären S3-Leitlinie für die Therapie des chronisch-idiopathischen Tinnitus. *HNO* 2015;63(6):419-427

Zimmermann T. Fragebogen zur Partnerschaftsqualität: Quality of Marriage Index - Deutsche Version (QMI-D). *Verhaltenstherapie* 2015;25(1):51-53

Zimmermann T, Baucom DH, Irvin JT, Heinrichs N. Cross-country perspectives on social support in couples with breast cancer. *Frontiers in Psychological and Behavioral Science* 2015;4(4):52-61

de Zwaan M, Engeli S, Müller A. Temperamental factors in severe weight cycling. A cross-sectional study. *Appetite* 2015;91:336-342

## Übersichtsarbeiten

Albayrak O, Hebebrand J. Ist Ess-Sucht eine Verhaltenssucht? *Psychother Psychosom Med Psychol* 2015;65(1):39-41

Behrens K. Spiegelphänomene in der interkulturellen Teamsupervision. *Organisationsberatung, Supervision, Coaching* 2015;22(2):197-208

Claes L, Müller A. Temperament and Personality in Bariatric Surgery-Resisting Temptations? *Eur Eat Disord Rev* 2015;23(6):435-441

de Zwaan M. Sollten/müssen wir neue Medien in der Behandlung der Essstörungen einsetzen? *Psychother Psychosom Med Psychol* 2015;65(1):30-32

de Zwaan M, Marschollek M, Allison KC. The Night Eating Syndrome (NES) in Bariatric Surgery Patients. *Eur Eat Disord Rev* 2015;23(6):426-434

Holthausen-Markou S, Schippert C. Unerfüllter Kinderwunsch aus gynäkologisch-psychosomatischer Perspektive. *PSYCH up2date* 2015;9(5):305-320

Müller A. Warum sind Menschen mit Adipositas häufiger psychisch krank? *Psychother Psychosom Med Psychol* 2015;65(1):36-38

Müller A, Mitchell JE, de Zwaan M. Compulsive buying. *Am J Addict* 2015;24(2):132-137

Stephan M, Karst M, Bernateck M. Medikamentöse Behandlungsstrategien bei chronischen Schmerzen: Schwerpunkt antihyperalgetisch

wirksame Substanzen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2015;83(7):402-413

## Buchbeiträge, Monografien

de Zwaan M. Gewichtsstabilisierung. In: Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S[Hrsg.]: *Handbuch Essstörungen und Adipositas: mit 31 Tabellen*. 2. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2015. S. 543-549

de Zwaan M, Herpertz S, Zipfel S. Essstörungen und Adipositas. In: Rief W, Henningsen P[Hrsg.]: *Psychosomatik und Verhaltensmedizin: mit 85 Tabellen*. Stuttgart: Schattauer, 2015. S. 712-734

de Zwaan M, Herpertz-Dahlmann B. Essstörungen. In: Voderholzer U, Hohagen F[Hrsg.]: *Therapie psychischer Erkrankungen: State of the Art 2016*. 11. Aufl. München: Urban & Fischer, Elsevier, 2016. S. 301-313

de Zwaan M, Mühlhans B. Atypische Essstörungen und Binge Eating Störung. In: Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S[Hrsg.]: *Handbuch Essstörungen und Adipositas: mit 31 Tabellen*. 2. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2015. S. 21-26

de Zwaan M, Svitek J. Pharmakotherapie der Essstörungen. In: Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S[Hrsg.]: *Handbuch Essstörungen und Adipositas: mit 31 Tabellen*. 2. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2015. S. 285-291

Herpertz S, de Zwaan M. Psychosomatische Aspekte der Adipositaschirurgie. In: Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S[Hrsg.]: *Handbuch Essstörungen und Adipositas: mit 31 Tabellen*. 2. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2015. S. 559-564

Herpertz-Dahlmann B, de Zwaan M. Anorexia nervosa. In: Lehmkuhl G, Resch F, Herpertz SC[Hrsg.]: *Psychotherapie des jungen Erwachsenenalters: Basiswissen für die Praxis und störungsspezifische Behandlungsansätze*. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2015. S. 208-220

Jäger B. Soziokulturelle Aspekte der Essstörungen. In: Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S[Hrsg.]: *Handbuch Essstörungen und Adipositas: mit 31 Tabellen*. 2. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2015. S. 133-140

Müller A. Impulsivität und Adipositas. In: Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S[Hrsg.]: *Handbuch Essstörungen und Adipositas: mit 31 Tabellen*. 2. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2015. S. 463-466

te Wildt B, Wölfling K, Müller A. Nicht substanzgebundene Abhängigkeit - Verhaltenssuchte. In: Krüick F, Domschke W[Hrsg.]: *Therapie-Handbuch*. 5. Aufl. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer, 2015. S. 1-7 (Q17)

Thiel C, de Zwaan M. Selbsthilfe bei Essstörungen. In: Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S[Hrsg.]: *Handbuch Essstörungen und Adipositas: mit 31 Tabellen*. 2. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2015. S. 311-315

Zimmermann T. Cancer: Psychosocial Aspects. In: Wright JD[Hrsg.]: *International encyclopedia of the social & behavioral sciences: Vol. 3*. 2. ed. Amsterdam [u.a.]: Elsevier, 2015. S. 73-77

## Herausgeberschaften

Herpertz S, de Zwaan M, Zipfel S[Hrsg.]: *Handbuch Essstörungen und Adipositas: mit 31 Tabellen*. 2. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer, 2015. XXXVIII, 606 S.



### Abstracts

2015 wurden 51 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Weiskorn, Jantje (Dr. med.): Zur Beeinflussbarkeit der Erinnerung von akutem Schmerzerleben durch horizontale Augenbewegungen.

Georgiadou, Ekaterini (Dr. rer. biol. hum.): Kognitive Funktionen bei adipösen Patienten/innen. Enth. 2 Sonderabdr. aus verschiedenen Zeitschr.

Kiunke, Wibke (Dr. med.): Untersuchung des Zusammenhangs zwischen somatischer Komorbidität und Exekutivfunktionen bei extrem adipösen Patienten.

Voth, Eva Malenka (Dr. med.): Reaktives und regulatives Temperament bei Patienten mit pathologischem Kaufen und einer nicht-klinischen Kontrollgruppe Selbsterhebungsinstrumente und neurokognitive Performanz. Enth. 1 Sonderabdr. aus: *Comprehensive Psychiatry*; 55.2014. S. 1505 - 1512.

Wos, Katharina (Dr. med.): Der Zusammenhang zwischen exzessivem Sporttreiben und Essstörungssymptomen, depressiven Symptomen, der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und Persönlichkeitsvariablen.

### 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*; wissenschaftlicher Beirat der Zeitschrift *Verhaltenstherapie*; Präsidentin elect der Deutschen Adipositasgesellschaft; Geschäftsführerin des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin; Mitglied der DZL-BREATH Faculty.

Zimmermann, Tanja (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied der Sprechergruppe „Klinische Psychologie und Psychotherapie“ der Deutschen Gesellschaft für Psychologie.

Müller, Astrid (Prof. 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 Arbeitskreises „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: Klinische Forschung. Retina, Imaging, Altersabhängige Makuladegeneration (AMD), Diabetische Retinopathie, Makulaödem, retinale Gefäßverschlüsse, Mikrochirurgie

## 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 (RCTs) der Phasen I - IV und Investigator-Initiated Trials (IITs). In enger Zusammenarbeit mit dem Clinical Research Center (CRC) der MHH sollen auch insbesondere Phase I Studien realisiert werden, die Erkrankungen aus dem gesamten Spektrum der Augenheilkunde erforschen. Zu den klinischen Kooperationspartnern gehören die Neurologie, die Innere Medizin, Gynäkologie und Neonatologie.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

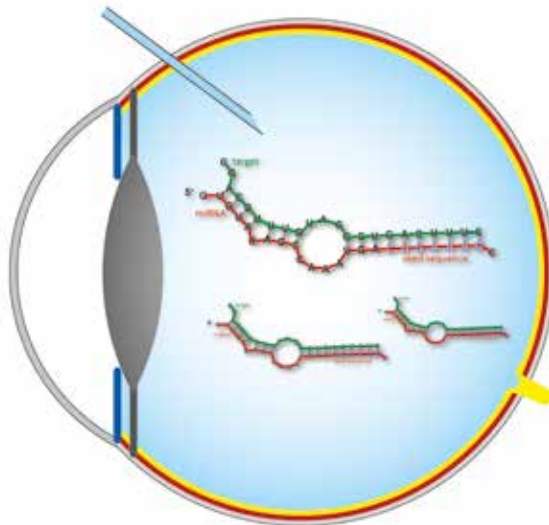
### Identifikation und Modulation von microRNAs im Glaskörperraum bei verschiedenen retinalen Erkrankungen

MicroRNAs sind in vielen Bereichen der Medizin im Hinblick auf ihre Rolle bei verschiedenen Krankheitsbildern oder als Biomarker untersucht worden, im Bereich der Augenheilkunde ist hierzu bislang wenig bekannt. Unser Ziel ist die Untersuchung von Glaskörperflüssigkeit, die im Rahmen unserer klinischen Tätigkeit bei Vitrektomien gewonnen wird, auf die Expression von microRNAs bei verschiedenen Krankheitsbildern. In unterschiedlichen Gruppen werden dabei Veränderungen bei epiretinale Gliose, Netzhautablösung, als auch Veränderungen im Rahmen diabetischer Erkrankungen untersucht und miteinander verglichen. Unser Ziel ist der Einschluss von 100 Patienten, nach Abschluss der derzeit laufenden Probenakquise planen wir die Durchführung eines Screenings zur Bestimmung der Modulation

von >1.000 microRNAs in den einzelnen Gruppen, um im Anschluss die am stärksten deregulierten microRNAs weiter untersuchen zu können. Parallel hierzu werden die Patienten für insgesamt ein Jahr nachkontrolliert, um Langzeitdaten zum Heilungsverlauf einschließlich Komplikationsrate und Prognose für die Sehschärfe zu erhalten.

Vielversprechender möglicher Endpunkt ist die Etablierung eines Biomarkers, welcher bereits während der Operation Hinweise auf den weiteren Heilungsverlauf, die Sehprognose und das Risiko eines erneuten Auftretens der Erkrankung gibt. Darüber hinaus liefern Veränderungen der microRNA-Expression bei verschiedenen Erkrankungen auch Hinweise auf deren Ätiologie. Wir planen die Untersuchung stark deregulierter microRNAs auf die Genexpression in der Zellkultur bei verschiedenen Zelllinien und die Auswirkungen auf die Zellfunktion bei in vitro Versuchen.

■ Projektleitung: Volkmann, Ingo (Dr.); Framme, Carsten (Prof. Dr., MBA); Pielen, Amelie (Dr.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Institut für molekulare und translationale Therapiestrategien (IMTTS), MHH; Förderung: Geschwister Freter Stiftung



**Abb. 1:** Schematische Darstellung eines Auges im Querschnitt und der zu untersuchenden microRNAs im Glaskörper im Rahmen einer Vitrektomie (operative Glaskörperausschneidung), die Kanüle liegt stellvertretend an der Position, an der die Zugänge zum Auge angelegt werden

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### 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 (Dr.); Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Pielen, Amelie (Dr.); Kooperationspartner: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), Institut für molekulare und translationale Therapiestrategien (IMTTS), MHH; Förderung: Geschwister Freter Stiftung

### Prozessoptimierung von intravitrealen Injektionen (IVOM)

■ Projektleitung: Framme, Carsten (Prof. Dr., MBA); Greb, Oliver; Hufendiek, Katerina (Dr.); Junker, Bernd (Dr.); Kooperationspartner: ZIMT MHH; Q\_Perior; Förderung: Novartis Pharma GmbH

**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.); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr.), CRC; Förderung: Novartis Pharma GmbH

**CHROMA-Studie: A phase III, multicenter, randomized, double-masked, sham-controlled study to assess the efficacy and safety of larpalizumab administered intravitreally to patients with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration**

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr.); Junker, Bernd (Dr.); Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr.), CRC; Förderung: Roche

**NICOX-Studie: Epidemiologische, prospektive, multizentrische offene Studie zur Beurteilung von Klinik und Inzidenz der Adenovirus-Konjunktivitis im Rahmen der Diagnose mit dem AdenoPlus™ Soforttest in einer Patientenpopulation mit akuter Konjunktivitis**

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr.); Förderung: Nicox

**RAINBOW-Studie: a randomized, controlled study evaluating the efficacy and safety of RAnibizumab compared with laser therapy for the treatment of INfants BOrn prematurely With retinopathy of prematurity**

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr.); Hufendiek, Karsten (Dr.); Kooperationspartner: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr.), Neonatologie, Zentrum für Kinderheilkunde; Förderung: Novartis Pharma GmbH

**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.), Klinik für Neurologie; Pielen, Amelie (Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie; 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.), Klinik für Neurologie; Pielen, Amelie (Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie; Förderung: Novartis Pharma GmbH

**Bayer 16553: A prospective, single-arm, multicenter, uncontrolled, open-label Phase II trial of refametinib (BAY 86-9766) in patients with RAS mutant Hepatocellular Carcinoma (HCC)**

■ Projektleitung: Vogel, Arndt (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Pielen, Amelie (Dr.); Kooperationspartner: Vogel, Arndt (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Förderung: Bayer

**TONE Studie: Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin (EPO). Prospektive, randomisierte, doppelt-verblindete Studie zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit von intravenös verabreichtem EPO bei Patienten mit Neuritis nervi optici**

■ Projektleitung: Sühs, Kurt-Wolfram (Dr.); Pielen, Amelie (Dr.); Kooperationspartner: Sühs, Kurt-Wolfram (Dr. med.), Klinik für Neurologie; Stangel, Martin (Prof. Dr.), Klinik für Neurologie; Studienleitung (LKP) Lagrèze, Wolf (Prof. Dr.), Neuroophthalmologie, Universitätsklinikum Freiburg; Diem Ricarda (Prof. Dr.), Neurologie, Universität Heidelberg; Förderung: BMBF

**ROP Register: Deutsches Frühgeborenenretinopathie-Register zur Erfassung und systematischen Auswertung der Krankheitsverläufe aller Kinder mit behandlungsbedürftiger ROP**

■ Projektleitung: Pielen, Amelie (Dr.); Akman, Stella; Stahl, Andreas (PD Dr.), Universitäts-Augenklinik Freiburg; Kooperationspartner: Bohnhorst, Bettina (Prof. Dr.), Neonatologie, Zentrum für Kinderheilkunde; Förderung: Retina.net, Retinologische Gesellschaft, Jackstädt Stiftung

**Elektronische Visualisierung des ambulanten Patientenflows**

■ Projektleitung: Greb, Oliver; Abou Moulig, Wasim (Dr.); Hufendiek, Katerina (Dr.), Junker, Bernd (Dr.); Framme, Carsten (Prof. Dr., MBA)

**Vergleich der optischen Makulapigmentdichte bei Glaukompatienten und gesunden Kontrollen**

■ Projektleitung: Junker, Bernd (Dr.); Pielen, Amelie (Dr.); Framme, Carsten (Prof. Dr., MBA); Förderung: Niedersachsen Vorab, Wissenschaftsministerium Niedersachsen

**Assessment of reproducibility and correlation of two different SD OCT modules for RNFL thickness measurements and diagnostic reliability of ONH measurements with SD OCT Glaucoma Module Premium Edition in glaucoma patients and healthy controls**

■ Projektleitung: Awe, Marita; Hufendiek, Katerina (Dr.); Framme, Carsten (Prof. Dr., MBA)

**Identifikation von mircoRNAs und Modulation von Endothel, Stroma und Epithelzellen zur Wiederherstellung der Hornhauttransparenz bei Patienten mit Hornhautnarbe und nach perforierender Keratoplastik**

■ Projektleitung: Bajor, Anna (Dr.), Figueiredo, Constanca (PD Dr.), Institut für Transfusionsmedizin; Kooperationspartner: Institut für Transfusionsmedizin; Förderung: Stiftung für Immuntheapie

**Originalpublikationen**

Abri Aghdam K, Pielen A, Framme C, Junker B. Correlation Between Hyperreflective Foci and Clinical Outcomes in Neovascular Age-Related Macular Degeneration After Switching to Aflibercept. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6448-6455

Bajor A, Calvelli K, Janke E, Bialon P, Lang J, Bültmann E, Brunotte I, Framme C. Quäntchen Glück bei einer selbst induzierten penetrierenden Orbitaverletzung. *Ophthalmologie* 2016;DOI: 10.1007/s00347-015-0211-7

Callizo J, Feltgen N, Pantenburg S, Wolf A, Neubauer AS, Jurklies B, Wachter R, Schmoor C, Schumacher M, Junker B, Pielen A, European Assessment Group for Lysis in the Eye. Cardiovascular Risk Factors in Central Retinal Artery Occlusion: Results of a Prospective and Standardized Medical Examination. *Ophthalmology* 2015;122(9):1881-1888

Ehlken C, Grundel B, Michels D, Junker B, Stahl A, Schlunck G, Hansen LL, Feltgen N, Martin G, Agostini HT, Pielen A. Increased expression of angiogenic and inflammatory proteins in the vitreous of patients with ischemic central retinal vein occlusion. *PLoS One* 2015;10(5):e0126859

Feltgen N, Pielen A. Retinaler Venenverschluss: Epidemiologie, Einteilung und klinische Befunde. *Ophthalmologie* 2015;112(7):607-620

Framme C, Walter A, Berger L, Prahs P, Alt C, Theisen-Kunde D, Kowal J, Brinkmann R. Selective Retina Therapy in Acute and

Chronic-Recurrent Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica* 2015;234(4):177-188

Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbst E, Hoerauf H, Lanzetta P, Michels S, Mitchell P, Mones J, Regillo C, Tadayoni R, Talks J, Wolf S. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina* 2015;35(8):1489-1506

Menke MN, Framme C, Nelle M, Berger MR, Sturm V, Wolf S. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol* 2015;15:20

Pielen A, Pantenburg S, Schmoor C, Schumacher M, Feltgen N, Junker B, Callizo J, EAGLE Study Group. Predictors of prognosis and treatment outcome in central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis vs. conservative treatment. *Neuroradiology* 2015;57(10):1055-1062

Ratuszny D, Gras C, Bajor A, Börger AK, Pielen A, Börgel M, Framme C, Blasczyk R, Figueiredo C. miR-145 is a promising therapeutic target to prevent cornea scarring. *Hum Gene Ther* 2015;26(10):698-707

Steiner P, Ebnetter A, Berger LE, Zinkernagel M, Povazay B, Meier C, Kowal JH, Framme C, Brinkmann R, Wolf S, Sznitman R. Time-Resolved Ultra-High Resolution Optical Coherence Tomography

for Real-Time Monitoring of Selective Retina Therapy. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56(11):6654-6662

### Übersichtsarbeiten

Feltgen N, Pielen A. Retinaler Venenverschluss: Therapie des retinalen Venenverschlusses. Ophthalmologe 2015;112(8):695-706

### Buchbeiträge, Monografien

Framme C. Diabetische Retinopathie. In: Reinhard T, Bornfeld N, Framme C [Hrsg.]: Handbuch Ophthalmologie 2015/2016: Ophthalmology Update 2015. Wiesbaden: Med Publico GmbH, 2015.

Pielen A, Feltgen N. Der retinale Venenverschluss. In: Framme C [Hrsg.]: Das Makulaödem. 2., neubearb. Auflage Bremen: UNI-MED, 2015. S. 53-62

Seidensticker F, Aghdam KA, Framme C. Central serous chorioretinopathy. In: Lois N, Forrester JV [Hrsg.]: Fundus autofluorescence. Seco Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016. S. 337-343

### Herausgeberschaften

Framme C [Hrsg.]: Das Makulaödem. 2., neubearb. Auflage Bremen: UNI-MED, 2015. 128 S.

Reinhard T, Bornfeld N, Framme C [Hrsg.]: Handbuch Ophthalmologie 2015/2016: Ophthalmology Update 2015. Wiesbaden: Med Publico GmbH, 2015. 430 S.: III.

### Abstracts

2015 wurden 13 Abstracts publiziert.

### Stipendien

Pielen, Amelie (Dr. med.): Habilitationsförderung im Rahmen des Ellen-Schmidt-Programm, MHH.

Bajor, Anna (Dr. med.): Ina-Pichlmayr Mentoring Programm, MHH.

Volkman, Ingo (Dr. med.): Forschungsförderung der Geschwister Freter Stiftung für das Projekt: Identifikation von microRNAs in der Glaskörperflüssigkeit im Rahmen einer Vitrektomie bei Patienten mit einer Amotio retinae oder bei einer proliferativen diabetischen Retinopathie.

### Wissenschaftspreise

Volkman, Ingo (Dr. med.): Promotionspreis der MHH für die Arbeit: MicroRNA-Mediated Epigenetic Silencing of Sirtuin1 Contributes to Impaired Angiogenic Responses.

Akman, Stella: Posterpreis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG): Epidemiologie und Therapie der behandlungsbedürftigen Frühgeborenenretinopathie - die Hannoveraner Daten im Retina.net-ROP Register.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Framme, Carsten (Prof. Dr. med., MBA): 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: HNO, Cochlea Implantat, CI, Exzellenzcluster, Hearing4all, H4A, Hörsystem, AMI, ABI, Hörforschung, zentral auditorisches Implantat, Signalverarbeitung, LEO, VIANNA, DHZ, Deutsches Hörzentrum, Hörerhaltung, Sprachverarbeitungsalgorithmen, Hördiagnostik, Elektrode, Hörimplantat, Hörgerät

## 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). Zu den weiteren Forschungsprojekten zählen die EU-Projekte ACTION, PROHEARING und NeuEar, die BMBF Projekte RoboJig, FINAMI und FlowTrobe und die DFG Projekte AkvaMed, Cochlea-Implantation und Adaptierbare Hörimplantate. Seit diesem Jahr ist zudem, neben Klinik und Lehre, auch in der Forschung der HNO ein QM-System implementiert, welches mit einem TÜV-Zertifikat ausgezeichnet ist. Somit werden von nun an kontinuierlich Maßstäbe

des Qualitätsmanagements eingehalten gemäß den Anforderungen der DIN ISO 9001:2008.

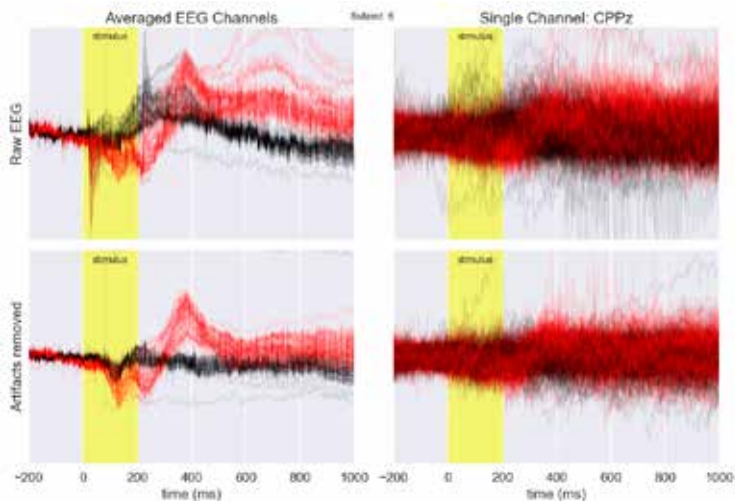
Forschungskonzeption und -leitung werden kollegial nach dem Duo-Konzept von Prof. Lenarz und Prof. Kral (W3-Forschungsprofessur) gestaltet.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Objektive Cochlea Implantat Anpassung mittels Elektroenzephalografie

Cochlea Implantate (CIs) ermöglichen die Wiederherstellung des Hörvermögens in stark schwerhörenden und ertaubten Personen durch direkte elektrische Stimulation des Hörnervs. Allerdings ist, verglichen mit der normalen Funktion des Gehörs, das über das CI übertragene Audiosignal stark degradiert. Dadurch sind das Hören und Verstehen für CI-TrägerInnen viel schwieriger als für normalhörende Personen. Im Rahmen der Rehabilitation wird das CI individuell angepasst. Hierbei wird die Stromstärke, mit der der Hörnerv stimuliert wird, so eingestellt, dass für den Patienten der optimale Höreindruck entsteht. Für eine bestmögliche individuelle Einstellung des Implantates ist man allerdings auf die subjektive Rückmeldung der CI-Tragenden angewiesen. Es sind jedoch nicht alle Personen in der Lage, eine entsprechende Rückmeldung zu geben. Objektive Messverfahren könnten daher helfen, die Einstellung von CIs z.B. bei Kindern zu erleichtern oder zu automatisieren.

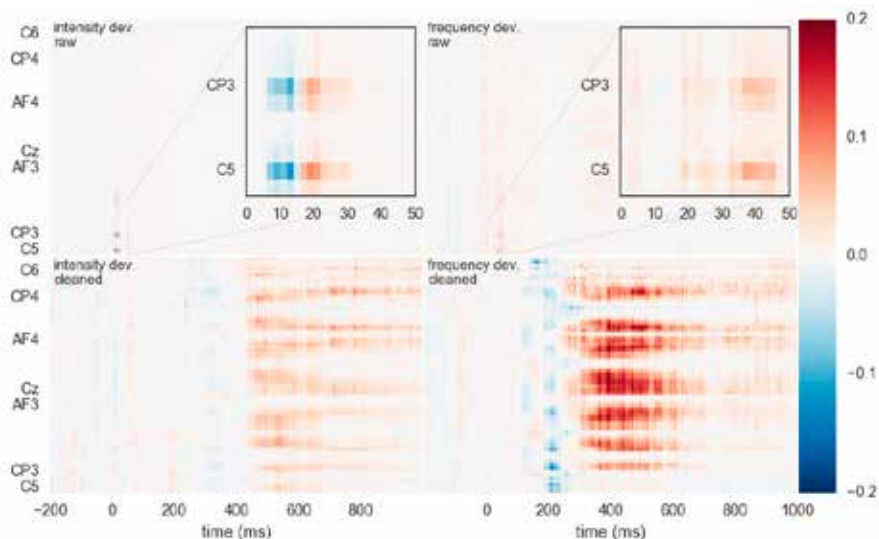
Ein solches objektives Messverfahren ist die Elektroenzephalografie (EEG). Sie misst die elektrische Aktivität des Gehirns durch, dies anhand von Potentialänderungen an der Kopfoberfläche. Damit ist das EEG eine nicht-invasive, sichere und günstige Methode, die auch zu Langzeitstudien genutzt werden kann. Die sensorische und kognitive Verarbeitung von akustischen Stimuli ist im EEG leicht nachweisbar. Im sogenannten "Oddball" Paradigma kann ein abweichender Ton (Deviant) in einer Folge gleicher Töne (Standards) im EEG erkannt werden, sofern der Unterschied von den Probanden wahrgenommen wird. Eine klare Unterscheidung ist im Allgemeinen aber erst nach vielen gemittelten Wiederholungen (Ereigniskorreliertes Potential, EKP) des Stimulus möglich und manifestiert sich im Potential der P3. Die Voraussetzung zahlreicher Mittelungen schränkt bisher die praktischen Anwendungsmöglichkeiten im CI-Bereich stark ein. In unserer aktuellen Arbeit streben wir an, die Anzahl der benötigten Durchläufe auf einen einzelnen zu reduzieren (single-trial classification; Abbildung 1). Vorarbeiten hierzu kommen aus dem Gebiet der Hirn-Computer Schnittstellen.



**Abb. 1:** zeigt EEG-Verläufe in Bezug auf Standard (schwarz) und Deviant (rot) Stimuli. Links ist das EEG über viele Durchläufe gemittelt, wodurch der Unterschied zwischen den Stimuli leicht zu erkennen ist. Rechts ist das EEG von einzelnen Durchläufen dargestellt. Obwohl Unterschiede zwischen einzelnen roten und schwarzen Kurven schwer zu erkennen sind, kann die Software diese berechnen.



Die entsprechenden Methoden wurde von uns angepasst und auf EEG-Daten von Cochlea Implantat-TrägerInnen angewendet. In vier Durchgängen haben die Patientinnen auf Töne reagiert, die manchmal in Tonhöhe oder Tonlautstärke von einem wiederkehrenden Standardton abwichen. Die Detektion dieser Devianten wurde mittels Tastendruck bestätigt.



**Abb. 2:** Die Abbildung zeigt Bereiche im EEG, wo sich Standard und Deviant Stimuli unterscheiden. Bei Lautstärke-Devianten (links) fällt dieser Unterschied deutlich kleiner aus als bei Frequenz-Devianten (rechts).

Unsere Auswertung beschränkte sich auf jene Durchgänge, in denen die Probanden den Ton richtig erkannt hatten. Unsere Software hatte nun die Aufgabe, jeden einzelnen Durchgang automatisch als Standard oder Deviant zu klassifizieren. In ersten Auswertungen mit fünf gesunden CI-Tragenden wurden Erkennungsraten von bis zu 86% erreicht. Bei allen Probanden lag die Erkennungsrate über Zufallsniveau, wenn auch bei manchen nur knapp. Diese Ergebnisse weisen Potential auf, zeigen jedoch starke Schwankungen zwischen den Probanden auf. Weitere Untersuchungen in Bezug auf personenspezifische Unterschiede und der zeitlichen Stabilität der Ergebnisse sind noch erforderlich.

In Zukunft könnte diese Methode eine schnelle und automatische Messung des Tonunterscheidungsvermögens von CI-Tragenden ermöglichen und Anwendung in der individualisierten Einstellung von CIs finden. Dies ist vor allem unter dem Blickwinkel der immer komplexer werdenden CIs von Bedeutung. Immer mehr Parameter können verändert werden und es gibt verschiedene Programme, zwischen denen der Patient wählen kann. Eine objektive Unterstützung der Anpassung im Rahmen der Nachsorge könnte hier helfen, die Anpassung teilweise zu automatisieren. Langfristig könnte man sogar überlegen, eine derartige Technologie in das CI mit einzubauen, um eine Fernanpassung und/oder eine automatische Anpassung des CIs an bestimmte Hörsituationen zu ermöglichen.

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

**Präklinische Realisierung einer ganzheitlich minimalinvasiven Cochlea-Implantat-Versorgung durch patientenspezifische Bohrschablonen (RoboJig) Teilvorhaben: Anwendungsorientierte Implementierung**

■ Projektleitung: Majdani, O. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF VDI

**Entwicklung von Neuroimplantaten unter Einsatz von 3D Druck von Silikon für Steckverbinder und Elektroden (FINAMI)**

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF AiF

**Application of nanotube electrodes in multimodal detection and activation of neuronal signals (Flowtrode)**

■ Projektleitung: Doll, T. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF VDI

**Etablierung einer Implantat-gebundenen Alginat-Matrix zur zellvermittelten Neuronenprotektion (ElgAM)**

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Förderung: DFG

**Situnsahe mechatronisches Assistenzsystem für hochgenaue Eingriffe am Schädel (MiniHex II)**

■ Projektleitung: Majdani, O. (Prof. Dr.); 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. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**Adaptive Hörgeräte**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**Improved inner ear diagnostics - non-invasive spectroscopy and invasive perilymph analysis**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Morgner, U. (Prof. Dr.), LUH; 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.); 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.); Förderung: DFG, Hearing4all, A1.10

**Functional characterisation of the central hearing system by emission tomography**

■ Projektleitung: Berding, G. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A1.11

**Electromechanical Stimulation of the cochlea (EMS)**

■ Projektleitung: Majdani, O. (Prof. Dr.); Maier, H. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Rissing, L. (Prof. Dr.), LUH; Wurzel, 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: Kral, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hildebrandt, J. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.2

**Cortical evoked potentials in individuals with central auditory implants**

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Debener, S. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.3

**Improvement of electrode-nerve interaction**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Warnecke, A. (PD 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.); Förderung: 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.); Kooperationspartner: Behrens, P. (Prof. Dr.), 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.); Kooperationspartner: Heisterkamp, A. (Prof. Dr.), LZH; Förderung: DFG, Hearing4all, A2.8

**Improved biointegration of electrode surfaces**

■ Projektleitung: Behrens, P. (Prof. Dr.), LUH; Kooperationspartner: Warnecke, A. (PD Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A2.9

**Electrophysiological correlates of auditory change detection and auditory distraction effects: A comparison of subcortical LFP and surface EEG measurements**

■ Projektleitung: Krauss, J. (Prof. Dr.); Lenarz, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A2.12

**Cortical plasticity after sensory deprivation and cochlear implantation**

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.); Dengler, R. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Debener, S. (Prof. Dr.), Uni Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, A3.1

**Application of an fNIRS-based evaluation of the activity in the auditory cortex after cochlear implantation in infants**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, A3.6

**Individualized Speech Intelligibility Model for CI users/CI user model release**

■ Projektleitung: Nogueira, W. (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.); 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.); Förderung: DFG, Hearing4all, B5.2

**Individual Model of a Cochlear Implant "IndiMoCI"**

■ Projektleitung: Nogueira, W. (Prof. Dr.); Förderung: DFG, Hearing4all, B5.6

### **Electrophysiological correlates of speech perception in noise in cochlear-implant users**

■ Projektleitung: Büchner, A. (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.); Kooperationspartner: Debener, S. (Prof. Dr.), Bleichner, M. (Dr.), Universität Oldenburg; Förderung: DFG, Hearing4all, C7.5

### **Active implant for optoacoustic natural sound enhancement (ACTION)**

■ Projektleitung: Kral, A. (Prof. Dr.), Reuter, G. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: 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.); Kooperationspartner: von 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.); Kooperationspartner: NsGene, Ballerup, Dänemark; MED-EL, Innsbruck; Förderung: EU NeuEar

### **Etablierung einer Zelllinie als Ersatzkultur für primäre auditorische Neurone**

■ Projektleitung: Scheper, V. (Dr.); Förderung: EU NeuEar

### **Phase 1 Safety Study for a new Two-Shank Auditory Midbrain Implant (AMI)**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lim, H. (Prof.), Universität Minnesota; HCTC; Förderung: NIH, Universität Minnesota

### **Biofabrication for NIFE, Modul "Klinische Translation" (M3)**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: MWK

### **BIO-Middle Ear MUCosa**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Brandes, G. (Dr.), Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie; Scheper, T. (Prof. Dr.), LUH; Förderung: MWK

### **Stellungnahme "Medizintechnik und individualisierte Medizin" (Akatec)**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Brandes, G. (Dr.), Institut für Zellbiologie im Zentrum Anatomie; Scheper, T. (Prof. Dr.), LUH; Förderung: Leopoldina Acatech

### **The Stereo Effect in Music Perception for Different Listening Conditions in CI Users AB Study-Clinical Investigation Plan**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Advanced Bionics AG

### **Enhancement of an impulsive noise canceller and clinical evaluation of Phonak's auto zoom**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Advanced Bionics AG

### **Evaluation of Residual Hearing in Subjects implanted with the Advanced Bionics Hifocus V Electrode**

■ Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Advanced Bionics AG

### **Evaluation of a new BTE Sound Processor**

■ Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Advanced Bionics AG

### Feasibility Trial of a new Power Saving Strategy

- Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Advanced Bionics AG

### Clinical Validation of the Codacs™ DP810 Sound Processor

- Projektleitung: Lenarz, T. (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear

### Comparison of Fitting Methods using Clinical Care Innovation

- Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Cochlear

### Codacs vs. Conventional

- Projektleitung: Maier, H. (Prof. Dr.); Förderung: 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.); Förderung: MED-EL

### Vergleich zweier Kodierungsstrategien mit unterschiedlicher Anzahl an Feinstrukturkanälen

- Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: MED-EL

### Cognitive ability & listening effort - A study on postlingually deafened Cochlear Implant users

- Projektleitung: Büchner, A. (Prof. Dr.); Förderung: Oticon

### Originalpublikationen

Battmer RD, Borel S, Brendel M, Büchner A, Cooper H, Fielden C, Gazibegovic D, Goetze R, Govaerts P, Kelleher K, Lenarz T, Mosnier I, Muff J, Nunn T, Vaerenberg B, Vanat Z. Assessment of 'Fitting to Outcomes Expert' FOX with new cochlear implant users in a multi-centre study. *Cochlear Implants Int* 2015;16(2):100-109

Berding G, Wilke F, Rode Ta, Haense C, Joseph G, Meyer GJ, Mamach M, Lenarz M, Geworski L, Bengel FM, Lenarz T, Lim HH. Positron Emission Tomography Imaging Reveals Auditory and Frontal Cortical Regions Involved with Speech Perception and Loudness Adaptation. *PLoS One* 2015;10(6):e0128743

Busch S, Giere T, Lenarz T, Maier H. Comparison of audiologic results and patient satisfaction for two osseointegrated bone conduction devices: results of a prospective study. *Otol Neurotol* 2015;36(5):842-848

Dietz A, Buschermöhle M, Sivonen V, Willberg T, Aarnisalo AA, Lenarz T, Kollmeier B. Characteristics and international comparability of the Finnish matrix sentence test in cochlear implant recipients. *Int J Audiol* 2015;54(Suppl. 2):80-87

Duda F, Bradel S, Bleich A, Abendroth P, Heemeier T, Ehlert N, Behrens P, Esser KH, Lenarz T, Brandes G, Prenzler NK. Biocompatibility of silver containing silica films on Bioverit(R) II middle ear prostheses in rabbits. *J Biomater Appl* 2015;30(1):17-29

Duda F, Kieke M, Waltz F, Schweinefuss ME, Badar M, Müller PP, Esser KH, Lenarz T, Behrens P, Prenzler NK. Highly biocompatible behaviour and slow degradation of a LDH (layered double hydroxide)-coating on implants in the middle ear of rabbits. *J Mater Sci Mater Med* 2015;26(1):5334

Durisin M, Reifenrath J, Weber CM, Eifler R, Maier HJ, Lenarz T, Seitz JM. Biodegradable nasal stents (MgF<sub>2</sub>-coated Mg-2 wt %Nd alloy)-A long-term in vivo study. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2015;DOI: 10.1002/jbm.b.33559

Durisin M, Seitz JM, Reifenrath J, Weber CM, Eifler R, Maier HJ, Lenarz T, Klose C. A novel biodegradable frontal sinus stent (MgNd<sub>2</sub>): a long-term animal study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;DOI: 10.1007/s00405-015-3774-7

Dyballa KH, Hehrmann P, Hamacher V, Nogueira W, Lenarz T, Büchner A. Evaluation of a transient noise reduction algorithm in cochlear implant users. *Audiology research* 2015;5(2):DOI: 10.4081/audiores.2015.116

Finke M, Sandmann P, Kopp B, Lenarz T, Büchner A. Auditory distraction transmitted by a cochlear implant alters allocation of attentional resources. *Front Neurosci* 2015;9:68

Francart T, Lenssen A, Büchner A, Lenarz T, Wouters J. Effect of Channel Envelope Synchrony on Interaural Time Difference Sensitivity in Bilateral Cochlear Implant Listeners. *Ear Hear* 2015;36(4):e199-206

Fritz A, Klann J, Binkofski F, Illg A. Rezeptive phonologische Entwicklung bei Kindern mit Cochlea-Implantat. *Hörgeschädigtenpädagogik* 2015;69(3):104-111

Grossöhlichen M, Salcher R, Kreipe HH, Lenarz T, Maier H. The Codacs direct acoustic cochlear implant actuator: exploring alternative stimulation sites and their stimulation efficiency. *PLoS One* 2015;10(3):e0119601

- Häger C, Glage S, Held N, Bleich EM, Burghard A, Mähler M, Bleich A. Detection of antibodies against Theiler's murine encephalomyelitis virus GDVII strain in experimental guinea pigs. *Lab Anim* 2015;DOI: 10.1177/0023677215623148
- Hermans J, Bulyszko I, Eichner S, Sasse F, Collisi W, Poso A, Schax E, Walter JG, Scheper T, Kock K, Herrmann C, Aliuos P, Reuter G, Zeilinger C, Kirschning A. New, non-quinone fluorogeldanamycin derivatives strongly inhibit Hsp90. *Chembiochem* 2015;16(2):302-311
- Huber M, Burger T, Illg A, Kunze S, Giourgas A, Braun L, Kröger S, Nickisch A, Rasp G, Becker A, Keilmann A. Mental health problems in adolescents with cochlear implants: peer problems persist after controlling for additional handicaps. *Front Psychol* 2015;6:953
- Huber M, Pletzer B, Giourgas A, Nickisch A, Kunze S, Illg A. Schooling relates to mental health problems in adolescents with cochlear implants - mediation by hearing and family variables. *Frontiers in Psychology* 2015;6(1889):DOI: 10.3389/fpsyg.2015.01889
- Ihler F, Koopmann M, Weiss BG, Dröge LH, Durisin M, Christiansen H, Weiss D, Canis M, Wolff HA. Surgical margins and oncologic results after carcinoma of the external auditory canal. *Laryngoscope* 2015;125(9):2107-2112
- Kobler JP, Nuelle K, Lexow GJ, Rau TS, Majdani O, Kahrs LA, Kotlarski J, Ortmaier T. Configuration optimization and experimental accuracy evaluation of a bone-attached, parallel robot for skull surgery. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2016;11(3):421-436
- Kobler JP, Prielozny L, Lexow GJ, Rau TS, Majdani O, Ortmaier T. Mechanical characterization of bone anchors used with a bone-attached, parallel robot for skull surgery. *Med Eng Phys* 2015;37(5):460-468
- Kobler JP, Wall S, Lexow GJ, Lang CP, Majdani O, Kahrs LA, Ortmaier T. An experimental evaluation of loads occurring during guided drilling for cochlear implantation. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2015;10(10):1625-1637
- Lammers MJ, Jansen TT, Grolman W, Lenarz T, Versnel H, van Zanten GA, Topsakal V, Lesinski-Schiedat A. The influence of newborn hearing screening on the age at cochlear implantation in children. *Laryngoscope* 2015;125(4):985-990
- Lange F, Seer C, Finke M, Dengler R, Kopp B. Dual routes to cortical orienting responses: novelty detection and uncertainty reduction. *Biol Psychol* 2015;105:66-71
- Lim HH, Lenarz T. Auditory midbrain implant: research and development towards a second clinical trial. *Hear Res* 2015;322:212-223
- Linke I, Fadeeva E, Scheper V, Esser K-H, Koch J, Chichkov BN, Lenarz T, Paasche G. Nanostructuring of cochlear implant electrode contacts induces delayed impedance increase in vivo. *Phys Status Solidi A Appl Mater Sci* 2015;212(6):1210-1215
- Ljutenski S, Bertolini J, Dietz A, Mozet C. Fehldiagnose einer chronischen Mittelohrentzündung. *Laryngorhinootologie* 2015;94(12):840-842
- Ljutenski S, Länger F, Lenarz T, Durisin M. Ein seltener Tumor der Zunge. *Laryngorhinootologie* 2015;94(7):459-460
- Mahmoudian S, Farhadi M, Mohebbi M, Alaeddini F, Najafi-Koopae M, Farahani ED, Mojallal H, Omrani R, Daneshi A, Lenarz T. Alterations in auditory change detection associated with tinnitus residual inhibition induced by auditory electrical stimulation. *J Am Acad Audiol* 2015;26(4):408-422
- Maier H, Hinze AL, Gerdes T, Busch S, Salcher R, Schwab B, Lenarz T. Long-term results of incus vibroplasty in patients with moderate-to-severe sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol* 2015;20(2):136-146
- Mojallal H, Schwab B, Hinze AL, Giere T, Lenarz T. Retrospective audiological analysis of bone conduction versus round window vibratory stimulation in patients with mixed hearing loss. *Int J Audiol* 2015;54(6):391-400
- Mueller M, Salcher R, Majdani O, Lenarz T, Maier H. Electro-Mechanical Stimulation of the Cochlea by Vibrating Cochlear Implant Electrodes. *Otol Neurotol* 2015;36(10):1753-1758
- Nogueira W, Litvak LM, Saoji AA, Büchner A. Design and evaluation of a cochlear implant strategy based on a „Phantom“ channel. *PLoS One* 2015;10(3):e0120148
- Penninger RT, Kludt E, Büchner A, Nogueira W. Stimulating on multiple electrodes can improve temporal pitch perception. *Int J Audiol* 2015;54(6):376-383
- Rau TS, Granna J, Lenarz T, Majdani O, Burgner-Kahrs J, Track R. *Prosthetics and Implants 1: Structures and Design*. *Biomed Tech (Berl)* 2015;60 Suppl 1:S367-S401
- Rau TS, Lenarz T, Majdani O. Individual Optimization of the Insertion of a Preformed Cochlear Implant Electrode Array. *Int J Otolaryngol* 2015;2015:724703
- Sarikouch S, Tudorache I, Cebotari S, Horke A, Haverich A. Technik Aortenklappenersatz: Therapieoption für junge Patienten. *Dtsch Arztebl* 2015;11(35-36):A-1426
- Sarrazin C, Berg T, Buggisch P, Dollinger MM, Hinrichsen H, Hofer H, Hüppe D, Manns MP, Mauss S, Petersen J, Simon KG, van Thiel I, Wedemeyer H, Zeuzem S. Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. *Z Gastroenterol* 2015;53(4):320-334
- Schierholz I, Finke M, Schulte S, Hauthal N, Kantzke C, Rach S, Büchner A, Dengler R, Sandmann P. Enhanced audio-visual interactions in the auditory cortex of elderly cochlear-implant users. *Hear Res* 2015;328:133-147
- Schwab B, Kludt E, Maier H, Lenarz T, Teschner M. Subtotal petrosotomy and Codacs: new possibilities in ears with chronic infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015;DOI: 10.1007/s00405-015-3688-4
- Schwieger J, Warnecke A, Lenarz T, Esser KH, Scheper V. Neuronal Survival, Morphology and Outgrowth of Spiral Ganglion Neurons Using a Defined Growth Factor Combination. *PLoS One* 2015;10(8):e0133680

Seitz JM, Durisin M, Goldman J, Drelich JW. Recent advances in biodegradable metals for medical sutures: a critical review. *Adv Healthc Mater* 2015;4(13):1915-1936

Seitz JM, Eifler R, Weber C, Lenarz TH, Maier HJ, Durisin M. In vivo degradation effects of alloy MgNd2 in contact with mucous tissue. *J Biomed Mater Res A* 2015;103(7):2427-2440

Stieghorst J, Bondarenkova A, Burblies N, Behrens P, Doll T. 3D silicone rubber interfaces for individually tailored implants. *Biomed Microdevices* 2015;17(3):9960

Stropahl M, Plotz K, Schönfeld R, Lenarz T, Sandmann P, Yovel G, De Vos M, Debener S. Cross-modal reorganization in cochlear implant users: Auditory cortex contributes to visual face processing. *Neuroimage* 2015;121:159-170

Teschner M. Ambulante Chirurgie in Universitätskliniken: diversifikations- oder Hedging-strategische Planungsprämisse? *Gesundh ökon Qual manag* 2015;20(6):257-261

Teschner M, Lang CP, Salcher R, Haumann S, Lenarz T. Impact of Elevation of Temporal Lobe During Middle Fossa Acoustic Neuroma Surgery on Contralateral Speech Discrimination. *Otol Neurotol* 2015;36(10):1720-1724

Vogel S, Grabski E, Buschjäger D, Klawonn F, Doring M, Wang J, Fletcher E, Bechmann I, Witte T, Durisin M, Schraven B, Mangsbo SM, Schonfeld K, Czeloth N, Kalinke U. Antibody induced CD4 down-modulation of T cells is site-specifically mediated by CD64(+) cells. *Sci Rep* 2015;5:18308

Vogt PM, Ipaktchi R, Weyand B, Radtke C, Kraus JK, Lenarz T. Weichteilplastische Maßnahmen bei Komplikationen im Schädelbereich. *Chirurg* 2015;86(3):223-227

Vogt PM, Ipaktchi R, Weyand B, Radtke C, Kraus JK, Lenarz T. Erratum zu: Weichteilplastische Massnahmen bei Komplikationen im Schädelbereich. *Chirurg* 2015;86(11):1063

Wardenga N, Batsoulis C, Wagener KC, Brand T, Lenarz T, Maier H. Do you hear the noise? The German matrix sentence test with a fixed noise level in subjects with normal hearing and hearing impairment. *Int J Audiol* 2015;54(Suppl. 2):71-79

Weber CM, Eifler R, Seitz JM, Maier HJ, Reifenrath J, Lenarz T, Durisin M. Biocompatibility of MgF2-coated MgNd2 specimens in contact with mucosa of the nasal sinus - a long term study. *Acta Biomater* 2015;18:249-261

## Abstracts

2015 wurden 27 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Grundeil, Alexander (Dr. med. dent.): Untersuchung des Erfolges mit einem Cochlea-Implantat bei prälingual ertaubten.

Neben, Nicole (Dr. rer. biol. hum.): Eine neue auf MP3 000TM basierende Forschungskodierungsstrategie zur verbesserten Wahrnehmung von Zwischentönen.

Reinke, Sabrina Kristin (Dr. med.): Grundlage zur systematischen Einordnung der Hör-Sprachentwicklung bei Kindern nach CI-Versorgung.

Roddewig, Katharina Gisa (Dr. med. dent.): Evaluation zur Beratungsqualität der Hörsystemversorgung im Deutschen Hörzentrum.

## Wissenschaftspreise

Anne-Kathrin Beck: Intracranial EEG reveals differences in auditory change detection of thalamic and basal ganglia regions: Posterpreis; 66. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

## Auszeichnungen

Griebel, S. TU Ilmenau; Hügl, S.; Rau, T. S.; Majdani, O. (Prof. Dr.); Wystup, C., TU Ilmenau; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Zentner, L. (Prof. Dr.), TU Ilmenau: Goldmedaille für die Erfindung: "Adaptiver Elektrodenträger, seine Verwendung und Verfahren zur Insertion eines Cochlea-Implantat-Elektrodenträgers", Nummer: DE 10 2015 003 059.0 auf der IENA Messe in Nürnberg.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lenarz, Thomas (Prof. Dr.): Sprecher des Kopfzentrums Medizinischen Hochschule Hannover; Koordination des PhD-Programms „Biomedical Engineering“; Regional Secretary EAONO/Member of the Steering Committee EAONO; 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; Standortsprecher 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 Otolology & Neurotology; Zeitschrift für Audiologie; Cochlear Implant International; European Archives of Otorhinolaryngology; Mitglied des Editorial Board des International Advanced Otolology Journal; Mitglied des Editorial Board „Otorhinolaryngology Clinics“; Mitglied des Advisory Board „Journal of Hearing Science“; Gutachterliche Tätigkeiten für Zeitschriften: Otolology & Neurotology; 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; 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

Griebel, S. TU Ilmenau; Hügl, S.; Rau, T. S.; Majdani, O. (Prof. Dr.); Wystup, C., TU Ilmenau; Lenarz, T. (Prof. Dr.); Zentner, L. (Prof. Dr.), TU Ilmenau: Adaptiver Elektrodenträger, seine Verwendung und Verfahren zur Insertion eines Cochlea-Implantat-Elektrodenträgers (DE 10 2015 003) 059.0).

Rau, T. S.; Majdani, O. (Prof. Dr.); Lenarz, T. (Prof. Dr.); Kobler, J.-P., LUH; Ortmaier, T., LUH; Kluge, M.; John, S.: Verfahren und System zur hochgenauen Bohrung in Knochen (PCT/DE2015/100227).

Stieghorst, J.; Doll, T. (Prof. Dr.): Selbstkrümmendes Implantat (German Patent Application AZ 10 2014 008 397.7); Gedrucktes Implantat (MHH Patent Application 10 2014 010 677.2).



## Abteilung Experimentelle Otologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Andrej Kral

Tel.: 0511/532-7272 • kral.andrej@mh-hannover.de • www.neuroprostheses.com

■ Keywords: Neuroprothesen, Cochlea Implantat, Neuronale Plastizität, Entwicklung, Lernen

## Forschungsprofil

Die Abteilung für experimentelle Otologie fügt sich in den Schwerpunkt Biomedizinische Technik, Implantate und Hörforschung der MHH.

Die Abteilung fokussiert ihre Forschungstätigkeit auf die Gebiete der Neuroprothetik und der Neurowissenschaft. Wir sind Teil des Exzellenzclusters Hearing4All.

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 eines 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., eingereicht) und Untersuchungen die unterschiedliche physikalische Phänomene zur Schallerzeugung nutzen. Diese Arbeiten wurde in Zusammenarbeit mit dem Laser Zentrum e.V. durchgeführt. 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.

Wir untersuchten, wie elektrische und akustische Stimulation im Hörnerv von resthörigen Tieren interagieren (Tillein et al., 2015). 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. Zusätzlich konnten wir in renommierten Zeitschrift Journal of Neuroscience zum ersten mal zeigen, dass elektrische Stimulation eines hörenden Ohres zu Antworten von Haarzellen führt, und zwar an dem Ort welches der dominanten Frequenz der Zeitfunktion des elektrischen Reizes entspricht (Sato et al., 2016). Durch die kurze Pulsdauern im konventionellen Prozessoren werden keine hörenden Bereiche des Menschen dadurch aktiviert. Diese Daten erklären, warum die elektrische Stimulation bei resthörigen Patienten keine Störung des akustischen Hörens verursacht. Die Arbeit zeigt auch, wie man die Stimulation gezielt manipulieren muss, um solche Effekte zu generieren, was von grossen Bedeutung für experimentelle Forschung ist.

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. Wir untersuchen, worauf die sensiblen Entwicklungsphasen basieren und warum manche davon „kritisch“ (also nicht reversibel) sind. Dazu nutzen wir ein anerkanntes Tiermodell mit angeborener Gehörlosigkeit (Kral & Lomber, 2015, Curr Biol). Wir untersuchen, wie sich Neurone in funktionale „Assemblies“ formieren und welche Rolle dabei die Hörerfahrung spielt. Wir konnten nachweisen dass ein komplexes Muster an cortikaler Aktivität, die durch eine Cochlea-Implantation angeregt wird, in Gehörlosigkeit deutlich verändert ist und manche Eigenschaften des elektrischen Reizes gar nicht cortical repräsentiert werden können (Kral & Sharma, 2012). Die Entwicklung von subcortikalen Strukturen (Hirnstamm) scheint nicht grundsätzlich durch Gehörlosigkeit verändert zu sein (Tillein et al., 2012), was im Kontrast mit corticalen sensiblen Phasen steht (Kral, 2013). In einer neuen Untersuchung konnten wir nachweisen, dass einseitige

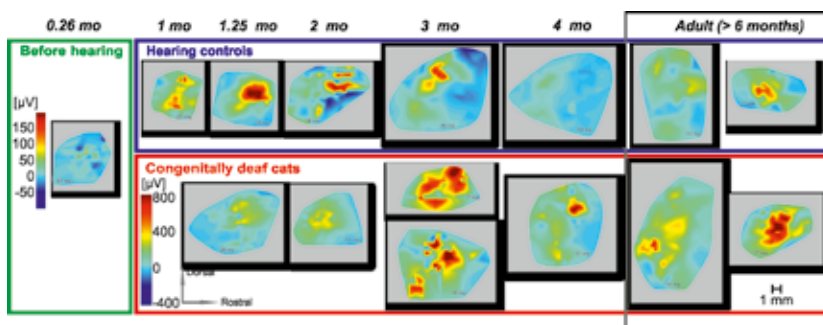
Hörerfahrung zur Veränderung der interauralen Zeitanalyse führt (Kral et al., 2015, *Audiol Neurootol*; Tillein et al., 2016, *Cereb Cortex*). In einer Übersichtsarbeit im renommierten Blatt *Pediatrics* wurden unsere tierexperimentellen Daten zur Repräsentation der Ohren und zum räumlichen Hören bei 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 spektraler 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.

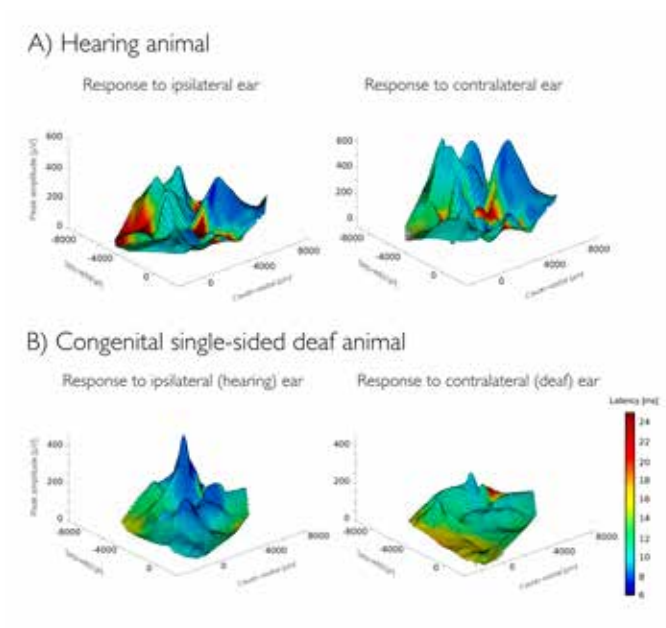
## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### 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.



**Abb. 1:** Entwicklung des primären auditorischen Cortex nach der Geburt bei hörenden und gehörlosen Tieren, Farbe zeigt die Amplitude des lokalen Feldpotentials, das an der Cortexoberfläche abgeleitet wurde. Man erkennt das die Phase mit grossen Antworten (rote Farbe) bei den hörenden Kontrollen früher zu beobachten ist als bei den gehörlosen Tieren. Das zeigt eine Verzögerung, aber auch eine Veränderung der Entwicklung. Details in Eggermont und Kral, 2016, *Hear Res*.



**Abb. 2:** Veränderung der Ohr-Präferenz nach kongenitaler einseitiger Gehörlosigkeit. Bilder zeigen, wie in Abb. 1., lokale Feldpotentiale von einem hörenden (A) und einem einseitig gehörlosen Tier (B). Bei dem beidseitig hörenden Tier erkennt man grössere Antworten bei Stimulation des abgewandten (kontralateralen) Ohres, bei einseitig gehörlosem Tier kam es zur plastischen Reorganisation dieser Eigenschaft. Farbe entspricht der onset Latenz. Aus Gordon et al., 2015, Pediatrics, nach Kral et al., 2013, Brain.

■ Projektleitung: Kral, Andrej, Prof. Dr.; Kooperationspartner: Sharma, Anu (Prof. Dr.), University of Colorado, USA, Tillein, Jochen, Dr., MedEl Comp. Innsbruck, Österreich.; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4All und DAAD

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### „Fast temporal processing and central auditory disorder: subcortical mechanisms“

■ Projektleitung: Kral, Andrej, Prof. Dr. Nothwang, Hans-Gerd, Prof. Dr. (UOL); Kooperationspartner: Nothwang, Hans-Gerd, Prof. Dr., Universität Oldenburg; Förderung: DFG Kr 3370/2-1

### Infrarotstimulation des Innenohres

■ Projektleitung: Kral, Andrej, Prof. Dr.; Förderung: EU

### Presbycusis: zentrale Mechanismen

■ Projektleitung: Kral, Andrej, Prof. Dr.; Förderung: Med El Comp., Innsbruck, Österreich

### Humane Cochlea: morphologische Untersuchungen im $\mu$ CT

■ Projektleitung: Kral, Andrej, Prof. Dr.; Förderung: Advanced Bionics, Valencia, USA

### Cross-modale Reorganisation des auditorischen Cortex bei kongenitaler Gehörlosigkeit

■ Projektleitung: Kral, Andrej, Prof. Dr. ; Förderung: DFG Exzellenzcluster Hearing4All & DAAD

### Originalpublikationen

Gordon K, Henkin Y, Kral A. Asymmetric Hearing During Development: The Aural Preference Syndrome and Treatment Options. *Pediatrics* 2015;136(1):141-153

Kral A, Hubka P, Tillein J. Strengthening of hearing ear representation reduces binaural sensitivity in early single-sided deafness. *Audiol Neurootol* 2015;20 Suppl 1:7-12

Kral A, Lomber SG. Deaf white cats. *Curr Biol* 2015;25(9):R351-3

Mueller M, Salcher R, Majdani O, Lenarz T, Maier H. Electro-Mechanical Stimulation of the Cochlea by Vibrating Cochlear Implant Electrodes. *Otol Neurotol* 2015;36(10):1753-1758

Sato M, Baumhoff P, Kral A. Cochlear Implant Stimulation of a Hearing Ear Generates Separate Electrophonic and Electroneural Responses. *J Neurosci* 2016;36(1):54-64

### Abstracts

2015 wurden 8 Abstracts publiziert.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.): Vorsitz, International Committee, Association for Research in Otolaryngology; Mitglied, Animal Research Committee, Association for Research in Otolaryngology; Editorial Board: *Frontiers Reihe (Neuroscience & Psychology)*; *General Physiology and Biophysics*.

## Klinik für Phoniatrie und Pädaudiologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Dr. Martin Ptok

Tel.: 0511/532-9110 • E-Mail: ptok.martin@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/paedaud.html

■ Sprachstörungen, Stimmstörungen, kindliche Hörstörung, Dysphagie

### Forschungsprofil

Während in früheren Generationen die Unfähigkeit zu manueller Tätigkeit den Krankheitsbegriff wesentlich geprägt hat, gewinnen heutzutage kommunikative Fähigkeiten zunehmend an Bedeutung. Untersuchungen haben gezeigt, dass der volkswirtschaftliche Verlust durch die Beeinträchtigung der Kommunikationsfähigkeit alleine in den USA jährlich in einer Größenordnung von mehr als 100 Mrd. US\$ liegt. Es hat sich gezeigt, dass unter Arbeitslosen diejenigen besonders schwer in eine Arbeitsstelle zu vermitteln sind, deren sprachliche Kommunikation eingeschränkt ist. Dabei spielen sowohl Beeinträchtigungen der impressiven (Hören) als auch expressiven (Sprache, Sprechen, Stimme) Kommunikation eine Rolle. Ganz unabhängig davon ist es für die Betroffenen und deren Angehörige ein schwerer Schicksalsschlag, wenn durch Hör-, Sprach-, Sprech- oder Stimmstörungen der Informationsaustausch gravierend beeinträchtigt ist. Insbesondere bei kindlichen Hörstörungen kann eine nicht oder zu spät behandelte Hörstörung zu irreversiblen Schäden führen, die nicht nur die Entwicklung auf sprachlicher, sondern auch auf intellektueller, sozialer und emotionaler Ebene bleibend behindert. Denn die Einschränkung der Sprech- und Sprachfähigkeiten hat nach heutigem Wissen auch häufig alltagsrelevante Auswirkungen auf die Schriftsprach- und Lesekompetenzen. Ausreichende Fertigkeiten in diesem Bereich sind aber in der gesamten Arbeitswelt nicht mehr wegzudenken.

Schluckstörungen sind nicht nur lebensqualitätsmindernd, sondern führen aufgrund des Risikos von Aspirationen auch zu einer hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrate. 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.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Entwicklung eines Therapieverfahrens zur Behandlung chronischer Sinusitis auf Basis der Elektrostimulation**

Seit vielen Jahrzehnten ist bekannt, dass mit einer Elektrostimulationstherapie, meist in Form einer Kurzwellentherapie, Entzündungsprozesse in den Nasennebenhöhlen günstig beeinflusst werden können. Dieser Therapieansatz wurde allerdings kaum weiter verfolgt, sicherlich auch darauf beruhend, dass es schwierig bis unmöglich war, ein geeignetes elektrisches Feld so anzulegen, dass die Zielstrukturen wirksam therapiert werden können.

In unserem Projekt soll, basierend auf den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen, eine palatale Elektrode entwickelt werden, die vom Patienten selber an den harten Gaumen geführt wird. Die Gegenelektrode soll dann vom

Patienten ventral über der Region der Ethmoidalzellen, der Stirn- oder Kieferhöhlen platziert werden. Eine solche Elektrodenplatzierung würde den optimalen Aufbau eines elektrischen Feldes ermöglichen, in dessen Mitte die Zielstrukturen, nämlich die Schleimhaut der Nasennebenhöhlen bzw. deren Ostien liegen. Gleichzeitig soll die Gegenelektrode zur Hochfrequenztherapie geeignet sein, da sich in experimentellen Studien gezeigt hat, dass die kombinierte Temperaturerhöhung mit einer elektrischen Stimulation effektiv Entzündungsmediatoren modulieren kann.

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Firma Physiomed Elektromedizin AG; Förderung: AIF Projekt GmbH

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Konzeption und Entwicklung einer anforderungsgerechten Behandlungsmethodik zur wirkungsvollen Therapie von Schluckbeschwerden

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Schleißing, Michael, Firma PHYSIOMED

### Hochauflösungsmanometrische Untersuchungen zum velopharyngealen Abschluß

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.)

### Bolusacidität und Öffnungsdynamik des oberen Ösophagusphinkters

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.)

### Psycholinguistische Aspekte von Gender-Stereotypen

■ Projektleitung: Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Prof. Dr. Gabriele Diewald (Germanistische Linguistik, Leibniz Universität Hannover); Prof. Dr. Frauke Brosius-Gersdorf, LL.M. (Öffentliches Recht, Leibniz Universität Hannover)

### Originalpublikationen

Donner S, Bleeker S, Ripken T, Ptok M, Jungheim M, Krueger A. Automated working distance adjustment enables optical coherence tomography of the human larynx in awake patients. *J Med Imaging (Bellingham)* 2015;2(2):026003

Haderlein T, Schwemmler C, Döllinger M, Matousek V, Ptok M, Nöth E. evaluation of voice quality using text-based Laryngograph measurements and prosodic analysis. *Comput Math Methods Med* 2015;2015:316325

Jungheim M, Kühn D, Ptok M. Hochauflösungsmanometrische Untersuchung der pharyngealen Funktion bei myotoner Dystrophie. *Nervenarzt* 2015;86(8):997-1006

Jungheim M, Schubert C, Miller S, Ptok M. Normwerte für die Hochauflösungsmanometrie von Pharynx und oberem Ösophagusphinkter. *Laryngorhinootologie* 2015;94(9):601-608

Nickisch A, Gross M, Schonweiler R, Berger R, Wiesner T, Am Zehnhoff Dinnesen A, Ptok M. Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörungen (AVWS): Zusammenfassung und aktualisierter Überblick. *HNO* 2015;63(6):434-438

Thoenes M, Zimmermann U, Ebermann I, Ptok M, Lewis MA, Thiele H, Morlot S, Hess MM, Gal A, Eisenberger T, Bergmann C, Nürnberg G, Nürnberg P, Steel KP, Knipper M, Bolz HJ. OSBPL2 encodes a protein of inner and outer hair cell stereocilia and is

mutated in autosomal dominant hearing loss (DFNA67). *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:15

### Übersichtsarbeiten

Schwemmler C, Jungheim M, Miller S, Kühn D, Ptok M. Medikamenteninduzierte Dysphagien: Ein Überblick. *HNO* 2015;63(7):504-510

### Abstracts

2015 wurden 15 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Grabherr, Britta (Dr. rer. biol. hum.): Wie sieht ein erfolgversprechendes systematisches Training der segmentalen Lesefähigkeit in der dritten Klasse aus? Neue Wege in der Modellierung und Förderung des Schriftspracherwerbs.

### Wissenschaftspreise

Jungheim, Michael (Dr.): Annelie-Frohn-Preis der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie

Janhsen, Alexander (Dr.): KIND-Promotionspreis, Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Ptok, Martin (Prof. Dr. Dr.): Herausgeber Rubrik Phoniatrie in der Fachzeitschrift HNO, Beirat Laryngo-Rhino-Otologie, Präsident

Deutschsprachige Gesellschaft für Sprach- und Stimmheilkunde e.V.  
(DGSS), International Advisory Board Journal of the Royal Medical  
Services Ärztlicher Direktor-Schule für Logopädie, Geschäftsfüh-  
render Direktor-Zentrum Schulen.

## Klinik für Kieferorthopädie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Rainer Schwestka-Polly

Tel.: 0511 - 532 4846 • E-Mail: Schwestka-Polly.Rainer@mh-hannover.de • mh-hannover.de/kieferorthopaedie.html

■ Keywords: Kieferorthopädie, Biofilm, Lingualtechnik

## Forschungsprofil

Die Klinik für Kieferorthopädie betreibt zurzeit interdisziplinäre klinische Forschung und ist Bestandteil des gemeinsamen Forschungsbereichs des Zentrums Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, der thematisch zell- und molekularbiologisch ausgerichtet ist.

Einen wesentlichen Forschungsschwerpunkt stellt ein interdisziplinäres Projekt zur Fragestellung der Besiedlung von festsitzenden kieferorthopädischen Behandlungsapparaturen mit Mikroorganismen (sog. „Biofilm“) dar. In diesem Zusammenhang werden auch Materialien mit anti-adhäsiven Oberflächencharakteristika bezüglich ihrer klinischen Wirksamkeit evaluiert. Des Weiteren werden im Zusammenhang mit der Fragestellung des oralen Biofilms mikrobielle und parodontale Veränderungen nach der Insertion individueller 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.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Behandlungsgenauigkeit einer vollständig individuellen linguale Apparatur bei der Therapie von Kiefer- und Zahnfehlstellungen**

Die Therapie von Fehlstellungen der Kiefer und Zähne mit festsitzenden Apparaturen ist ein Standardverfahren der heutigen Kieferorthopädie. Diese Apparaturen können an der Außenseite von Zähnen (vestibulär) oder an deren Innenseite (lingual) befestigt werden. Nach Entwicklung einer vollständig individuellen linguale Apparatur (WIN nach Wiechmann) können in einem Laborprozess nach Herstellung von Modellen und einem Setup individuell konfigurierte Brackets und individuell konfigurierte kieferorthopädische Bögen mit höchster Präzision hergestellt werden. Die präzise Form der Bracketslots dieser Apparatur in Kombination mit den zugehörigen, präzise geformten kieferorthopädischen Bögen ermöglicht eine höchst genaue dreidimensionale Einstellung der Zähne im Mund des Patienten.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Verifizierung der Behandlungsgenauigkeit der vollständig individuellen linguale Apparatur WIN durch einen dreidimensionalen Vergleich der Zähne im Setup mit der geplanten Zielposition und der tatsächlichen erreichten Position der Zähne im Mund des Patienten (Abb. 1 bis 4).

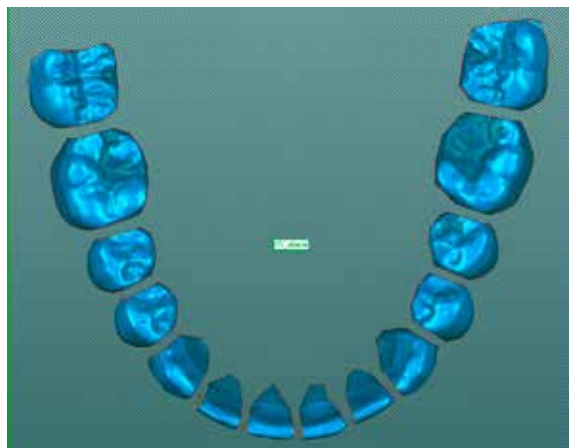




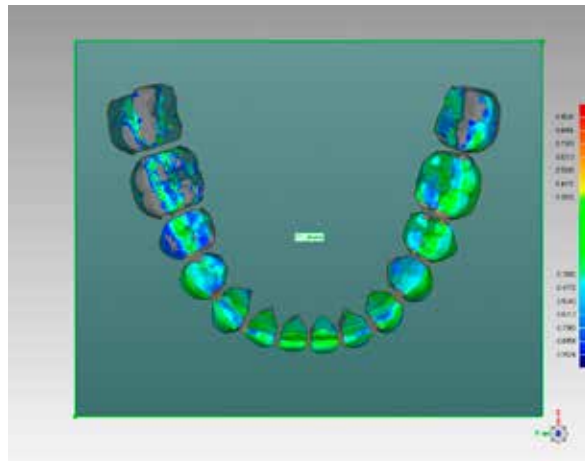
**Abb. 1:** Setup an einem Unterkiefer-Modell zur Einstellung der geplanten Zielposition der Zähne



**Abb. 2:** Vollständig individuelle linguale Apparatur im Unterkiefer in situ



**Abb. 3:** Endmodell des Unterkiefers nach Digitalisierung mit einem 3D-Scanner



**Abb. 4:** Überlagerung eines Setup- und End-Modells mit farbcodierten Abweichungen (in mm)

In einer Studie wurden Setups und Endmodelle von 40 Kiefern von 20 konsekutiv entbänderten Patienten mit einem 3D-Scanner digitalisiert. Anschließend wurden die jeweiligen Setup- und Endmodelle mittels Best-Fit-Methode digital überlagert und in einzelne Zähne segmentiert. Daraufhin erfolgte der Matching-Vorgang für jeden Zahn, um die genauen Abweichungen bezüglich aller rotatorischer und translatorischer Komponenten zu errechnen.

Die Abweichungen zwischen Setup und Endergebnis betragen im Frontzahngebiet für die angulären Messungen unter 3° (Torque 2,96°; Tip 2,04°; Rotation 2,00°) und translatorisch unter 0,3mm (Mesial-/

Distalstand 0,16mm; In/Out 0,15mm; Supra-/Infraposition 0,29mm). Im Seitenzahngebiet ergaben die Messungen leicht höhere Abweichungen sowohl für die Rotationen (Torque 5,31°; Tip 3,16°; Rotation 3,71°) als auch bezüglich der Translationen (Mesial-/Distalstand 0,27mm; In/Out 0,66mm; Supra-/Infraposition 0,37mm).

Somit kann bei der Behandlung mit der vollständig individuellen lingualen Apparatur WIN das durch das Setup prognostizierte Endergebnis mit exzellenter Genauigkeit erreicht werden.

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Prof. Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Pauls, Alexander (Dr. med. dent., M. Sc. Lingual Orthodontics), Kieferorthopädische Fachpraxis, Baden-Baden; Förderung: Industrie

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Behandlungsgenauigkeit einer vollständig individuellen lingualen Apparatur bei der Therapie von Kiefer- und Zahnfehlstellungen

■ Projektleitung: Wiechmann, Dirk (Prof. Dr. med. dent.), Schwestka-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.), Klinik für Kieferorthopädie; Kooperationspartner: Pauls, Alexander (Dr. med. dent., M. Sc. Lingual Orthodontics), Kieferorthopädische Fachpraxis Baden-Baden; Förderung: Industrie

### Biofilmbildung auf festsitzenden orthodontischen Apparaturen und Mikro-Implantaten

■ Projektleitung: Demling, Anton (Prof. 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

### Originalpublikationen

Asselmeyer T, Schweska-Polly R. Okklusionsschienen: Indikation, Klassifikation und Herstellung. ZMK 2015;31(1-2):30-46

Bock NC, Ruf S, Wiechmann D, Jilek T. Dentoskeletale Effekte während Herbst-Multibracket-Apparaturnutzung: ein Vergleich von lingualen und labialen Ansätzen. Eur J Orthod 2015;

Dittmer MP, Fuchslocher-Hellebrand CA, Grade S, Heuer W, Stiesch M, Schweska-Polly R, Demling AP. Comparative three-dimensional analysis of initial biofilm formation on three orthodontic bracket materials. Head Face Med 2015;11:10

Foltin A, Bantleon HP, Schweska-Polly R. Thermodynamische Aspekte oberflächenoptimierter Nickel-Titan-Drähte einer vollständig individuellen lingualen Apparatur. Inf Orthod Kieferorthop 2015;47(3):181-186

Haufe S, Wiechmann D, Schweska-Polly R. Torquekapazität unterdimensionierter und slotfüllender Bögen bei einer vollständig individuellen lingualen Apparatur. Inf Orthod Kieferorthop 2015;47(3):175-179

Knösel M, Ellenberger D, Göldner Y, Sandoval P, Wiechmann D. In-vivo-Dauerhaftigkeit eines fluoridfreisetzenden Versiegelers (OpalSeal) zum Schutz vor weißer Spotbildung bei orthodontischen Patienten. Head Face Med 2015;11:11

Knösel M, Klang E, Helms HJ, Jilek T. Vollständig individuelle linguale Apparaturen vermindern das Schmelzentkalkungsrisiko bei einer Multibracket-Behandlung um ein Vielfaches. Inf Orthod Kieferorthop 2015;47(3):149-157

Knösel M, Klang E, Helms HJ, Wiechmann D. Occurrence and severity of enamel decalcification adjacent to bracket bases and sub-bracket lesions during orthodontic treatment with two different lingual appliances. Eur J Orthod 2015;

Lie N, Merten HA, Meyns J, Lethaus B, Wiltfang J, Kessler P. Elevation of the maxillary sinus membrane for de-novo bone formation: First results of a prospective study in humans. J Craniomaxillofac Surg 2015;43(8):1670-1677

Metzner R, Schweska-Polly R, Helms HJ, Wiechmann D. Comparison of anchorage reinforcement with temporary anchorage devices or a Herbst appliance during lingual orthodontic protraction of mandibular molars without maxillary counterbalance extraction. Head Face Med 2015;11:22

Reuschl RP, Heuer W, Stiesch M, Wenzel D, Dittmer MP. Reliability and validity of measurements on digital study models and plaster models. Eur J Orthod 2015;DOI: 10.1093/ejo/cjv001

Sander HC, Sander C, Schweska-Polly R. Das Friktionsverhalten von Brackets zweier vollständig individueller linguale Systeme im Vergleich. Inf Orthod Kieferorthop 2015;47(3):187-191

Schorn-Borgmann S, Lippold C, Wiechmann D, Stamm T. The effect of e-learning on the quality of orthodontic appliances. Adv Med Educ Pract 2015;6:545-552

Wiechmann D, Klang E, Helms HJ, Knösel M. Lingual appliances reduce the incidence of white spot lesions during orthodontic multibracket treatment. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2015;148(3):414-422

Wiechmann D, Vu J, Schweska-Polly R, Helms HJ, Knösel M. Clinical complications during treatment with a modified Herbst appliance in combination with a lingual appliance. Head Face Med 2015;11:31

### Abstracts

2015 wurden 5 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Bennewitz, Andreas (Dr. med. dent.): Die Vertikalentwicklung retinierter und verlagerter Zähne der 2. Dentition nach Zystostomie und -ektomie.

Vu, Hoang Viet-Ha Julius (Dr. med. dent.): Effekte bei der Behandlung der Klasse II2 mit einer vollständig individuellen lingualen Apparatur in Kombination mit einer Herbst-Apparatur.

### Master

Akopyan, Yanina (M.Sc. Lingual Orthodontics): The effect of laboratory transfer-hole technology on finishing stages of treatment with a completely customized lingual appliance.

Ilse, Anika (M.Sc. Lingual Orthodontics): Vergleich zwischen labialen und lingualen Multibracket-Apparaturen.

Jilek, Theresa (M.Sc. Lingual Orthodontics): Skeletal and dental changes of Herbst treatment in combination with a completely customized lingual appliance in Class II division 1 malocclusions.

Łoza-Sołtyk, Katarzyna (M.Sc. Lingual Orthodontics): Relevance of Bolton index analysis and Setup for precision of treatment outcome with a completely customized lingual appliance.

Pauls, Alexander (M.Sc. Lingual Orthodontics): Therapeutic accuracy of the completely customized lingual appliance WIN.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schweska-Polly, Rainer (Prof. Dr. med. dent.) - Klinik für Kieferorthopädie: Editorial Board Mitglied beim „Journal of Orofacial Orthopedics“; Editorial Board Mitglied bei der Fachzeitschrift „Kieferorthopädie“.

Wiechmann, Dirk (Prof. Dr. med. dent.): 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 1994; Articulator for cast surgery and method of use. United States Patent 5,281,135, Washington 1994.

## Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Dr. Nils-Claudius Gellrich

Tel.: 0511/532-4747 • E-Mail: [gellrich.nils-claudius@mh-hannover.de](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 der Wiederherstellung funktioneller Aspekte dienen, sondern muss im Besonderen auch ein ästhetisch ansprechendes Ergebnis erzielen und vor allem aber auch Aspekte der Lebensqualität berücksichtigen. 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 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, des BMBF, der Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese (AO) und verschiedener Vereine und Stiftungen gefördert.

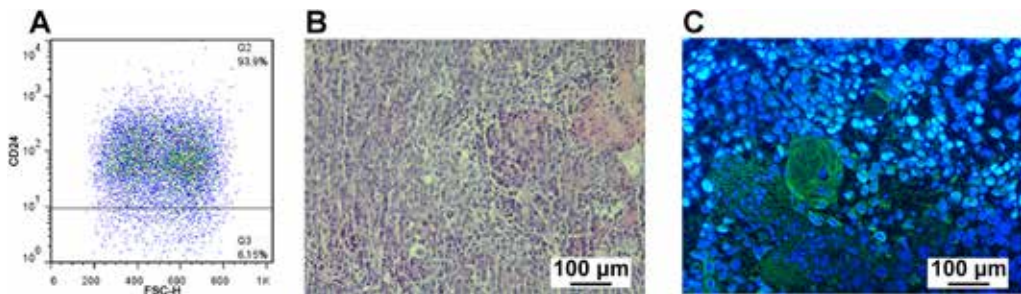
## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Untersuchungen zur Bedeutung von Tumorstammzellen und Tumorangiogenese in Malignomen der Kopf-Hals-Region sowie klinische Betrachtung der Belastung und der Lebensqualität von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren

Ein wichtiger Aspekt der klinischen Tätigkeit der Abteilung ist die chirurgische Behandlung von Malignomen im Bereich des Gesichtsschädels. Für eine erfolgreiche chirurgische Resektion und die anschließende weitere Behandlung ist die Erfassung und Beurteilung von prognostischen Markern, deren Vorhandensein Einfluss auf das therapeutische Vorgehen hat, von besonderer Bedeutung.

Aktuell wird das Modell der Tumorstammzelle als Theorie zur Entstehung, Progression und Metastasierung von Tumoren diskutiert. Unter diesem Begriff werden diejenigen Zellen eines Tumors zusammengefasst, die stammzellähnliche Eigenschaften aufweisen und den ursprünglichen Tumor durch Transplantation in einen Empfängerorganismus übertragen können. Diese Fähigkeit wird als Tumorigenität (Tumorinduktion *in vivo*) bezeichnet und ist neben der Expression von Stammzell-assoziierten Oberflächenantigenen, anhand derer sich diese Tumorzellsubpopulation von den nicht tumorigenen Zellen eines Tumors unterscheiden lassen, definierend.

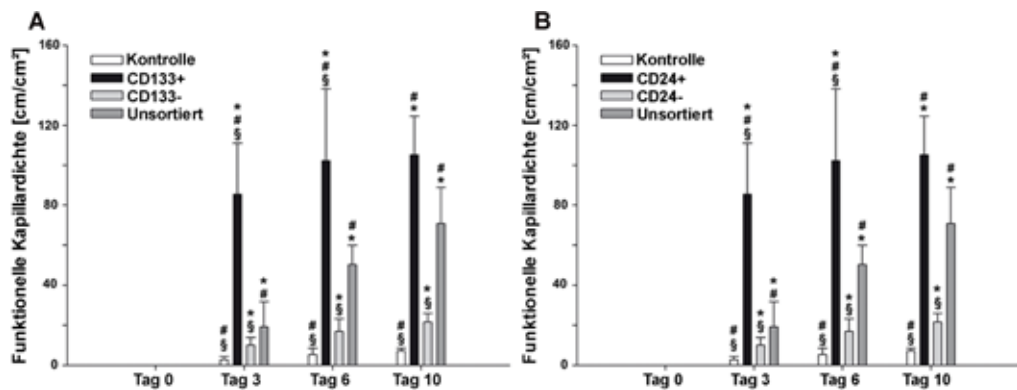
Die Tumorbank der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie umfasst derzeit ca. 50 unterschiedliche Kopf-Hals-Malignome (Plattenepithelkarzinome, Melanome und Lymphknotenmetastasen), aus denen Zellkulturen isoliert und Paraffinschnitte gewonnen werden konnten. Aus diesem Bestand wurden 5 klinikeigene, tumorigene Zell-Linien etabliert, die potentielle Tumorstammzellen enthalten, welche sich anhand der Oberflächenmarker CD44, CD133, CD24, ABCG2 und CD326 (EpCAM) isolieren lassen (siehe Abbildung 1).



**Abb. 1:** A) Charakterisierung einer Tumorzelllinie (Kopf-Hals-Malignom) mittels Durchflusszytometrie, Quantifizierung des Anteils CD24-positiver Zellen in der Kultur. B) Nach subkutane Injektion in die Inguinalfalte der Maus wird durch die Tumorzelllinie ein schnell wachsender Tumor induziert, HE-Färbung. C) Nachweis von CD24 (grüne Fluoreszenz) im in der Maus gewachsenen Tumor mittels Immunfluoreszenz, Zellkerne wurden mit DAPI angefärbt (blaue Fluoreszenz).

Über die Mechanismen der Induktion und Beeinflussung der Tumorangiogenese durch Tumorstammzellen ist bisher nur wenig bekannt. Gerade aber die tumorinduzierte Neovaskularisation und Angiogenese stellen für Entwicklung, Wachstum, Invasivität und Metastasierung solider Tumore essentielle Prozesse dar. In welchem Maße die einzelnen Tumorzellfraktionen eines malignen Tumors in Abhängigkeit ihres Phänotyps zur Induktion der Angiogenese beitragen, wurde anhand eines *in vivo* Modells für Kopf-Hals-Malignome in diesem Projekt erarbeitet. Das übergeordnete Ziel des Versuchsvorhabens war die direkte *in vivo* Charakterisierung der Tumorangiogenese durch Tumorstammzellen aus Kopf-Hals-Karzinomen in der Rückenhautkammer der Maus. Initial wurden aus intraoperativ gewonnenen Tumorbiospien Zellkulturen angelegt und diese mittels Durchflusszytometrie und Untersuchungen zur Klonogenität und Tumorigenität (*in vivo* Tumorinduktion in der Maus, siehe Abbildung 1) auf die Expression und Ausprägung von Markern für potentielle Tumorstammzellen untersucht. Zum Nachweis des angiogenen Potentials von Tumorstammzellen, wurden einzelne Zellfraktionen mittels Aufreinigung durch paramagnetische Beads isoliert und im *in vivo* Modell der Rückenhautkammer

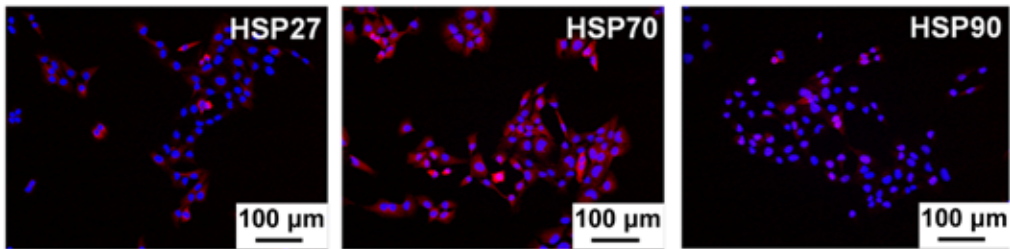
im Hinblick auf die Induktion der Tumorangiogenese untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Zellen, die für die Expression des Markers CD133 positiv sind, eine deutliche Erhöhung der Angiogenese hervorrufen (Abbildung 2A).



**Abb. 2:** A) Funktionelle Kapillardichte (FKD) von neugebildeten Mikrogefäßen in Gelatineschwämmchen mit Matrigel® alleine (weiße Balken) und mit unterschiedlichen Tumorzellen besiedelt. CD133+ D10 Zellen (schwarze Balken), CD133- D10 Zellen (hellgraue Balken) und unsortierten D10 Zellen (dunkelgraue Balken). Mean  $\pm$  SEM. \*  $p < 0.05$  vs. Kontrolle; #  $p < 0.05$  vs. CD133- D10 Zellen; §  $p < 0.05$  vs. unsortierte D10 Zellen. B) Funktionelle Kapillardichte (FKD) von neugebildeten Mikrogefäßen in Gelatineschwämmchen mit Matrigel® alleine (weiße Balken) und mit unterschiedlichen Tumorzellen besiedelt. CD24+ Tumorzellen (schwarze Balken), CD24- Tumorzellen (hellgraue Balken) und unsortierten Tumorzellen (dunkelgraue Balken). Mean  $\pm$  SEM. \*  $p < 0.05$  vs. Kontrolle; #  $p < 0.05$  vs. CD24- Zellen; §  $p < 0.05$  vs. unsortierte Tumorzellen.

Besonders deutlich wird dieser Effekt im Vergleich zur markernegativen Zellpopulation. Aber auch im Vergleich zu der unsortierten Zellpopulation zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Angiogenese. Die Ergebnisse für den Marker CD24 (Abbildung 2B) weisen in eine vergleichbare Richtung: Die Neubildung von Kapillaren ist nach der Implantation von CD24-positiven Tumorzellen signifikant höher als die Angiogenese, die durch unsortierte oder markernegative Zellen ausgelöst wird. Im Vergleich der unterschiedlichen Versuchsreihen fällt auf, dass der Unterschied zwischen den Gruppen mit markerpositiven und unsortierten Zellen zwar bei beiden Versuchsreihen signifikant ist, aber bei den CD24 Zellen geringer ausfällt als bei den CD133 Zellen.

Neben den in vivo Untersuchungen zum Einfluss der Tumorstammzellen wurde auch im Rahmen von in vitro Untersuchungen Hitzeschockproteine als mögliche prognostische Marker untersucht. Hitzeschockproteine (HSP) stellen eine hoch konservierte Gruppe von Proteinen dar; ihren Namen verdanken sie der Tatsache, dass sie bei unphysiologisch hohen Temperaturen in erhöhtem Maße synthetisiert werden. Mittels eines nicht letalen thermischen Schocks (42°C) kann eine Präkonditionierung von Zellen erfolgen, die diese in die Lage versetzt, einen zweiten, für unkontingierten Zellen letalen Schock, unbeschadet zu überstehen. Derzeit gibt es verschiedene Untersuchungen, die sich mit Hitzeschockproteinen als prognostische Faktoren befassen. Beim oralen Plattenepithelkarzinom wurde beschrieben, dass Tumore mit aggressiverem Wachstumsmuster und geringerer Differenzierung auch eine reduzierte Expression von HSP27 aufwiesen. Nach wie vor gibt es keine umfassende Studie zur Expression von HSP27, HSP70 und HSP90 und dem tatsächlichen klinischen Verlauf. Um hier zu einem besseren Verständnis beizutragen, wurden im Rahmen dieser in vitro Untersuchungen die Expression von HSP27, HSP70 und HSP90 unter physiologischen Konditionen und unter subletalem Stress ausgewertet, als Modell wurden verschiedenen Melanom-Zelllinien verwendet. Der subletale Stress wurde zum einen durch Hitzeschockbehandlung und zum anderen durch Hypoxie provoziert. Bei den Ergebnissen zeigte sich, dass die Hitzeschockproteine in den Melanomzellen nach Hitzeschockvorbereitung nur sehr schwach hochreguliert wurden (Abbildung 3).

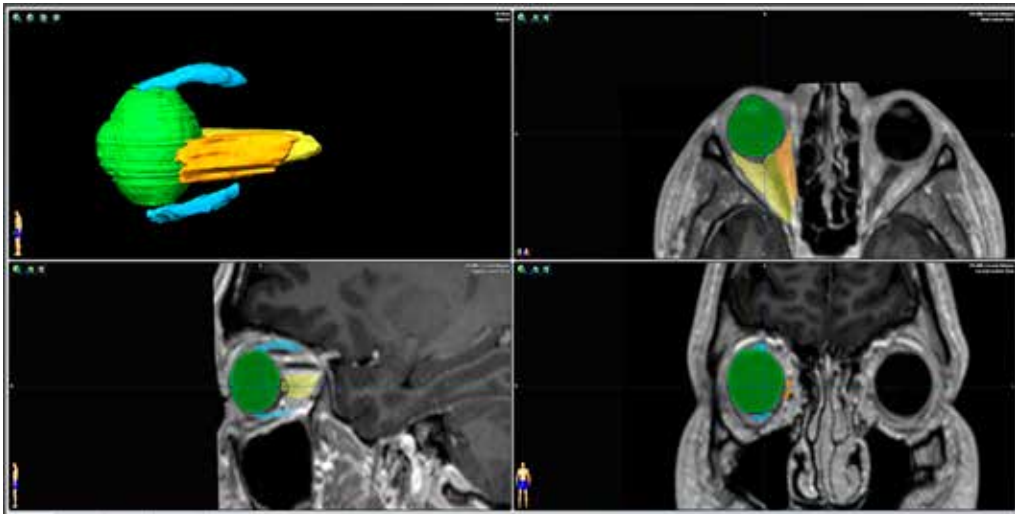


**Abb. 3:** A) Immunohistochemischer Nachweis der Hitzeschockproteine HSP27, HSP70 und HSP90 in der Zelllinie HBL. Alle untersuchten Hitzeschockproteine waren nachweisbar, HSP70 wurde deutlich stärker exprimiert als die anderen HSPs. Die Zellkerne sind mit DAPI blau angefärbt. B) Quantitative Bestimmung (ELISA) der Hitzeschockproteine HSP27, HSP70 und HSP90 in der Zelllinie D10, die Quantifizierung entspricht dem qualitativen Nachweis. Ein subletaler Hitzeschock (42°C, 1h) hat keinen Einfluss auf die Menge der untersuchten HSPs.

Bei der anschließenden Kultivierung der Melanomzellen unter Hypoxie zeigte die Anwendung von Hitzeschock keinen positiven Effekt. Normalerweise führt eine Hitzeschockvorbehandlung in der Regel bei verschiedenen Zelllinien zu einer Protektion bei nachfolgendem Stress (z.B. Hypoxie). Da sich dieser Effekt bei Melanomzellen nicht zeigt, könnte eine Hitzeschockvorbehandlung einen therapieunterstützenden Effekt haben.

Neben der Weiterentwicklung von Therapiekonzepten zur Behandlung von Malignomen im Kopf-Hals-Bereich wurden, im Sinne einer ganzheitlichen Betrachtung der Erkrankung, auch verschiedene Untersuchungen zur Lebensqualität und Belastung von Tumorpatienten durchgeführt. In einer Studie wurde der Zusammenhang von verschiedenen Personenvariablen, wie Religiosität, Kontrollüberzeugungen und Persönlichkeit sowie situativen Variablen mit der Lebensqualität und Symptombelastung bei Tumorpatienten untersucht. Es galt zu untersuchen, welche Faktoren einen positiven Effekt auf die Symptombelastung und die Lebensqualität der Patienten haben. Anliegen der Studie war es, einen Beitrag zum besseren Verständnis der Krankheitsverarbeitung von Tumorpatienten zu liefern, indem nicht nur wesentliche Umweltfaktoren, sondern auch Persönlichkeitsfaktoren unter funktionalen Gesichtspunkten in die Analyse einbezogen werden, sodass ein integratives Modell der Krankheitsverarbeitung entwickelt werden kann, welches die Mechanismen von Copingstilen und persönlichen Lebensumständen aufdeckt. Hierbei steht die Frage im Vordergrund, bei welcher Persönlichkeit, bei welchem Krankheitsschweregrad und bei welcher persönlichen Situation welcher Coping-Stil funktional und welcher dysfunktional ist. Zudem wurden Patienten mit Plattenepithelkarzinom hinsichtlich ihrer Krankheitsverarbeitung, sowie den Einflussfaktoren auf diese, untersucht und mit einer Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten mit einer Mundschleimhautveränderung verglichen. Ziel der Studie war es, den Einfluss verschiedener Faktoren, wie beispielsweise den Kontrollüberzeugungen, der sozialen Unterstützung oder der Religiosität, auf die Krankheitsverarbeitungsprozesse der Patienten zu untersuchen.

Im Bereich der rekonstruktiven Gesichtschirurgie wurde mit der Entwicklung eines neuartigen Trainingsmodells begonnen, um Operateure in der Ausbildung an die komplexen Herausforderungen der Orbita-Rekonstruktion heranzuführen. Dieses Trainingsmodell soll sowohl die knöcherne Struktur der Orbita und die klinisch relevanten Weichteile, als auch eine Navigationseinheit vorweisen. Dazu wurden in diesem Forschungsvorhaben 100 intakte Orbitae verschiedener Patienten (CT - Datensätze) mit Brainlab CMF® segmentiert (Abbildung 4), anschließend in ihrer Tiefe (Schwerpunkt Tränenkanal <-> Schwerpunkt Durchgang des Nervus opticus) vermessen und in entsprechende Größenkategorien eingeteilt.



**Abb. 4:** Ableitung der Weichgewebsanteile für das Orbita-Trainingsmodell aus einem MRT-Datensatz, Segmentierung der Weichteile in Brainlab CMF®.

Nachdem ein geeigneter Algorithmus in der Software Geomagic Studio® gefunden wurde, ist ein Mittelwertmodell aus diesen 100 Orbitae generiert worden. Dieser Algorithmus beinhaltet unter anderem einen „Iterative Closest Point“ Algorithmus zur Registrierung der einzelnen Orbitae zueinander. Die Nachbearbeitung wird in Geomagic FreeForm® durchgeführt, um die raue Oberfläche der Orbita, welche durch den Algorithmus entstanden ist, zu glätten. Dieser Schritt ist notwendig, um möglichst physiologische Eigenschaften zu erhalten und dem Trainingsmodell eine gute klinische Glaubhaftigkeit zu verleihen. Weiterhin werden aus einem MRT - Datensatz die Weichteile segmentiert und ebenfalls nachbearbeitet (Abbildung 4). Anschließend werden die knöchernen Struktur und die Weichgewebsteile zusammengefügt und für das Trainingsmodell weiterbearbeitet.

■ Projektleitung: Zimmerer, Rüdiger (Dr. med.); Rana, Majeed (PD Dr. med, Dr. med. dent.); Tavassol, Frank (PD Dr. med., Dr. med. dent.); Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: BMBF, BMWi, Niedersächsische Krebsgesellschaft e. V., HiLF

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### 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 (PD Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Kirstenmacher, Detlef, PTZ-Prototypenzentrum GmbH; Textor, Lutz, Julius Boos jr GmbH&Co.KG; Scholz, Burkhard, EC Europ Coating GmbH; Hanus, Sibylle, Textilforschungsinstitut Thüringen-Vogtland e.V.; Grunert, Ronny (Dr. rer.nat.), Fraunhofer Institut für Werkzeugmaschinen und Umformtechnik Medizintechnik; 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)-Mutationsuntersuchungen 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. med. vet.), Klinik für Kleintiere, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Haferkamp, Heinz (Prof. Dr.-Ing. Dr.-Ing. E.h. mult. Dr. med. h. c.); 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.), Klinik für Plastische-, Ästhetische-, Hand- & Wiederherstellungschirurgie; Wilhelmi, Mathias (Prof. Dr. med.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie; Förderung: Land Niedersachsen, Ministerium für Wissenschaft und Kultur, VolkswagenStiftung (ZN2860)

**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.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

**Development of a 3-D software for an All-in-One-Planning-Solution of orthognathic surgical procedures**

■ Projektleitung: Rana, Majeed (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: AOCMF Research Fund, AO Foundation, Schweiz (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) Grant-Nr.:C-12-21R

**A prospective multicenter study to compare the accuracy of posttraumatic orbital reconstruction of the medial orbital wall and/or the orbital floor with preoperatively preformed versus non-preformed orbital plates (Orbita 3)**

■ Projektleitung: Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: AO CID, AO Documentation & Publishing Foundation, Schweiz Grant- Nr.: Orbita 3

**Analgetische und antiödematöse Behandlung mit Bromelain zur perioperativen Schmerz- und Schwellungsprophylaxe bei Weisheitszahnosteotomien**

■ Projektleitung: Bormann, Kai-Hendrik (Prof. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft: Ursapharm GmbH, Saarbrücken

**TANGO - Entwicklung eines neuartigen Trainingsmodelles zur Reposition und Rekonstruktion der Orbita und des zugehörigen technischen Produktionsverfahrens**

■ Projektleitung: Rana, Majeed (PD Dr. med. Dr. med. dent.), Gellrich, Nils-Claudius (Prof. Dr. med. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Phacon; Förderung: BMWi - KF3398301 AK4

**Forscherguppe „Gradierte Implantate“, TP8 „In vivo-Einsatz“**

■ Projektleitung: Kampmann, Andreas (Dr. rer. nat.), Wellmann, Mathias (PD Dr. med.), Klinik für Orthopädie im Annastift und Labor für Biomechanik und Biomaterialien; Kooperationspartner: Behrens, Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Anorganische Chemie; Bunjes, Heike (Prof. Dr. rer. nat.), Technische Universität Braunschweig, Institut für Pharmazeutische Technologie; Glasmacher, Birgit (Prof. in Dr.-Ing.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Mehrphasenprozesse; Hoffmann, Andrea (PD Dr. rer. nat.), Klinik für Orthopädie, Menzel, Henning (Prof. Dr. rer. nat.), Technische Universität Braunschweig, Institut für Technische Chemie; Rinas, Ursula (Prof. in Dr. rer. nat.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Technische Chemie; Scheper, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz Universität Hannover, Institut für Technische Chemie; Weyand, Birgit (Dr. med.), Klinik für Plastische-, Ästhetische-, Hand- & Wiederherstellungschirurgie; Förderung: DFG - FOR2180-KA 4236/1-1

**Originalpublikationen**

Akbas A, Tiede C, Lemound J, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H, Hussein K. Post-transplant lymphoproliferative disorders with naso- and oropharyngeal manifestation. *Transpl Int* 2015;28(11):1299-1307

Bittermann G, Ermer M, Voss P, Duttenhoefer F, Zimmerer R, Schmelzeisen R, Metzger MC. Comparison of virtual and titanium clip marking of tumour resection margins for improved radiation planning in head and neck cancer surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(12):1468-1473

Bittermann G, Thönissen P, Poxleitner P, Zimmerer R, Vach K, Metzger MC. Microvascular transplants in head and neck reconstruction: 3D evaluation of volume loss. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(8):1319-1324

Bittermann G, Voss P, Duttenhoefer F, Zimmerer R, Vach K, Metzger MC. The validity of surgical clips as radiographic markers for the tumour resection cavity in head and neck cancer treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(6):758-762

Boeckx P, Essig H, Kokemuller H, Tavassol F, Gellrich NC, Swennen GR. Presentation and Evaluation of a Modified Wax-Bite Dental Splint for Surgical Navigation in Craniomaxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(11):2189-2195

Gahlert M, Kniha H, Weingart D, Schild S, Gellrich NC, Bormann KH. A prospective clinical study to evaluate the performance of zirconium dioxide dental implants in single-tooth gaps. *Clin Oral Implants Res* 2015;DOI: 10.1111/clr.12598

Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, Krüskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients* 2015;7(4):2145-2160

Jagodzinski M, Kokemüller H, Jehn P, Vogt P, Gellrich NC, Krettek C. Präfabrikation von Knochentransplantaten. *Chirurg* 2015;86(3):259-262

Matena J, Petersen S, Gieseke M, Kampmann A, Teske M, Beyerbach M, Murua Escobar H, Haferkamp H, Gellrich NC, Nolte I. SLM produced porous titanium implant improvements for enhanced vascularization and osteoblast seeding. *Int J Mol Sci* 2015;16(4):7478-7492

Matena J, Petersen S, Gieseke M, Teske M, Beyerbach M, Kampmann A, Murua Escobar H, Gellrich NC, Haferkamp H, Nolte I. Comparison of Selective Laser Melted Titanium and Magnesium Implants Coated with PCL. *Int J Mol Sci* 2015;16(6):13287-13301

Rana M, Chui CH, Wagner M, Zimmerer R, Rana M, Gellrich NC. Increasing the accuracy of orbital reconstruction with selective laser-melted patient-specific implants combined with intraoperative navigation. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73(6):1113-1118

Rana M, Kanatas A, Herzberg PY, Gellrich NC, Rana M. Relevance of psychosocial factors to quality of life in oral cancer and oral lichen planus: a prospective comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53(7):621-626

Rana M, Kanatas A, Herzberg PY, Khoschdel M, Kokemueller H, Gellrich NC, Rana M. Prospective study of the influence of psychological and medical factors on quality of life and severity of symptoms among patients with oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53(4):364-370

Roland L, Grau M, Matena J, Teske M, Gieseke M, Kampmann A, Beyerbach M, Murua Escobar H, Haferkamp H, Gellrich NC, Nolte I. Poly-epsilon-caprolactone Coated and Functionalized Porous Titanium and Magnesium Implants for Enhancing Angiogenesis in Critically Sized Bone Defects. *Int J Mol Sci* 2015;17(1):DOI: 10.3390/ijms17010001

Sakkas A, Schramm A, Karsten W, Gellrich NC, Wilde F. A clinical study of the outcomes and complications associated with zygomatic buttress block bone graft for limited preimplant augmentation procedures. *J Craniomaxillofac Surg* 2016;44(3):249-256

Schumann P, Lindhorst D, Kampmann A, Gellrich NC, Krone-Wolf S, Meyer-Lindenberg A, von See C, Gander T, Lanzer M, Rücker M, Essig H. Decelerated vascularization in tissue-engineered constructs in association with diabetes mellitus in vivo. *J Diabetes Complications* 2015;29(7):855-864

Spalthoff S, Bredt M, Gellrich NC, Jehn P. A Rare Pathology: Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma of the Maxilla. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(1):219.e1-219.e10

Spalthoff S, Jehn P, Zimmerer R, Möllmann U, Gellrich NC, Kokemueller H. Heterotopic bone formation in the musculus latissimus dorsi of sheep using beta-tricalcium phosphate scaffolds: evaluation of an extended prefabrication time on bone formation and matrix degeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(6):791-797

Wagner ME, Gellrich NC, Friese KI, Becker M, Wolter FE, Lichtenstein JT, Stoetzer M, Rana M, Essig H. Model-based segmentation in orbital volume measurement with cone beam computed tomography and evaluation against current concepts. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2016;11(1):1-9

Wagner ME, Lichtenstein JT, Winkelmann M, Shin HO, Gellrich NC, Essig H. Development and first clinical application of automated virtual reconstruction of unilateral midface defects. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(8):1340-1347

Zimmerer R, Jehn P, Spalthoff S, Kokemueller H, Gellrich NC. Präfabrikation vaskularisierter Gesichtsknochen. *Chirurg* 2015;86(3):254-258

Zimmerer RM, Matthies P, Kreher F, Kampmann A, Spalthoff S, Jehn P, Bittermann G, Gellrich NC, Tavassol F. Putative CD133+ melanoma cancer stem cells induce initial angiogenesis in vivo. *Microvasc Res* 2016;104:46-54

### Abstracts

2015 wurden 64 Abstracts publiziert.

### Habilitationen

Rana, Majeed (PD Dr. Dr.): Computerassistierte Planung und Chirurgie zur Therapieoptimierung von Tumoren des Kiefer- und Gesichtsbereiches.

### Promotionen

Buhr, Ines (Dr. med. dent.): Vollautomatisierte Erkennung biometrischer Landmarken des Gesichtes in 3D-Bildgebung.

Kirn, Marcia Katharina (Dr. med. dent.): Der keratozystisch odontogene Tumor (KZOT) eine retrospektive Auswertung des Hannoveraner Patientenguts von 1991 bis 2010.

Meyer, Sarina Kristin (Dr. med. dent.): Symmetrien und Asymmetrien des Mittelgesichtes.

Schmeltekop, Friederike (Dr. med. dent.): In vivo Vergleich der initialen Vaskularisierung von Tissue Engineering-Konstrukten bei hypertonen und gesunden Mäusen im Modell der chronischen Rückenhautkammer.

Schürmans, Jan Gerrit (Dr. med. dent.): Entwicklung einer neuen Methodik zur semiautomatisierten Rekonstruktion uni- und bilateraler Defekte des Mittelgesichts.

Stankovic, Nebojsa (Dr. med. dent.): Diagnostik und Therapie der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose des Kiefers eine retrospektive Studie.

Stübner, Matthias (Dr. med. dent.): Retrospektive Analyse einflussrelevanter Verletzungen und Erkrankungen von Soldaten der Bundeswehr in den Regionen Kopf, Gesicht und Hals.

Voß, André (Dr. med. dent.): Hitze-Schock-Vorbehandlung von Osteoblasten auf Tissue-Engineering-Konstrukten intravitale fluoreszenzmikroskopische Untersuchung zur Überlebensrate und frühen angiogenen Reaktion im Rückenhautkammermodell der Maus.

Wiedemann, Insa Kristin (Dr. med. dent.): Die Crista zygomatico-alveolaris des Menschen unter besonderer Berücksichtigung ihrer Eignung als Spenderregion bei der Gewinnung von intraoralen Knochentransplantaten.

Wieltch, Teresa (Dr. med. dent.): Auswirkungen von Zoledronat auf die Mikroperfusion des Periostes in der Calvaria von Ratten.

## 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, 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 dabei in experimentellen Untersuchungen grundlegend charakterisiert und mit Simulationsverfahren nach der Methode der finiten Elemente (FEM) 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 Vollkeramiksyste men wie z.B. Yttriumoxid-teilstabilisiertem tetragonalem polykristallinem Zirkoniumdioxid oder von nanopartikelverstärkten Kompositmaterialien (SFB 599). Im abteilungseigenen Biomaterialforschungslabor werden Untersuchungen zur Bruchfestigkeit unter Berücksichtigung eines Thermo- und Mechanocyclings, 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.

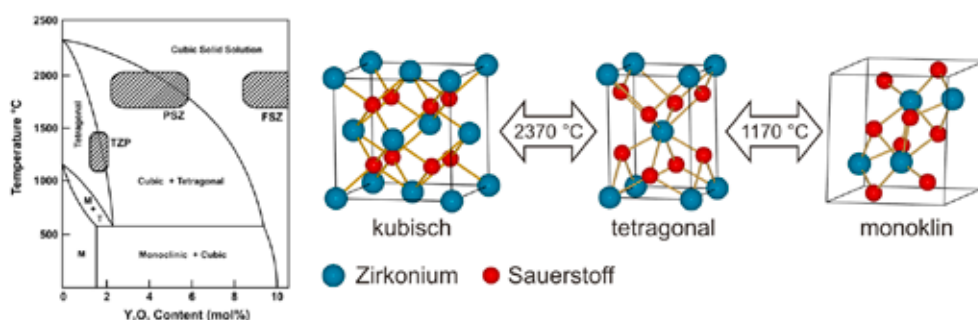
In einem weiteren Forschungsschwerpunkt werden Forschungsprojekte im Themenfeld orale und Implantat-assoziierte Infektionen bearbeitet. Ausgelöst werden diese Infektionen durch Bakterien, die an Zahn-/Implantatoberflächen adhären und sich in komplexen Biofilmgemeinschaften organisieren. Die Folge sind 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 Oberflächen 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 Multispezies-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 Sequenzierung) 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. Weiterhin werden Zusammenhänge

zwischen oralen Infektionen und systemischen Erkrankungen in experimentellen, präklinischen und klinischen Studien analysiert und regenerative Therapiestrategien erarbeitet. Die Forschungsaktivitäten der Klinik für Zahnärztliche Prothetik beinhalten nationale und internationale Kooperationen mit Universitäten, außeruniversitären Forschungseinrichtungen sowie der Industrie und werden von der DFG, dem BMBF, dem BMWi sowie im Rahmen von koordinierten Forschungsverbänden wie 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 Niedersächsischen Zentrums für Implantatforschung und Entwicklung (NIFE) darstellen.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Transparente PVD-Beschichtungen als Schutz gegen die Degradation von Zirkoniumdioxid

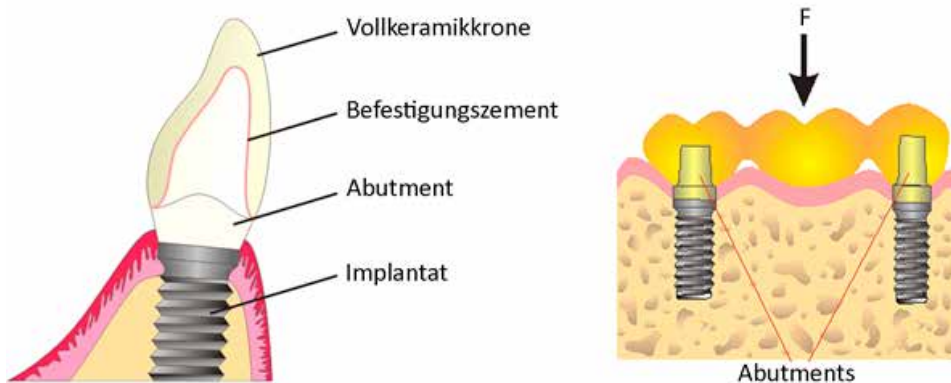


**Abb. 1:** Binäres Phasendiagramm von ZrO<sub>2</sub> und Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> im ZrO<sub>2</sub>-reichen Gebiet, Han et al. 2000 (links), Kristallstrukturen von ZrO<sub>2</sub> mit entsprechenden Umwandlungstemperaturen (rechts).

Zirkoniumdioxidkeramiken haben aufgrund ihrer hohen Festigkeit und Bruchzähigkeit sowie einer guten Biokompatibilität und Ästhetik eine große Bedeutung in der dentalen Prothetik. Die wichtigste auf Zirkoniumdioxid basierende Keramik ist die mit 3 mol % Yttriumoxid verstärkte Variante (Tetragonal Zirconia Polycrystals, 3Y-TZP). Bei dieser Keramik wird die tetragonale Phase durch Yttrium stabilisiert, so dass sie bei Raumtemperatur metastabil vorliegen kann (siehe Abbildung 1). Wenn es bei mechanischer Belastung zu Rissen in der Keramik kommt, wird in der Region des Risses eine Phasenumwandlung in die monokline Phase induziert. Diese Phase hat gegenüber der tetragonalen Phase ein erhöhtes Volumen. Das erhöhte Volumen führt zu Druckspannungen und bewirkt letztendlich eine Rissverlangsamung oder sogar Rissstoppung.

Eine wesentliche Limitierung der langfristigen mechanischen Eigenschaften stellt trotz der hohen Ausgangsfestigkeit dieser Keramiken jedoch die hydrothermal induzierte Phasenumwandlung (tetragonal → monoklin) dar, die bei alterndem Material durch eine vorzeitige Phasenumwandlung zu mechanischen Spannungen und einer Reduzierung des oben genannten rissstoppenden Effektes führt. Um die hydrothermale Phasenumwandlung zu vermeiden, sollte Kontakt mit Wasser verhindert beziehungsweise reduziert werden. Dies kann mit einer Schutzschicht realisiert werden, die als Diffusionsbarriere wirkt. Um die Ästhetik der Zirkoniumdioxidkeramik durch eine Schutzschicht nicht zu gefährden, ist es nötig die Beschichtung möglichst transparent zu gestalten.

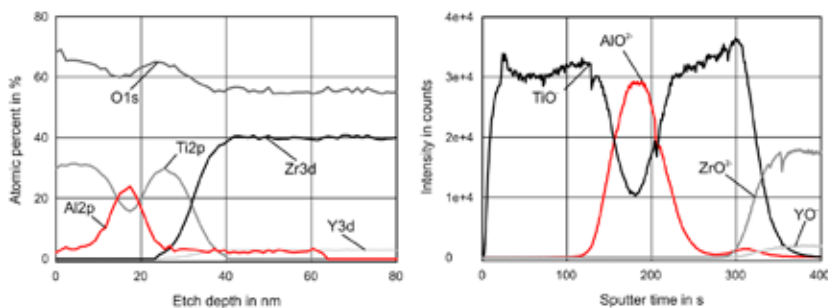
Im hier beschriebenen Projekt wurden dünne Beschichtungen von Grund auf neu entwickelt, die über ein Verfahren der physikalischen Gasphasenabscheidung (Physical Vapor Deposition, PVD) aufgebracht wurden. Diese Beschichtungen zeigen ein großes Potential für klinische relevante Anwendungsgebiete und bieten die Chance auch langfristig mechanisch exzellente Ergebnisse zu liefern. Das erfolgreich neu entwickelte Beschichtungskonzept wurde zudem zum Patent angemeldet.



**Abb. 2:** Schematischer Aufbau einer Implantatkrone (links), einwirkende Kräfte auf eine implantatgetragene Brücke (rechts).

Ein sehr wichtiges Anwendungsgebiet für Zirkoniumdioxid basierte Keramiken in der dentalen Prothetik sind Implantat-Abutments, die das Bindeglied zwischen dem Implantat und der Krone darstellen (siehe Abbildung 2). Da Implantat-Abutments hohen zyklischen mechanischen und thermischen Belastungen über einen langen Zeitraum ausgesetzt sind und häufig auch im direkten Kontakt mit Speichel stehen, sind Ansätze, die die hydrothermale Degradation aufhalten oder verlangsamen, von großer klinischer Bedeutung.

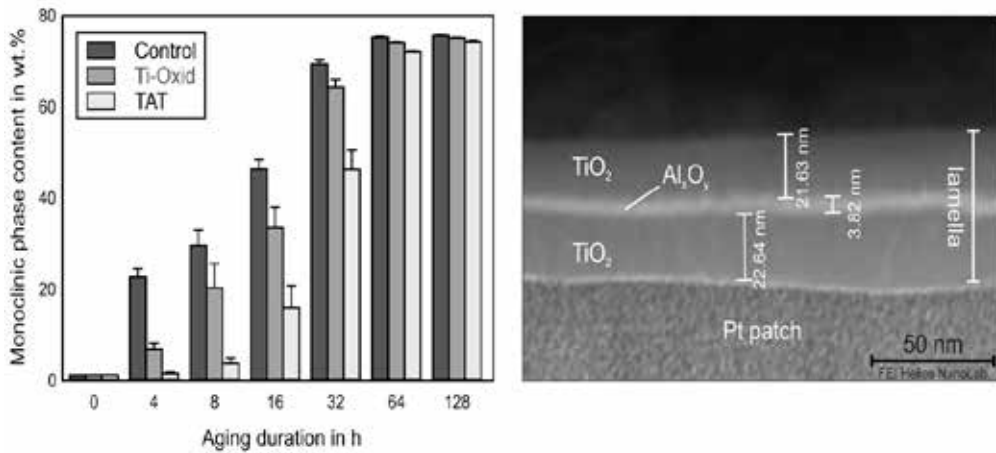
Um eine erfolgreiche Beschichtungstechnologie zu entwickeln, wurden zunächst Keramikscheiben aus Yttriumoxid-verstärktem Zirkoniumdioxid eingesetzt. Diese Scheiben wurden über mehrere Polierschritte poliert. Anschließend wurden die Proben mittels DC-Magnetronspütern beschichtet. Bei diesem Verfahren wird das Beschichtungsmaterial in einer Vakuumkammer in die Gasphase überführt und adsorbiert auf dem Substrat. Als Beschichtungsmaterialien kamen Aluminium und Titan zum Einsatz. Als Prozessgas wurde Sauerstoff verwendet. Die Prozessparameter wurden so gewählt, dass zunächst eine Titanoxidschicht aufgebracht wurde, anschließend eine Aluminiumoxidschicht und am Schluss wieder eine Titanoxidschicht (im Folgenden TAT genannt). In Abbildung 3 sind Sputterprofile zu sehen, die diesen Schichtaufbau nachweisen.



**Abb. 3:** XPS-Sputterprofile einer TAT-Beschichtung (links), TOF-SIMS-Sputterprofil einer TAT-Beschichtung (rechts).

Abbildung 4: Bildung der monoklinen Phase in Abhängigkeit der Auslagerung bei 134 °C und 3 bar in Wasserdampf (links). STEM-Aufnahme einer Wechsellagerung aus Titanoxid-Aluminiumoxid-Titanoxid in der Queransicht.

Um die hydrothermale Alterung des Materials beschleunigt im Labor ablaufen zu lassen, wurden die Proben bei 134 °C und 3 bar in Wasserdampf autoklaviert. In Abbildung 4 ist der Gehalt der monoklinen Phase in der Zirkoniumdioxidkeramik dargestellt, der auf Basis von Röntgenbeugungsexperimenten (XRD) für die unbeschichtete, die mit Titanoxid beschichtete und die TAT-Beschichtung für verschiedene Auslagerungszeiten im Autoklaven bestimmt wurde.



**Abb. 4:** Bildung der monoklinen Phase in Abhängigkeit der Auslagerung bei 134 °C und 3 bar in Wasserdampf (links). STEM-Aufnahme einer Wechsellagerung aus Titanoxid-Aluminiumoxid-Titanoxid in der Quersicht.

Anhand der Ergebnisse zeigte sich deutlich, dass die Alterung im Fall der TAT-Beschichtung deutlich langsamer abläuft als bei den unbeschichteten Proben (Kontrollgruppe) und bei den nur mit Titanoxid beschichteten Proben. Für lange Auslagerungszeiten ist in der gezeigten Darstellung kaum ein Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen zu erkennen. Dies lässt sich durch die begrenzte Eindringtiefe der Röntgenstrahlung erklären.

Um die Translation in die klinische Anwendung erfolgreich zu gestalten und so die Langzeitprognose von keramischen Implantatversorgungen zukünftig nachhaltig zu verbessern, sind die PVD-Beschichtungen in den nächsten Schritten weiter zu optimieren. Im Fokus stehen dabei die Erhöhung der Abrasionsbeständigkeit sowie eine weitere Verstärkung der Diffusionsbarriere. Neben diesen Punkten ist zudem das Verhalten der Beschichtung gegenüber humanen Zellen von entscheidender Bedeutung. Eigene In-vitro-Untersuchungen konnten hier eine sehr gute Adhäsion humaner Gingivafibroblasten auf den in diesem Projekt entwickelten PVD-Beschichtungen zeigen.

Diese Studie wurde im Rahmen des SFB 599 „Zukunftsfähige bioresorbierbare und permanente Implantate aus metallischen und keramischen Werkstoffen“ durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. Die Autoren danken der VITA Zahnfabrik, Bad Säckingen, Deutschland für die kostenlose Bereitstellung des Probenmaterials und David Donnet, FEI Company, Niederlande für seine Assistenz bei der FIB-SEM-Analyse.

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Institut für Werkstoffkunde; Förderung: DFG, SFB 599

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Entwicklung eines In-vitro-Screening-Systems zur Analyse der Biokompatibilität von Implantat-Materialien

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Schaeske, Jörn (M.Sc.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Laserzentrum Hannover; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Biokompatibilität / Zell-Testsysteme

### In-vivo-Analyse implantatassoziierter Infektionen und Immunreaktionen am Periimplantitismodell der Ratte

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Bettenhausen, Eva (M.Sc.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover,

Neurochirurgie MHH; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

### **Analyse der Interaktionen von humanen Zellen und bakteriellen Biofilmen im Implantat-Gewebe-Bakterien-Biofilm**

■ 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 In-vitro-Analyse innovativer polykatonischer Copolymerbeschichtungen**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Industrieförderung Brasseler/Komet; Förderung: Institut für Technische Chemie, Technische Universität Braunschweig

### **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.), Bettenhausen, Eva (M.Sc.), 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 dentaler Stammzellen auf innovativen Scaffoldmaterialien**

■ Projektleitung: Steindorff, Marina (Dr. rer. nat.), Gellermann, Eva (Dr. rer. nat.), Lehl, Helena, Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Dillschneider, Philipp (PhD), 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

### **Untersuchung des Einflusses chronischer Mundinfektionen auf Seneszenz und vaskuläre Degeneration im Mausmodell**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Bettenhausen, Eva (M.Sc.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), von Maltzahn, Nadine (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr. med. PhD), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: DFG-Einzelantrag-Nr. STI 184/5-1

### **Induktion von Seneszenz in humanen Gingivaepithelzellen durch Stimulation mit oralen Pathogenen in vitro**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eberhard, Jörg (Prof. Dr. med. dent.), Bettenhausen, Eva (M.Sc.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), von Maltzahn, Nadine (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr. med. PhD), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: DFG-Einzelantrag-Nr. STI 184/5-1

### **Sensor-Aktor-Systeme zur Bekämpfung oraler periimplantärer Infektionen**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Brickwedde, Carina (M.Sc.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Helmholtzzentrum für Infektionsforschung Braunschweig, Technische Universität Braunschweig; Förderung: DFG-Einzelantrag-Nr. STI 184/6-1



**Calciumhaltige Implantatoberfläche mit antibakteriellen, antiinflammatorischen Wirkstoffdepots zur Vermeidung periprothetischer Infektionen**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Subh, Leana (M.Sc.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Leibniz Universität Hannover, Forschungszentrum Borstel, Merete Medical GmbH; Förderung: Verbundförderung ZIM (KF3382401CS4)

**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 (Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, Volkswagenstiftung)

**Entwicklung und systematische Analyse neuartiger Implantatoberflächen hinsichtlich ihrer Wirkung auf die 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 (Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, Volkswagenstiftung)

**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 (Multifunktionale Aktive und Reaktive Interfaces und Oberflächen)-Graduiertenprogramm A2

**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 (Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, Volkswagenstiftung)

**In-vitro-Untersuchung zum Einfluss eines neuen universellen Primersystems auf die Verbundfestigkeit zwischen Zirkoniumdioxidkeramik oder Lithiumdisilikatkeramik und verschiedenen Befestigungskompositen**

■ Projektleitung: Eisenburger, Michael (Prof. 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 (Prof. Dr. med. dent. PhD), Pott, Philipp-Cornelius (Dr. med. dent.), Rzasa Agnieszka, Stiesch, Meike (Prof. 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 (Prof. Dr. med. dent., PhD), Pott, Philipp-Cornelius (Dr. med. dent.); Förderung: Voco GmbH

### **Graduiertenprogramm zur Nachwuchsförderung**

■ 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: BIOFABRICATION - Modul GRAD (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, Cortiss Stiftung

### **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

### **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

### **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

### **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; Förderung: BIOFABRICATION-Modul Implantatassoziierte Infektionen

### **Biologische Interaktionen von Gold-Silber-Nanokolloiden**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Winkel, Andreas (Dr. rer. nat.), Grade, Sebastian (Dr. ); Kooperationspartner: Stephan Barcikowski (Prof. Dr.-Ing.), Universität Duisburg-Essen; Förderung: BIOFABRICATION - Modul Biokompatibilität

### **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

### **Untersuchung der Haftverbundmechanismen zwischen Gerüst- und Verblendmaterial vollkeramischer Zahnrestorationen**

■ Projektleitung: Greuling, Andreas (Dr. rer. nat.), Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Breidenstein, Bernd (Dr. rer. nat. habil.) Institut für Werkstoffkunde Hannover (IWF); Förderung: DFG-STI 184/11-1

### **Die Evaluation der Biofilm-inhibierenden Eigenschaften einer Cupral-Lösung auf Mono-Spezies Biofilme im dynamischen Strömungssystem**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Humanchemie GmbH; Förderung: Investitions- u. Förderbank Niedersachsen - NBank

### **Surface functionalization to prevent and treat LVAD related infections**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Stumpp, Nico (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Thoratec Corporation, Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie der MHH, Laser Zentrum Hannover, BioMedimplant; Förderung: Thoratec Corporation

### **Single dental implant retained mandibular complete dentures-influence of the loading protocol**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Freifrau von Maltzahn, Nadine (Dr. med. dent.), Ismail, Fadi (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: Kern, Matthias (Prof. Dr. med. dent.) UKSH-Kiel; Förderung: DFG-KE 477/8-1

### **Epidemiologische Studien zum Vorliegen der kraniomandibulären Dysfunktion in der Bevölkerung**

■ Projektleitung: Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.), Eisenburger, Michael (Prof. 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 kraniomandibulären 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

### **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

### **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.); Kooperationspartner: Projekt im IFB Tx (BMBF)

### **Originalpublikationen**

Aarabi G, Eberhard J, Reissmann DR, Heydecke G, Seedorf U. Interaction between periodontal disease and atherosclerotic vascular disease-Fact or fiction? *Atherosclerosis* 2015;241(2):555-560

Akbas A, Tiede C, Lemound J, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H, Hussein K. Post-transplant lymphoproliferative disorders with naso- and oropharyngeal manifestation. *Transpl Int* 2015;28(11):1299-1307

Dittmer MP, Fuchslocher-Helleman CA, Grade S, Heuer W, Stiesch M, Schweska-Polly R, Demling AP. Comparative three-dimensional analysis of initial biofilm formation on three orthodontic bracket materials. *Head Face Med* 2015;11:10

Dommisch H, Staufenberg I, Schulze K, Stiesch M, Winkel A, Fimmers R, Dommisch J, Jepsen S, Miosge N, Adam K, Eberhard J. Expression of antimicrobial peptides and interleukin-8 during early stages of inflammation: An experimental gingivitis study. *J Periodontol Res* 2015;50(6):836-845

Eberhard J, Jepsen S, Jervoe-Storm PM, Needleman I, Worthington HV. Full-mouth treatment modalities (within 24 hours) for chronic periodontitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:D01:10.1002/14651858.CD004622.pub3

Ismail F, Eisenburger M, Lange K, Schneller T, Schwabe L, Stempel J, Stiesch M. Identification of psychological comorbidity in TMD-patients. *Cranio* 2015;DOI: 10.1179/2151090315Y.0000000008

Jakobi ML, Stumpp SN, Stiesch M, Eberhard J, Heuer W. The Peri-Implant and Periodontal Microbiota in Patients with and without Clinical Signs of Inflammation. *Dentistry Journal* 2015;3(2):24

Kohorst P, v Maltzahn N, Offer A. Implantatverankerung von Totalprothesen - wie wenig geht? *ZM* 2015;105(24):29-34

Pott PC, Ulmer F, Eisenburger M, Stiesch M. Strategien zur Korrektur der okklusalen Lagebeziehungen bei der Versorgung vollbezahnter Patienten. *ZWR* 2015;124(6):286-290

Pott PC, Hoffmann JP, Stiesch M, Eisenburger M. Rauigkeit von Zirkoniumdioxid- und Glaskeramik nach Politur mit diamantveretzten Silikonpolierern. *ZWR* 2015;124(1):14-17

Pott PC, Stiesch M, Eisenburger M. Influence of 10-MDP Adhesive System on Shear Bond Strength of Zirconia-Composite Interfaces. *JDMT* 2015;4(3):117-126

Reuschl RP, Heuer W, Stiesch M, Wenzel D, Dittmer MP. Reliability and validity of measurements on digital study models and plaster models. *Eur J Orthod* 2015;DOI: 10.1093/ejo/cjv001

Sambale F, Lavrentieva A, Stahl F, Blume C, Stiesch M, Kasper C, Bahnemann D, Scheper T. Three dimensional spheroid cell culture for nanoparticle safety testing. *J Biotechnol* 2015;205:120-129

Stumpp N, Premnath P, Schmidt T, Ammermann J, Dräger G, Reck M, Jansen R, Stiesch M, Wagner-Döbler I, Kirschning A. Synthesis of new carolacton derivatives and their activity against biofilms of oral bacteria. *Org Biomol Chem* 2015;13(20):5765-5774

von Maltzahn NF, Holstermann J, Kohorst P. Retention Forces between Titanium and Zirconia Components of Two-Part Implant Abutments with Different Techniques of Surface Modification. *Clin Implant Dent Relat Res* 2015;DOI: 10.1111/cid.12352

Winkel A, Dempwolf W, Gellermann E, Slusznik M, Grade S, Heuer W, Eisenburger M, Menzel H, Stiesch M. Introducing a semi-coated model to investigate antibacterial effects of biocompatible polymers on titanium surfaces. *Int J Mol Sci* 2015;16(2):4327-4342

### Übersichtsarbeiten

Pott PC. Was ist eigentlich ästhetisch? Strategien zur ästhetischen Analyse bei der Planung von Zahnersatz. (Interdisziplinäres Symposium der Zahnmedizin, 28. November 2015, Göttingen)

### Abstracts

2015 wurden 27 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Buhr, Hendrik Robert (Dr. med. dent.): In-vitro-Untersuchung zum Randschlussverhalten viergliedriger Seitenzahnbrücken aus Zirkoniumdioxid in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren.

Grade, Sebastian (Dr. rer. nat.): Die antibakterielle Aktivität und Zytotoxizität von Silber-Gold-Kolloiden in vitro.

Jakobi, Meike Luise (Dr. med. dent.): Periimplantäre und parodontale Mikrobiota bei Patienten mit und ohne klinische Anzeichen von Entzündungen.

Schaumann, Simone (Dr. med. dent.): Pyrosequencing of supra- and subgingival biofilms from inflamed peri-implant and periodontal sites.

Scheffel, Stephanie Patricia Claudia (Dr. med. dent.): Einfluss von Material und Herstellungsverfahren auf die Belastbarkeit von Brücken aus Zirkoniumdioxidkeramik im Vergleich zu Metallkeramik.

Wulferding, Rieke Dorothea (Dr. med. dent.): Therapeutische und Ökonomische Aspekte bei der Behandlung von gesetzlich versicherten Patienten mit kranioamandibulären Dysfunktionen.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Stiesch, Meike (Prof. Dr. med. dent.): Vizepräsident der DGPro (Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien), Sprecherin des Forschungsverbundes BIOFABRICATION for NIFE, Vorstandsmitglied NIFE (Niedersächsisches Zentrum für Biomedizintechnik, Implantatforschung und Entwicklung), Leiter 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 Fachkollegiums Medizin der DFG, Mitglied des Richtlinienausschusses VDI 5701 Biomaterialien in der Medizintechnik, Editor in chief: *BioNanoMaterials*, Academic Editor: *PLOS ONE*, 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 Forschungskommission der MHH, Vorsitzender der Kommission für Frauenförderung und Gleichstellung der MHH, 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 (Prof. Dr. med. dent.), PhD: Mitglied des ZMK-Vorstands der MHH, 1. Vorsitzender des ZMK-Fördervereins der MHH.

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).

Bremer, Bernd (Dr. med. dent.): Beisitzer im Vorstand des Landesverbandes Implantologie Niedersachsen der Deutschen Gesellschaft für Implantologie.

Stumpp, Sascha Nico (Dr. rer. nat.): Reviewer für phisica status solidi (a).

Pott, Philipp-Cornelius (Dr. med. dent.): Reviewer für peer-reviewed Journals: Journal of Advanced Prosthodontics, Journal of Dental Materials and Techniques, BMC Oral Health.

## Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde

### ■ Direktor: Prof. Dr. Werner Geurtsen

Tel.: 0511-4815 • E-Mail: Geurtsen.Werner@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/269.html

■ Keywords: Haftwertmessung, Mikrozugversuch, Bruchzähigkeitsmessung, Adhäsiver Verbund

## Forschungsprofil

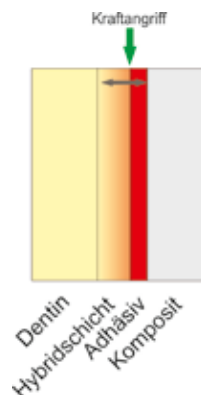
Die Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde ist Teil des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Klinische und wissenschaftliche Schwerpunkte sind die Kinderzahnheilkunde und Prophylaxe, die konservierende Zahnheilkunde (Zahnhartsubstanzlehre einschließlich Kariologie 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.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Bruchzähigkeit der Adhäsiv-Dentin-Verbundzone nach Alterung

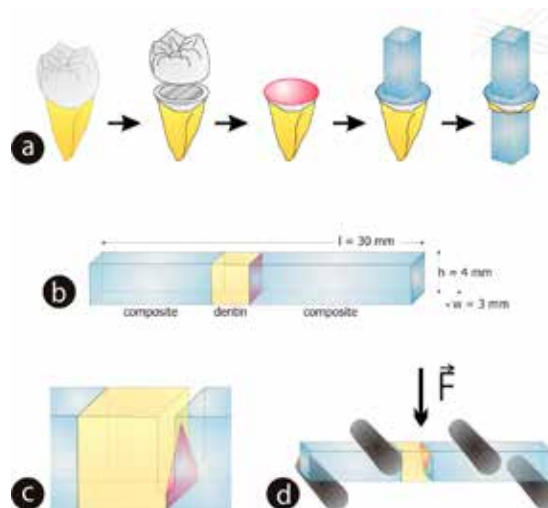
Um in vitro den Verbund von Adhäsivsystemen, die zur Verankerung von kunststoffbasierten Restaurationsmaterialien dienen, zur Zahnhartsubstanz, respektive Schmelz und Dentin zu messen, existiert eine Vielzahl von unterschiedlichen Methoden. Dazu zählt z.B. das Messen der Scherhaftkraft oder die Bestimmung der Mikrozugfestigkeit. Diese Messverfahren stellen etablierte Methoden im Forschungsfeld der Adhäsivtechnik dar und dienen als ein Hilfsmittel, um Aussagen über die spätere klinische Funktion von Werkstoffen treffen zu können. Trotzdem unterliegen diese Verfahren aber verschiedensten Variablen wie dem Prüfkörperdesign, materialbedingten Unterschieden, unterschiedlichem Kraftangriff etc., was eine Vergleichbarkeit der Daten untereinander erschwert. Das Mikrozugverfahren ist der heute weit verbreitetste Test zur Messung des adhäsiven Verbundes, aber auch dieses Verfahren ist techniksensitiv. Wird auf die Verbundzone zwischen Zahnhartsubstanz und Adhäsivsystem eine Kraft ausgeübt, so kommt es beim Überschreiten der Maximalkraft zum Versagen des Verbundes. Idealerweise erfolgt der Kraftangriff in der Verbundzone zwischen dem Adhäsiv und der Zahnhartsubstanz (Abb. 1).



**Abb. 1:** Verbundzone zwischen Dentin und Komposit bei Anwendung der Adhäsivtechnik, grüner Pfeil: idealer Kraftangriff bei In-vitro-Haftkraftmessungen, grauer Pfeil: Interaktionszone zwischen Dentin und Adhäsiv

Die ausgeübte Kraft konzentriert sich dabei jedoch nicht immer rein auf die Verbundzone, sondern auch auf z.B. die benachbarte Zahnhartsubstanz, was u. U. dazu führt, dass das Messergebnis letztendlich nicht den reinen Haftverbund der Verbundzone darstellt. Eine Möglichkeit, die auftretenden Kräfte besser auf die Verbundzone zur Zahnhartsubstanz zu konzentrieren, scheint die Messung der Bruchzähigkeit („Fracture Toughness“) zu sein. Hier wurde bereits 2013 eine erste Studie zur Vergleichbarkeit vom Mikrozugverfahren und der Messung der Bruchzähigkeit durchgeführt. Diese Studie zeigte beim Vergleich beider Methoden, dass die Messung der Bruchzähigkeit, hier in Form der sog. „Chevron-notched beam fracture toughness“ (CNB) durchgeführt, weniger anfällig für zufällige Fehlerstellen innerhalb der Probekörper ist und daher eine geringere Variabilität der Ergebnisse aufweist. Im Gegensatz dazu zeigte der Mikrozugversuch eine höhere Variabilität der Ergebnisse, was auf die oben beschriebene Kraftverteilung zurückzuführen ist, die sich nicht allein auf die Interaktionszone beschränkt, sondern auch Zahnhartsubstanz und Keramik-/Kompositflächen mit einbezieht. Weiterhin haben Fehlerstellen innerhalb der Probekörper einen größeren Einfluss auf die Ergebnisse. Ein weiteres zentrales Ergebnis der Studie war, daß die Rangfolge der Haftwerte zwischen beiden Tests gut korrespondiert.

Die 2015 veröffentlichte Folgestudie befasste sich mit dem Vergleich der Bruchzähigkeit und der Mikrozugfestigkeit gealterter Oberflächen. Die Herstellung der Probekörper für die Messung der Bruchzähigkeit zeigt Abb. 2:

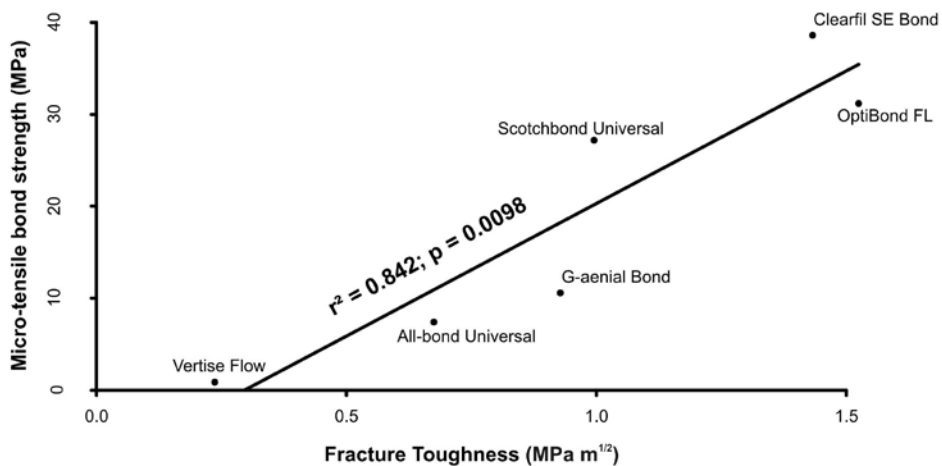


**Abb. 2:** Probekörperdesign und Versuchsablauf der Bruchzähigkeitsmessung: nach Exposition koronaler Dentinoberflächen und adhäsiver Vorbehandlung der Fläche wurde ein 10 x 12 x 15 mm hoher Kompositaufbau auf beide Seiten der Dentinscheibe aufpolymerisiert (a). Mittels einer computergesteuerten Säge wurden pro Zahn insgesamt 4 Probekörper hergestellt (b). Die Verbundfläche, die mittels eines ultra-dünnen Diamantsägeblattes in Form eines „Dreiecks“ zugesägt wurde, zeigt Abbildung (c). Der Kraftangriff erfolgte an der Grenzfläche mit einer Vorschubgeschwindigkeit von 0.05 mm/min (d), Abbildung von Dr. Jan De Munck, KU Leuven-BIOMAT, veröffentlicht in: Dent Mater 31(4):462-72 (2015)

Im Rahmen dieser Studie wurden ein 3-Schritt Etch & Rinse Adhäsiv (Optibond FL, Kerr, Orange, USA), ein 2-Schritt Self Etch Adhäsiv (Clearfil SE Bond, Kuraray, Tokyo, Japan), drei 1-Schritt Self Etch Adhäsive (G-aenial bond, GC, Tokyo, Japan; Scotchbond Universal, 3M Espe, St. Paul, USA und All-bond universal, Bisco, Schaumburg, USA) sowie ein selbstadhäsives fließfähiges Komposit (Vertise Flow, Kerr, Orange, USA) nach 6 Monaten künstlicher Alterung sowohl mittels Bruchzähigkeits- als auch Mikrozugversuch nachuntersucht. Die statistische Auswertung erfolgte durch Anwendung der Weibull-Analyse. Zum Vergleich der beiden Tests wurde zusätzlich eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Der Signifikanzlevel betrug für alle Tests =  $\alpha$  0.05.

Bezüglich des Mikrozugversuchs wurde die höchste Verbundkraft für das 2-Schritt Self Etch Adhäsiv Clearfil SE Bond gemessen, die niedrigsten Haftwerte zeigten die beiden 1-Schritt Self Etch Adhäsive G-aenial bond und All-bond universal. Das selbstadhäsive Kompositmaterial Vertise Flow zeigte in 19 von 20 Fällen einen Bruch des Probekörpers vor Durchführung der Messung. Im Vergleich zu den initial erhobenen Haftwerten zeigten alle Adhäsive mit Ausnahme von Clearfil SE einen niedrigeren Weibull-Modulus und damit eine erhöhte Ergebnisvariabilität bedingt durch die Alterung.

Bezüglich der Bruchzähigkeitsmessung wurden die höchsten Werte für die Adhäsivsysteme Clerafil SE und Optibond FL gemessen. Mittels rasterelektronenmikroskopischer Analyse konnte nachgewiesen werden, daß die Bruchinitiation immer innerhalb der Interaktionszone zwischen Adhäsiv und Dentin stattfand. Die Korrelationsanalyse (Abb. 3) zeigte eine hohe Korrelation zwischen den beiden untersuchten Testsystemen nach künstlicher Alterung ( $r^2 = 0.842$ ;  $p = 0.0098$ ).

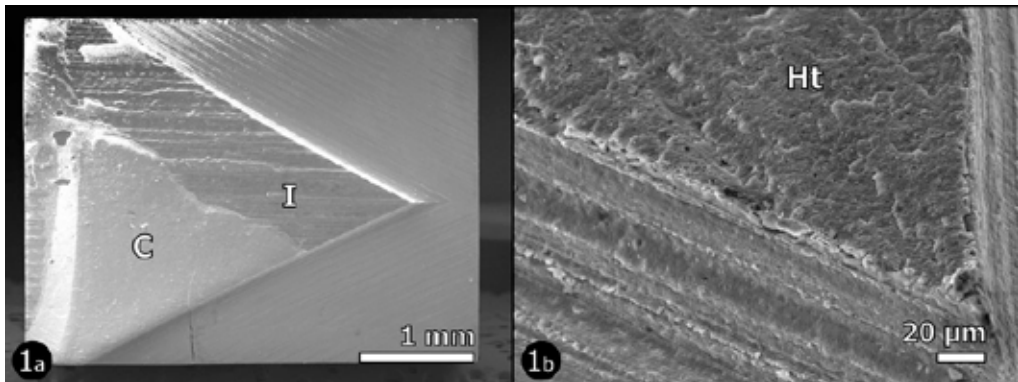


**Abb. 3:** Ergebnis der Korrelationsanalyse zwischen Mikrozugversuch (Micro-tensile bond strength) und Bruchzähigkeit (Fracture Toughness), Abbildung von Dr. Jan De Munck, KU Leuven-BIOMAT

Die Ergebnisse der Studie, besonders im Zusammenhang mit den 2013 veröffentlichten initialen Haftwerten zeigen, daß Alterungsprozesse den Verbund der untersuchten Adhäsive zum Dentin beeinflussen. Des Weiteren zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen dem Mikrozugversuch und der Messung der Bruchzähigkeit nicht nur initial, sondern auch nach künstlicher Alterung. Nachteile des Mikrozugversuches sind neben den o.g. auch darin zu sehen, daß der höchste Stress bei Kraftausübung nicht in der Interaktionszone, sondern teilweise im Substrat, d.h. dem benachbarten Dentin oder Kunststoff auftritt. Daher sind bei der Durchführung des Mikrozugversuches im Gegensatz zur Bruchzähigkeitsmessung die Bruchmuster sehr unterschiedlich und es kommt auch zur Frakturinitiation beispielsweise im Komposit oder innerhalb des Adhäsivs. Der Mikrozugversuch misst also eher die „Gesamtverbundkraft“ des Testkörpers als die Verbundkraft Interaktionszone.

Im Gegensatz dazu tritt beim dargestellten Versuchsaufbau (s. Abb. 2) die Bruchinitiation oftmals an der Spitze des Dreiecks auf (Abb. 4).





**Abb. 4:** Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Bruchfläche nach Anwendung des 3-Schritt Etch & Rinse Adhäsiv Optibond FL. An der Spitze des Dreiecks beginnt der Bruch in der Verbundzone zwischen Dentin und Adhäsiv (I), setzt sich dann aber in den Kunststoffblock (C) fort (1a). Die Vergrößerung der Dreiecksspitze zeigt, dass die Fraktur an der Oberseite der Hybridschicht begonnen hat (1b). Abbildung veröffentlicht in: Dent Mater 31(4):462-72 (2015)

Trotz der hohen Korrelation beider Testsysteme (Mikrozugversuch vs. Bruchzähigkeit) dürfte der hier dargestellte Test der Bruchzähigkeit insgesamt besser geeignet zu sein, die Interaktion von Adhäsiven mit Dentin zu messen. Da die Herstellung der CNB-Probekörper aber deutlich aufwändiger ist als das Anfertigen von Mikrozug-Teststäbchen, stellt letzteres Verfahren trotz gewisser Limitationen weiterhin eine valide Messmethode zur Bestimmung von Haftwerten zwischen adhäsiv verankerten Restaurationsmaterialien und Zahnhartsubstanz dar.

■ Projektleitung: Lührs, Anne-Katrin (PD Dr. med. dent.), De Munck, Jan (Dr. med. dent.); Kooperationspartner: De Munck, Jan (Dr. med. dent.), KU Leuven BIOMAT, Department of Oral Health Sciences; Förderung: Ellen-Schmidt-Programm der MHH, Forschungsförderung über European Federation of Conservative Dentistry (EFCD)

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Untersuchung des Verbundes von Universaladhäsiven nach unterschiedlichen Konditionierungsverfahren an Schmelz und Dentin

■ Projektleitung: Jacker-Guhr, Silke (Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft

### Clinical Investigation of the new nanohybrid resin Composite Venus Pearl in class 2 cavities - a multicenter study

■ Projektleitung: Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.); Förderung: Wirtschaft

### Zahnputzsystematik und -Technik für die Verbesserung der Zahn- und Mundhygiene bei Recall-Patienten

■ Projektleitung: Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.), Meyer, Karen (Dr. med. dent.), Brückner, Maren (Zahnarzt), Tiede, Marco (Dr.med. dent.)

### Originalpublikationen

Bakopoulou A, Kritis A, Andreadis D, Papachristou E, Leyhausen G, Koidis P, Geurtsen W, Tsiftoglou A. Angiogenic Potential and Secretome of Human Apical Papilla Mesenchymal Stem Cells in Various Stress Microenvironments. Stem Cells Dev 2015;24(21):2496-2512

Stem Cells' responses to pulp injury by resinous monomers. Dent Mater 2015;31(5):542-555

Bakopoulou A, Leyhausen G, Volk J, Papachristou E, Koidis P, Geurtsen W. Wnt/beta-catenin signaling regulates Dental Pulp

De Munck J, Poitevin A, Lührs AK, Pongprueksa P, Van Ende A, Van Landuyt KL, Van Meerbeek B. Interfacial fracture toughness of aged adhesive-dentin interfaces. Dent Mater 2015;31(4):462-472

Domisch H, Staufenbiel I, Schulze K, Stiesch M, Winkel A, Fimmers R, Domisch J, Jepsen S, Miosge N, Adam K, Eberhard J. Expression of antimicrobial peptides and interleukin-8 during early stages of inflammation: An experimental gingivitis study. *J Periodontol Res* 2015;50(6):836-845

Jungmann T, Brand T, Dähne V, Herrmann P, Günay H, Sandner M, Sierau S. Comprehensive evaluation of the Pro Kind home visiting program: A summary of results. *Mental Health Prev* 2015;3(3):89-97

Kameyama A, Bonroy K, Elsen C, Lührs AK, Suyama Y, Peumans M, Van Meerbeek B, De Munck J. Luting of CAD/CAM ceramic inlays: direct composite versus dual-cure luting cement. *Biomed Mater Eng* 2015;25(3):279-288

Lührs AK. Reparatur zahnärztlicher Seitenzahnrestaurationen - immer noch obsolet? *DZZ* 2015;70(2):98-109

Martins CA, Leyhausen G, Volk J, Geurtsen W. Effects of alendronate on osteoclast formation and activity in vitro. *J Endod* 2015;41(1):45-49

Rahman A, Meyer K, Oehler-Rahman K, Schwarz C, Vaske B, Günay H. Wahrnehmung von zahnmedizinischen Frühpräventionskonzepten - Welche Rolle kann die Hebamme übernehmen? Eine empirische Studie. *DZZ* 2016;71(1):51-58

Rothmund L, Shehata M, Van Landuyt KL, Schweikl H, Carell T, Geurtsen W, Hellwig E, Hickel R, Reichl FX, Högg C. Release and protein binding of components from resin based composites in native saliva and other extraction media. *Dent Mater* 2015;31(5):496-504

Schaefer AS, Bochenek G, Jochens A, Ellinghaus D, Domisch H, Güzeldemir-Akcakanat E, Graetz C, Harks I, Jockel-Schneider Y, Weinspach K, Meyle J, Eickholz P, Linden GJ, Cine N, Nohutcu R, Weiss E, Hourri-Haddad Y, Iraqi F, Folwaczny M, Noack B, Strauch K, Gieger C, Waldenberger M, Peters A, Wijmenga C, Yilmaz E, Lieb W, Rosenstiel P, Doerfer C, Bruckmann C, Erdmann J, König I, Jepsen S, Loos BG, Schreiber S. Genetic evidence for PLASMINOGEN as a shared genetic risk factor of coronary artery disease and periodontitis. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8(1):159-167

Staufenbiel I, Adam K, Deac A, Geurtsen W, Günay H. Influence of fruit consumption and fluoride application on the prevalence of caries and erosion in vegetarians-a controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(10):1156-1160

Wessels M, Rimkus J, Leyhausen G, Volk J, Geurtsen W. Genotoxic effects of camphorquinone and DMT on human oral and intestinal cells. *Dent Mater* 2015;31(10):1159-1168

## Abstracts

2015 wurden 13 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Staufenbiel, Ingmar (PD Dr. med. dent.): Einfluss von Ernährungsparametern und physischer Aktivität auf die Mundgesundheit.

## Promotionen

Alberici Martins, Caroline (Dr. med. dent.): Dentale Traumata und die Anwendung von Bisphosphonaten Untersuchung der Wirkung von Alendronat auf die Osteoklastogenese.

Hahnemann, Merle (Dr. med. dent.): Anwendung eines Audience-Response-Systems in der zahnärztlichen Ausbildung.

Jeinsen, Christian (Dr. med. dent.): Der Einfluss von Barotrauma auf den adhäsiven Verbund von Keramikinlays.

Müller, Oliver Tobias (Dr. med. dent.): Prävalenz craniomandibulärer Dysfunktionen bei Patienten mit Marfan-Syndrom.

Niehus, Kira (Dr. med. dent.): Effektivität einer kontinuierlichen Wasserzufuhr auf die dentale Plaqueentfernung - eine klinische Pilotstudie.

Ünlü, Nurkan (Dr. med. dent.): Mundgesundheit bei Frauen im Alter von 16 bis 34 Jahren mit Migrationshintergrund sowie ihrer Lebenspartner.

## Wissenschaftspreise

Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.): Präventionspreis: Initiative für eine Mundgesunde Zukunft in Deutschland für die Arbeitsgruppe "Zahnärztliche Gesundheitsförderung" (Dr. K. Meyer, Dr. P. Herrmann, ZÄ V. Gaarz); Modul Phantomkurs der Zahnerhaltungskunde: Lehrpreis der Studierendenschaft für das beste Modul im 3. Studienjahr.

## Auszeichnungen

Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.): Urkunde "Ehrengabe" der Zahnärztekammer Niedersachsen für besondere Verdienste um die niedersächsische Zahnärzteschaft.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Geurtsen, Werner (Prof. Dr. med. dent.): Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Endodontologie und zahnärztliche Traumatologie (DGET); Ehrenmitglied der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ); Editorial Board Mitgliedschaften "Clinical Oral Investigations", Gründungs-Mitschriftleiter der Zeitschrift "Clinical Oral Investigations", Journal of Biomedical Materials Research, B. Applied Biomaterials.

Günay, Hüsamettin (Prof. Dr. med. dent.): Zahnärztliche Gesundheitsförderung für Mütter und Kinder aus sozial benachteiligten Familien: ein Begleitprojekt von "Pro Kind-Niedersachsen/Bremen/ Sachsen [in Kooperation mit der Stiftung Pro Kind, Kriminologisches Forschungsinstitut Niedersachsen e.V., Institut für Sonderpädagogik der Philosophische Fakultät / Leibniz Universität Hannover und Institut für Öffentliche Finanzen / Leibniz Universität Hannover.

Schilke, Reinhard (Dr. med. dent.): Mitglied im Vorstand der Arbeitsgruppe Zahnärztliche Behindertenhilfe in Niedersachsen e.v.; Mitglied der Kinderschutzgruppe der MHH.

## Institut für Allgemeinmedizin

### ■ Direktor: Prof. Dr. Nils Schneider

Tel.: 0511/532-2744 • E-Mail: [allgemeinmedizin@mh-hannover.de](mailto:allgemeinmedizin@mh-hannover.de) • [mh-hannover.de/allgemeinmedizin.html](http://mh-hannover.de/allgemeinmedizin.html)

■ Keywords: Allgemeinmedizin, Primärversorgung, Versorgungsforschung und ihre Methoden, Palliativversorgung, geriatrische Versorgung, klinische Studien in der Hausarztpraxis

### Forschungsprofil

Das Institut für Allgemeinmedizin vertritt das Fach Allgemeinmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover in Forschung, Lehre und Krankenversorgung und versteht sich als Bindeglied zwischen Universitätsmedizin und hausärztlicher Primärversorgung. Als erste medizinische Kontaktstelle im Gesundheitssystem gewährleisten Hausärzte einen offenen Zugang für alle Patienten mit einem breiten Spektrum gesundheitlicher Probleme. Am Institut für Allgemeinmedizin führen wir Bedarfsstudien mit einem stark patientenzentrierten Ansatz durch, entwickeln und evaluieren neue Behandlungs- und Versorgungsstrategien und fördern damit eine moderne hausärztliche Primärversorgung. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Versorgung älterer und chronisch kranker Patienten, die auf Grund des demografischen Wandels zunehmend an Bedeutung gewinnen. Am Institut für Allgemeinmedizin gibt es vier spezifische Forschungsschwerpunkte: „Gesundheit im Alter“, „klinische Studien in der Primärversorgung“, „Allgemeine 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. Die Nutzenbewertung einer Kurzversion dieser Liste für Patienten mit Polypharmazie unter Praxisbedingungen wurde im letzten Jahr beendet (Priscus II, BMBF). In weiteren Projekten werden Änderungen der Medikation an der Schnittstelle ambulant/stationärer Versorgung untersucht sowie Möglichkeiten des Absetzens von Medikamenten bei Polypharmazie. Derzeit wird eine Pilotstudie zum sicheren Medikamentenmanagement im Pflegeheim durchgeführt. 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 wird 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 „Allgemeine 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 befasste 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. Neben Projekten mit direktem Patientenbezug ist die AG auch mit gesundheitspolitischen Entwicklungen hinsichtlich der Versorgung am Lebensende

befasst. In diesem Zuge ist die Analyse bevölkerungsbezogener Haltungen und Auffassungen zur Palliativversorgung und Sterbehilfe Gegenstand einer repräsentativen Umfrage im Rahmen des Gesundheits-Monitors der Bertelsmann-Stiftung. 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. Mit den BMBF-geförderten klinischen Studien „ICUTI“ (Immediate versus conditional antibiotic therapy in uncomplicated urinary tract infection, 2012-16) und REGATTA (Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment, 2016-19) werden nicht antibiotische Therapiestrategien beim unkomplizierten Harnwegsinfekt geprüft, um eine Verminderung der Antibiotikaverordnungen in Fällen, in denen diese nicht notwendig sind, zu erreichen. In Zusatzprojekten wird die Motivation von Patienten zur Teilnahme an der doppelblinden Arzneimittelstudie untersucht (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 den Verlauf von 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. Beim BfArM-geförderte Projekt „Pharmakovigilanz in der Gerontopsychiatrie“ steht die Sicherheit von Arzneimitteln beim Einsatz in der Gerontopsychiatrie im Fokus. Das Ziel des EU-Projektes SIMPATHY (Stimulating Innovation Management of Polypharmacy and Adherence in The Elderly) ist, das Management von Polypharmazie und der Adhärenz älterer Patienten EU-weit zu fördern und Innovationen zu unterstützen. Ein besonderer Fokus liegt auf unangemessener Polypharmazie, indem hierzu notwendige Change-Management-Prozesse und Instrumente entwickelt werden. Im Zuge der steigenden Zahl von Patienten in der Zentralen Notaufnahme beteiligt sich das allgemeinmedizinische Institut auch klinisch 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 aus über 250 Praxen in Niedersachsen besteht. Wir halten engen Kontakt zu den Praxen, indem wir Fortbildungen zu aktuellen Lehrthemen und -techniken sowie Austausch zur Forschung und in Forschungsprojekten anbieten.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### AgeCoDe-/AgeQualiDe-Studie

Die AgeCoDe-Studie (Aging, Cognition and Dementia in Primary Care) ist eine Kohortenstudie und behandelt die Themen Früherkennung, natürlicher Verlauf und Versorgungsaufwand von Demenzerkrankungen in der hausärztlichen Versorgung. AgeCoDe startete im Jahr 2002 im Rahmen des BMBF-geförderten Kompetenznetzes Demenzen und erhielt in den Jahren 2008 und 2013 weitere Förderungszuschläge vom BMBF. Projektbeteiligte sind die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn, das Institut für Allgemeinmedizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der Universität Leipzig und als alleinig rekrutierende Zentren die Abteilung für Allgemeinmedizin an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, das Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim, sowie die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an der TU München. Das Institut für Allgemeinmedizin der MHH übernimmt mit der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik und IT-Infrastruktur dabei die biometrische Betreuung des Verbundprojektes sowie das zentrale Datenmanagement, die Bereitstellung eines Elektronik Data Capture (EDC)-Systems und der zentralen Datenbank. Des Weiteren ist die Arbeitsgruppe für die Datenqualitätssicherung im Projektverlauf, Datenaufbereitung für statistische

Analysen sowie die Durchführung und Supervision statistischer Analysen verantwortlich.

Seit 2013 liegt der Forschungsschwerpunkt in der Erfassung gedeckter und ungedeckter Bedarfe und der damit assoziierten Inanspruchnahme medizinischer und nicht-medizinischer Versorgungsleistungen, in der Erhebung direkter Kosten und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den inzwischen hochaltrigen Hausarztpatienten. Die wesentlichen Ziele sind im Einzelnen:

- Identifikation von Risikofaktoren und Vorzeichen einer degenerativen Demenz
- Bestimmung der Vorhersagegültigkeit neuropsychologischer Tests und hausärztlicher Einschätzungen der kognitiven Leistungsfähigkeit
- Entwicklung von Instrumenten zur Vorhersage und Ableitung eines prognostischen Modells der degenerativen Demenz
- Bestimmung und Vorhersage der Entwicklungsgeschwindigkeit des kognitiven und funktionalen Abbaus bei degenerativer Demenz
- Vorhersage von Komorbidität und Mortalität bei degenerativer Demenz
- Untersuchung der Entwicklung des Bedarfs, der Inanspruchnahme und der Kosten ärztlicher und pflegerischer Leistungen durch demente Patienten

In die Studie eingeschlossen sind gesunde Patienten aus 136 Hausarztpraxen aus den 6 Studienzentren im Alter von mindestens 75 Jahren, ohne Demenz bei Studienbeginn, die einer schriftlichen Einladung zur Teilnahme seitens des Hausarztes Folge leisteten (N=3.327 bei Studienbeginn 2002/2003). Die Probanden werden in der eigenen Wohnung in Intervallen von 1,5 Jahren von geschulten Untersuchern bezüglich kognitiver und funktionaler Leistungsfähigkeit und Komorbidität untersucht und hinsichtlich des Versorgungsbedarfs und der Inanspruchnahme des Gesundheitswesens interviewt. Inzidenzfälle von leichter kognitiver Beeinträchtigung und degenerativer Demenz werden darüber hinaus in Sechsmonatsabständen zusätzlich erfasst. Gegenwärtig werden die noch lebenden Probanden im Rahmen der 8. Follow-up-Visite untersucht, geplant ist eine 9. Follow-up-Untersuchung in 2016/2017. Entwickelt werden Vorhersagemodelle für eine degenerative Demenz durch einerseits klassische statistische Verfahren wie z.B. die Cox-Regression aber auch durch alternative Verfahren wie Recursive Partitioning Analysen eingesetzt.

Somit soll erstmalig umfassendes Wissen über mögliche modifizierbare Einflussvariablen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hochaltrigen und damit eine Ausgangsbasis zur Verbesserung der bedarfsgerechten Versorgung und zur Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hochaltriger Hausarztpatienten schaffen.

### **Im Folgenden ein Beispiel für die Entwicklung eines prognostischen Modells:**

Das Ziel war die Entwicklung eines einfach anzuwendenden prognostischen Scores, der es Hausärzten ermöglicht, Patienten mit einem hohen Risiko für eine Alzheimer-Demenz (AD) zu erkennen.

Für den Einschluss in das Modell wurden 12 mögliche Prädiktoren ausgewählt: Alter, Geschlecht, Bildung, CERAD verbal fluency, CERAD delayed recall, MMSE, Geriatriische Depressionsskala, SMI (Subjective Memory Impairment), IADL (instrumental activities of daily living), Wohnsituation, Rauchverhalten und familiäre Disposition.

Die Kohorte wurde in zwei gleich große Teilstichproben geteilt: eine Lernstichprobe zur Entwicklung des Scores und eine Teststichprobe zur Schätzung der Vorhersagegenauigkeit.

Zur Entwicklung des Scores wurde das Cox Proportional Hazard Regression Modell mit Backward Selection der Variablen basierend auf dem Schwarz-Bayes- Informationskriterium angewandt. Das endgültige Modell enthält sechs Parameter: Alter, SMI, IADL, CERAD verbal fluency, CERAD delayed recall und MMSE.

		SCORE
Age	75-79 years	0
	≥ 80 years	3
SMI	no	0
	yes, without worries	2
	yes, with worries	4
IADL <i>Lawton &amp; Brody</i>	unimpaired	0
	impaired	2
CERAD <i>Verbal fluency</i>	≥ 18	0
	< 18	4
CERAD <i>Delayed recall</i>	7-10	0
	5-6	2
	0-4	4
MMS	≥ 27	0
	< 27	4

SCORE	
0 - 14	<i>low risk</i>
	n = 1372, AD rate: 3.2%
15 - 16	<i>medium risk</i>
	n = 77, AD rate: 18.2%
≥ 17	<i>high risk</i>
	n = 68, AD rate: 36.8%

Abb. 1: Die Ergebnisse der Score-Entwicklung:

Wird der so entwickelte Score auf die Lernstichprobe und Teststichprobe angewandt und die Zeit bis Eintreten

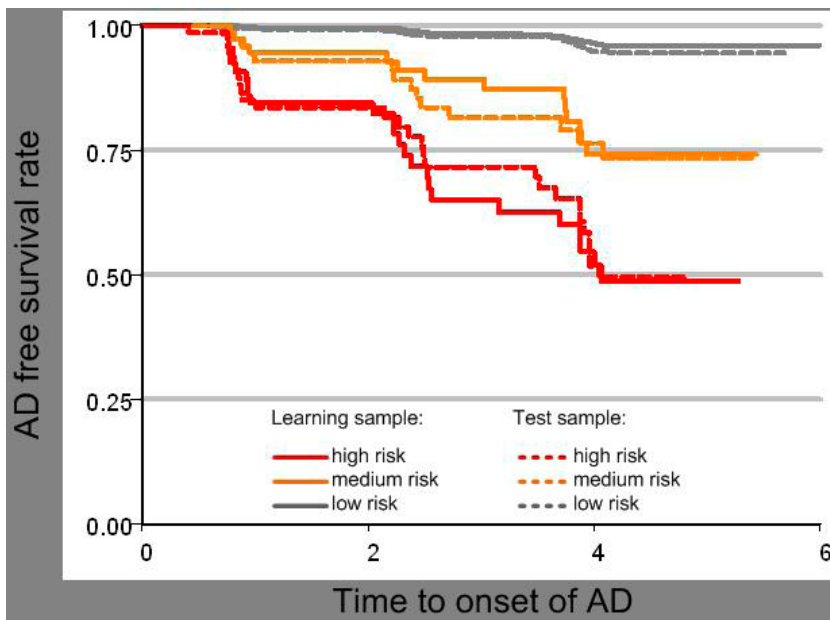


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven

einer Alzheimer-Demenz in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt, dann zeigt sich folgendes Resultat:

Der Score weist eine gute Vorhersagegenauigkeit auf, da sich die jeweiligen Kurven zwischen Lern- und Teststichprobe kaum unterscheiden, jedoch eine gute Differenzierung der Risikogruppen hinsichtlich des Auftretens einer

Alzheimer-Demenz gelingt.

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Universität Bonn, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Sprecher des Kompetenznetzes: Wolfgang Maier (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **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.); Kooperationspartner: Hummers-Pradier, Eva (Prof. Dr. med.) Abteilung Allgemeinmedizin der Universität Göttingen; Pleschberger, Sabine (Prof. Dr. phil.), Institut für Pflegewissenschaft und -praxis, Paracelsus Medizinische Privatuniversität (PMU), Salzburg, Österreich; 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

### **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

### **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

### **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: DUmstellung auf ein webbasiertes System, Verwaltung und Statistik**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Kooperationspartner: Mukoviszidose-Institut; Förderung: Mukoviszidose e.V.

**VEMSE-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)

**Arzneimittelversorgung und eingeschränkte Nierenfunktion bei Pflegeheimbewohnern (IMREN)**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Förderung: KfH-Stiftung Präventionsmedizin

**Stimulation Innovation Management of Polypharmacy an Aherence in The Elderly**

■ Projektleitung: Wiese, Birgitt (Dipl.-Math.); Förderung: EU

**Sicheres Medikamentenmanagement im Pflegeheim**

■ Projektleitung: Bokhof, Beate (Dr. rer. medic.); Kooperationspartner: Magdalene Linz, Ulrich Weißenborn, Apothekerkammer Niedersachsen, Seniorenheim am Wasserturm MSZ; Förderung: Apothekerkammer Niedersachsen

**Identifikation von Patienten mit palliativem Versorgungsbedarf in Krankenhaus und Praxis**

■ Projektleitung: Afshar, Kambiz (Dr. med.), Schneider, Nils (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Klinik für Pulmologie der Medizinischen Hochschule Hannover

**Evaluation der Mitarbeit von Allgemeinärzten in der Zentralen Notaufnahme der MHH**

■ Projektleitung: Schleef, Tanja (Dipl.-Med. Päd., MPH), Krause, Olaf (Dr. med.)

**Bevölkerungsbezogene Befragungen zur Versorgung am Lebensende**

■ Projektleitung: Jünger, Saskia (Dr. rer. medic.); Kooperationspartner: Institut für Medizinische Ethik und Geschichte der Medizin der Ruhr-Universität Bochum, Gesundheitsmonitor der Bertelsmann Stiftung

**Hausärztliche Leitlinien Geriatrisches Assessment**

■ Projektleitung: Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.); Kooperationspartner: PMV-Forschungsgruppe, Leitliniengruppe Hessen, Institut für Allgemeinmedizin, Universität Frankfurt, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin



## Arzt- und patientenseitige Gründe zum Absetzen von Medikamenten bei Polypharmazie: Systematischer Review und Meta-Synthese qualitativer Studien

■ Projektleitung: Bokhof, Beate (Dr. rer. medic.), Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.)

### Originalpublikationen

Afshar K, Bokhof B, Wiese B, Dierks ML, Junius-Walker U. Patientenseitiger Gesprächsbedarf nach einem geriatrischen Assessment in Hausarztpraxen. *Z Gerontol Geriat* 2015;DOI: 10.1007/s00391-015-0956-2

Afshar K, David S, Fuehner T, Gottlieb J, Gutzmer R. BRAF Inhibition in a Lung Transplant Recipient With Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol* 2015;1-3

Barkhausen T, Junius-Walker U, Hummers-Pradier E, Mueller CA, Theile G. „It's MAGIC“ - development of a manageable geriatric assessment for general practice use. *BMC Fam Pract* 2015;16:4

Bleidorn J, Bucak S, Gagyor I, Hummer-Pradier E, Dierks ML. Why do - or don't - patients with urinary tract infection participate in a clinical trial? A qualitative study in German family medicine. *GMS Ger Med Sci* 2015;13:Doc17

Bleidorn J, Költzsch C, Hummers-Pradier E, Gágyor I, Theile G. Forschungsprojekte in der Hausarztpraxis - und wie sieht's die MFA? *ZFA* 2015;91(2):73-77

Bleidorn J, Stegemann R, Schneider N, Sommer S, Baum E, Mangold B, Taeuber G, Gerlach FM, Schäfer HM. Blockpraktikum Allgemeinmedizin in Hausarztpraxen auf dem Land: Empfehlungen zur Entwicklung einer „Landpartie“. *ZFA* 2015;91(2):84-88

Eisele M, Kaduszkiewicz H, König HH, Lange C, Wiese B, Prokein J, Weyerer S, Werle J, Riedel-Heller SG, Luppa M, Hesel K, Koppa A, Mösch E, Weeg D, Fuchs A, Pentzek M, Maier W, Scherer M, Hajek A, AgeCoDe Study Group. Determinants of health-related quality of life in older primary care patients: results of the longitudinal observational AgeCoDe Study. *Br J Gen Pract* 2015;65(640):e716-23

Gagyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015;351:h6544

Gühne U, Luppa M, Stein J, Wiese B, Weyerer S, Maier W, König HH, Riedel-Heller SG. Die vergessenen Patienten - Barrieren und Chancen einer optimierten Behandlung depressiver Erkrankungen im Alter. *Psychiatr Prax* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1552639

Gühne U, Stein J, Scherer M, Wiese B, Weyerer S, Maier W, König HH, Riedel-Heller S. Der Bedarf an Leitlinienempfehlungen für die Behandlung depressiver Menschen im höheren Lebensalter aus Expertensicht. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2015;83(4):232-237

Hajek A, Brettschneider C, Ernst A, Lange C, Wiese B, Prokein J, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Stein J, Bickel H, Mösch E, Hesel K, Jessen F, Maier W, Scherer M, Riedel-Heller SG, König HH. Complex coevolution of depression and health-related quality of life in old age. *Qual Life Res* 2015;24(11):2713-2722

Hajek A, Brettschneider C, Ernst A, Posselt T, Wiese B, Prokein J, Weyerer S, Werle J, Fuchs A, Pentzek M, Stein J, Riedel-Heller SG, Bickel H, Mösch E, Hesel K, Jessen F, Maier W, Scherer M, König HH. Longitudinal predictors of informal and formal caregiving time in community-dwelling dementia patients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;DOI: 10.1007/s00127-015-1138-7

Hajek A, Brettschneider C, Lange C, Posselt T, Wiese B, Steinmann S, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Stein J, Luck T, Bickel H, Mösch E, Wagner M, Jessen F, Maier W, Scherer M, Riedel-Heller SG, König HH, AgeCoDe Study Group. Longitudinal Predictors of Institutionalization in Old Age. *PLoS One* 2015;10(12):e0144203

Hajek A, Brettschneider C, Lange C, Posselt T, Wiese B, Steinmann S, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Stein J, Luck T, Bickel H, Mösch E, Wolfsgruber S, Hesel K, Maier W, Scherer M, Riedel-Heller SG, König HH. Gender differences in the effect of social support on health-related quality of life: results of a population-based prospective cohort study in old age in Germany. *Qual Life Res* 2015;DOI: 10.1007/s11136-015-1166-5

Hajek A, Brettschneider C, Posselt T, Lange C, Mamone S, Wiese B, Weyerer S, Werle J, Fuchs A, Pentzek M, Stein J, Luck T, Bickel H, Mösch E, Hesel K, Jessen F, Maier W, Scherer M, Riedel-Heller S, König H-H. Predictors of frailty in old age-results of a longitudinal study. *J Nutr Health Aging* 2015;DOI: 10.1007/s12603-015-0634-5

Hajek A, Lehnert T, Ernst A, Lange C, Wiese B, Prokein J, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Luck T, Bickel H, Mösch E, Hesel K, Wagner M, Maier W, Scherer M, Riedel-Heller SG, König HH, AgeCoDe Study Group. Prevalence and determinants of overweight and obesity in old age in Germany. *BMC Geriatr* 2015;15:83

Juenger S, Schneider N, Wiese B, Vollmann J, Schildmann J. Palliativversorgung und Sterbehilfe. 2015;(4) Gesundheitsmonitor

Jünger S, Klose J, Brearley S, Hegedus K, Payne S, Radbruch L. Palliative Care Information Needs in Central and Eastern Europe and the Commonwealth of Independent States. *J Palliat Care* 2015;31(2):109-117

Junius-Walker U, Wiese B, Klaassen-Mielke R, Theile G, Müller CA, Hummers-Pradier E. Older patients' perceived burdens of their health problems: a cross-sectional analysis in 74 German general practices. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:811-820

Klindtworth K, Oster P, Hager K, Krause O, Bleidorn J, Schneider N. Living with and dying from advanced heart failure: understanding the needs of older patients at the end of life. *BMC Geriatr* 2015;15(1):125

Koppa A, Wagner M, Lange C, Ernst A, Wiese B, König HH, Brettschneider C, Riedel-Heller S, Luppa M, Weyerer S, Werle J, Bickel H, Mösch E, Pentzek M, Fuchs A, Wolfsgruber S, Beau-

ducel A, Scherer M, Maier W, Jessen F. Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2015;1(2):194-205

Linge-Dahl L, Vranken M, Juenger S, North K, Scholten W, Payne S, Radbruch L. Identification of Challenges to the Availability and Accessibility of Opioids in Twelve European Countries: Conclusions from Two ATOME Six-Country Workshops. *J Palliat Med* 2015;18(12):1033-1039

Luck-Sikorski C, Luppá M, Hesel K, Bleckwenn M, Posselt T, Ernst A, Werle J, Weeg D, Mösch E, Wiese B, Steinmann S, Fuchs A, Pentzek M, König HH, Brettschneider C, Scherer M, Maier W, Weyerer S, Riedel-Heller SG. Mild Depressive Symptoms Predict Mortality from Heart Failure in Elderly Men but Not Women. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2408-2410

Müller-Mundt G, Woitha K, Wünsch A, Fimm S, Schneider N. Physiotherapie in der Hospiz- und Palliativversorgung - Ergebnisse eines Forschungsprojekts. *Hospiz-Dialog Nordrhein-Westfalen* 2015;63(April):6-8

Otte D, Facius T, Wiese B. Accident Characteristics and Influence Parameters of Severe Motorcycle Accidents in Germany. *SAE Technical Papers* 2015;2015-01-1466

Peters O, Fuentes M, Joachim LK, Jessen F, Luckhaus C, Kornhuber J, Pantel J, Hüll M, Schmidtke K, Rüter E, Möller HJ, Kurz A, Wiltfang J, Maier W, Wiese B, Frölich L, Heuser I. Combined treatment with memantine and galantamine-CR compared with galantamine-CR only in antedementia drug naïve patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2015;1:3-198

Roehr S, Luck T, Bickel H, Brettschneider C, Ernst A, Fuchs A, Hesel K, König HH, Jessen F, Lange C, Mösch E, Pentzek M, Steinmann S, Weyerer S, Werle J, Wiese B, Scherer M, Maier W, Riedel-Heller SG, AgeCoDe Study Group. Mortality in incident dementia - results from the German Study on Aging, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132(4):257-269

Schulz S, Brenk-Franz K, Kratz A, Petersen JJ, Riedel-Heller SG, Schäfer I, Weyerer S, Wiese B, Fuchs A, Maier W, Bickel H, König HH, Scherer M, van den Bussche H, Gensichen J, MultiCare Study Group. Self-efficacy in multimorbid elderly patients with osteoarthritis in primary care-influence on pain-related disability. *Clin Rheumatol* 2015;34(10):1761-1767

Stein J, Luppá M, Kaduszkiewicz H, Eisele M, Weyerer S, Werle J, Bickel H, Mösch E, Wiese B, Prokein J, Pentzek M, Fuchs A, König HH, Brettschneider C, Hesel K, Wagner M, Riedel-Heller SG, Scherer M, Maier W. Is the Short Form of the Mini-Mental State Examination (MMSE) a better screening instrument for dementia in older primary care patients than the original MMSE? Results of the German study on ageing, cognition, and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Psychol Assess* 2015;27(3):895-904

van der Steen JT, Radbruch L, de Boer ME, Jünger S, Hughes JC, Larkin P, Gove D, Francke AL, Koopmans RT, Firth P, Volicer L, Hertogh

CM. Achieving consensus and controversy around applicability of palliative care to dementia. *Int Psychogeriatr* 2016;28(1):133-145

Vera Pingitore E, Juarez Tomas MS, Wiese B, Nader-Macias ME. Design of novel urogenital pharmabiotic formulations containing lactobacilli, salivaricin CRL 1328 and non-microbial compounds with different functionalities. *Drug Dev Ind Pharm* 2015;41(6):942-952

von dem Knesebeck O, Bickel H, Fuchs A, Gensichen J, Höfels S, Riedel-Heller SG, König HH, Mergenthal K, Schön G, Wegscheider K, Weyerer S, Wiese B, Scherer M, van den Bussche H, Schäfer I. Social inequalities in patient-reported outcomes among older multimorbid patients-results of the MultiCare cohort study. *Int J Equity Health* 2015;14:17

### Übersichtsarbeiten

Afshar K, Geiger K, Müller-Mundt G, Bleidorn J, Schneider N. Hausärztliche Palliativversorgung bei nichtonkologischen Patienten. *Schmerz* 2015;29(6):604-615

Vranken MJ, Lisman JA, Mantel-Teeuwisse AK, Junger S, Scholten W, Radbruch L, Payne S, Schutjens MH. Barriers to access to opioid medicines: a review of national legislation and regulations of 11 central and eastern European countries. *Lancet Oncol* 2016;17(1):e13-22

### Buchbeiträge, Monografien

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Union der Deutschen Akademien der Wissenschaften. Palliativversorgung in Deutschland Perspektiven für Praxis und Forschung: [Februar 2015; Stellungnahme]. Halle, Saale: Dt. Akad. der Naturforscher Leopoldina, 2015. (Schriftenreihe zur wissenschaftsbasierten Politikberatung)

Maier BO, Voltz R, Albrecht E, Alt-Epping B, Bausewein C, Engeser P, Freier W, Frickhofen N, Gärtner J, Goldhammer E, Gronemeyer S, Haberland B, Montag T, Melching H, Müller-Busch C, Nau H, Ollenschläger G, van Oorschot B, Pape R, Paradies K, Piso P, Rades D, Remi C, Ritterbusch U, Schneider N, Schulze C, Wedding U, Wehrauch B, Wolf J, Wurst H. S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung - Versorgungsstrukturen. In: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften[Hrsg.]: S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Version 10 - Mai 2015, LangversionStuttgart: Kohlhammer, 2015. S. 174-221 (Leitlinienprogramm Onkologie)

Meißner W, Radbruch L, Ewers M, Gärtner J, Kieseritzky K, Kleeberg U, Lorenzl S, Müller-Mundt G, Nauck F, van Oorschot B, Rades D, Remi C, Rolke R, Sabatowski R, Stamer U, Wirz S. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. In: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften[Hrsg.]: S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Version 10 - Mai 2015, LangversionStuttgart: Kohlhammer, 2015. S. 58-88 (Leitlinienprogramm Onkologie)

Meißner W, Radbruch L, Ewers M, Gärtner J, Kieseritzky K, Klee-

berg U, Lorenz S, Müller-Mundt G, Nauck F, van Oorschot B, Rades D, Remi C, Rolke R, Sabatowski R, Stramer U, Wirz S. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. In: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [Hrsg.]: S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Version 10 - Mai 2015, Langversion Stuttgart: Kohlhammer, 2015. S. 58-88 (Leitlinienprogramm Onkologie)

### Herausgeberschaften

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Union der Deutschen Akademien der Wissenschaften [Hrsg.]: Palliativversorgung in Deutschland Perspektiven für Praxis und Forschung: [Februar 2015; Stellungnahme]. Halle, Saale: Dt. Akad. der Naturforscher Leopoldina, 2015. (Schriftenreihe zur wissenschaftsbasierten Politikberatung)

### Abstracts

2015 wurden 18 Abstracts publiziert.

### Stipendien

Schleef, Tanja (Dipl.-Med. Päd., MPH): 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.

### Wissenschaftspreise

Jünger S., Geiger K, Klindtworth K, Müller-Mundt G, Bleidorn J, Schneider N: Vorausschauende Versorgungsplanung bei gebrechlichen älteren Menschen - Ergebnisse aus Fokusgruppendifkussionen mit Pflegenden, Hausärzten und medizinischen Fachangestellten". 1. Posterpreis des Deutschen Netzwerks für Versorgungsforschung im Rahmen des 14. Kongresses für Versorgungsforschung (Berlin, 7. - 9.10.2015).

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schneider, Nils (Prof. Dr. med., M.P.H.): Mitarbeit in der Leopoldina Akademie der Wissenschaften, Arbeitsgruppe Palliativmedizin; Mitarbeit in der European Association for Palliative Care, Task Force "Palliative Care in Primary Care"; Mitglied im Editorialboard von: BMC Geriatrics, Zeitschrift für Palliativmedizin; Expertenbeirat der Bertelsmann Stiftung für den „Faktenscheck Palliativversorgung“; Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: Zeitschrift für Allgemeinmedizin, Zeitschrift für Palliativmedizin, Das Gesundheitswesen; Der Schmerz, BMJ Supportive & Palliative Care, BMC Palliative Care, BMC Family Practice, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen; Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft; Gutachter für wiss. Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, European Association for Palliative Care; Vorsitzender des Promotionsausschuss 3.3.1 der MHH; stellv. Mitglied der Sektion III der MHH; Mitglied der Studienkommission der MHH; Mitglied im Forum „Ärztliche Verantwortung in der letzten Lebensphase“ der Ärztekammer Niedersachsen.

Junius-Walker, Ulrike (PD Dr. med.): Mitglied im Demenznetzwerk Aktiv Hannover, Reviewtätigkeit für internationale Zeitschriften, Mitglied des Promotionsprüfungsausschusses 4.2.1 der MHH.

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.): 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; Mitglied der DGP-AG Nicht-tumorpatienten der; Mitglied der AG der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) zur „Aktualisierung der S3 Leitlinie „Pflegerische Angehörige bei Erwachsenen (DEGAM-Leitlinie Nr. 6) Mandat der DGP; Reviewtätigkeit für die Zeitschriften: Patient Education and Counseling; PLOS one.; Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ).

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.

Krause, Olaf (Dr. med.): Gutachtertätigkeit für den Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK).

Jünger, Saskia (Dr. rer. medic.): Mitglied der Arbeitsgruppe Qualitative Methoden des Deutschen Netzwerks für Versorgungsforschung (DNVF); Mitglied des Editorial Board des European Journal of Palliative Care (EJPC); Reviewtätigkeit für internationale Fachzeitschriften: Palliative Medicine; BMC Palliative Care; Journal of Pain and Symptom Management; Journal of Supportive Care in Cancer; Journal of Palliative Care; Pediatrics.

Bokhof, Beate (Dr. rer. medic., MSc Epi): Mitarbeit in den Arbeitsgruppen Epidemiologische Methoden, Herz-Kreislauf- & Stoffwechselerkrankungen, Krebs Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi).

Schleef, Tanja (Dipl.-Med. Päd., MPH): Mitglied der Promotionskommission Dr. PH.

## 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/anesthesiologie.html](http://www.mh-Hannover.de/anesthesiologie.html)

■ Keywords: Schmerzmedizin, perioperative Organprotektion, Hämostaseologie, pädiatrische Anästhesie

### Forschungsprofil

Die Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin bearbeitet primär die Forschungsschwerpunkte Schmerzmedizin, perioperative Organprotektion, Hämostaseologie und pädiatrische Anästhesie. Projekte aus diesen Themenbereichen werden durch eine klinikinterne Forschungsstruktur vorangetrieben und gefördert. Die Forschungsvorhaben repräsentieren sowohl grundlagen-orientierte als auch klinische Projekte, die inhaltlich stark miteinander verknüpft sind und darauf ausgelegt sind klinisch-relevante Aussagen treffen zu können. Im Mittelpunkt unseres wissenschaftlichen Interesse steht eine Verbesserung der Patientenversorgung in allen vier Säulen unseres Faches: Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerzmedizin.

Die Forschung über die Entstehung und Behandlung von Schmerzen ist sowohl durch grundlagen-orientierte als auch durch klinisch ausgerichtete Arbeitsgruppen vertreten. In den Laborräumen der Klinik werden, u.a. mittels molekularbiologischer und elektrophysiologischer Methoden, zelluläre Mechanismen des peripheren Nervensystems erforscht. Ein vordergründiges Ziel dieser Projekte ist die Identifizierung und Charakterisierung von Schlüsselmechanismen der peripheren Schmerzentstehung, die noch nicht vollständig bekannt sind bzw. deren Funktion und Pharmakologie noch nicht erforscht wurden. In präklinischen humanen Schmerzmodellen, in denen klinisch relevante Schmerzqualitäten durch standardisierte Messprotokolle induziert werden, können Effekte bereits etablierter oder neu entwickelter Analgetika an gesunden Probanden untersucht werden. In der letzten Stufe werden neue Analgetika im Rahmen von klinischen Studien an definierten Patientengruppen getestet und hinsichtlich analgetischer Effektivität evaluiert.

In dem Forschungsschwerpunkt „perioperative Organprotektion“ werden in der grundlagen-orientierten Forschung Mechanismen zur Organprotektion und Adaptation in präklinischen Tiermodellen wie Myokardischämie und Myokardhypertrophie untersucht. Hierbei sollen neu identifizierte Zielproteine hinsichtlich deren physiologischer und pathophysiologischer Funktionen studiert werden, um somit ggf. als Zielproteine für neue therapeutische Strategien erkannt zu werden. Ebenso werden anhand von retrospektiven und prospektiven Studien verschiedene Methoden der Atemwegssicherung und Ventilation studiert, die für die Lungenfunktion im perioperativen Umfeld von entscheidender Bedeutung sein können.

Im Forschungsschwerpunkt „Hämostaseologie“ werden in klinischen Studien gerinnungsaktive Substanzen hinsichtlich deren Effektivität und Sicherheit in definierten Patientengruppen während oder nach bestimmten chirurgischen Eingriffen untersucht. Neben der klassischen laborchemischen Diagnostik werden hierzu auch Methoden der „Point-Of-Care“ Gerinnungsdiagnostik verwendet, die in unserer Klinik auch für die tägliche Routine am Patienten Verwendung finden. Ein wichtiges Ziel ist es, sichere Strategien und Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln, die zur Reduktion der Transfusion von Blutprodukten im Sinne der Entwicklung eines „Patient Blood Management“ verhelfen können. Die Strukturen eines funktionierenden Patient Blood Managements an der Medizinischen Hochschule Hannover werden derzeit unter unserer Federführung etabliert.

Im Schwerpunkt „pädiatrische Anästhesie“ werden sowohl präklinische als auch klinische Studien zum perioperativen Management von Kindern in verschiedenen Altersklassen durchgeführt (Nüchternheit, Volumentherapie und Schmerztherapie). Als eine der wenigen Zentren in Deutschland beschäftigt sich die Arbeitsgruppe um die Neuentwicklung perioperativ eingesetzter Methoden und Pharmaka, die für eine erhöhte Sicherheit und Komfort in der pädiatrischen Anästhesiologie notwendig sind.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Quaternary Lidocaine Derivative QX-314 Activates and Permeates Human TRPV1 and TRPA1 to Produce Inhibition of Sodium Channels and Cytotoxicity**

In der Arbeitsgruppe experimentelle Schmerzforschung der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin werden periphere Schmerzmechanismen hinsichtlich deren Funktion und Pharmakologie in vitro untersucht. In der vorliegenden Studie wurde die Interaktion des nicht-membrangängigen Lokalanästhetikums QX-314 mit den humanen Isoformen der polymodalen Ionenkanäle TRPA1 und TRPV1 untersucht.

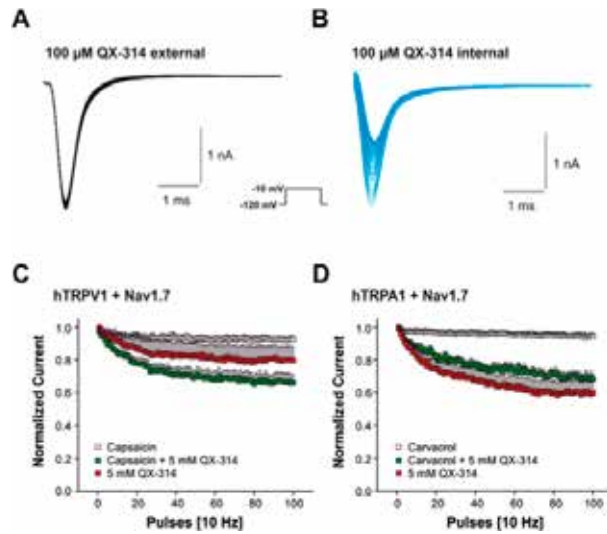
Lokalanästhetika sind nicht-selektive und reversible Inhibitoren aller bekannten Untereinheiten spannungsabhängiger Natriumkanäle, die sowohl im peripheren und zentralen Nervensystem als auch in der Skelett- und Herzmuskulatur für die Entstehung von Aktionspotentialen notwendig sind. Aufgrund der nicht-selektiven Inhibition ermöglichen herkömmliche Lokalanästhetika keine selektive sensorische Blockade, die allerdings für perioperative Nervenblockaden und für die Therapie chronischer Schmerzen wünschenswert wäre. Eine derzeit intensiv diskutierte Strategie zur Etablierung einer selektiven sensorischen Blockade, ist das selektive Einschleusen von nicht-membranpermeablen Natriumkanalblocker in nozizeptiven sensiblen Nervenfasern. Die Strategie wurde unlängst in vitro und im Mausmodell erfolgreich etabliert, indem das nicht-membranpermeable Lidocainderivat QX-314 durch die Kanalpore des Capsaicin-Rezeptors TRPV1 geschleust werden konnte. In vivo resultiert eine Nervenblockade mittels QX-314 und Capsaicin in eine sehr lang anhaltende sensorische Nervenblockade, die in transgenen Mäusen ohne TRPV1 deutlich abgeschwächt ist. Ein ähnlicher Effekt kann auch durch die Aktivierung des Senf-Rezeptors TRPA1 erzielt werden, da die Kanalpore dieses Ionenkanals ebenfalls permeabel für QX-314 zu sein scheint. In späteren Studien konnte allerdings an Ratten gezeigt werden, dass die nervennahe Injektion von QX-314 zu einer ausgeprägten Neurotoxizität mit Nervenverlust bis hoch zum Rückenmark resultiert.

Eine Bestätigung der bislang nur in Nagetieren publizierten Ergebnisse an den humanen Isoformen beider Ionenkanäle stand vor der Durchführung der hier dargestellten Studie aus, und der Mechanismus der QX-314-induzierten Neurotoxizität war nicht aufgeklärt. In der vorliegenden Studie prüften wir die Hypothese, dass die human (h) Isoformen von TRPV1 und TRPA1 eine Permeation von QX-314 ins Zytosol und damit eine Blockade von Natriumkanälen vermitteln können. Darüber hinaus gingen wir der Frage nach, ob TRPV1 oder TRPA1 als Mechanismen an der QX-314-induzierten Zytotoxizität beteiligt sind.

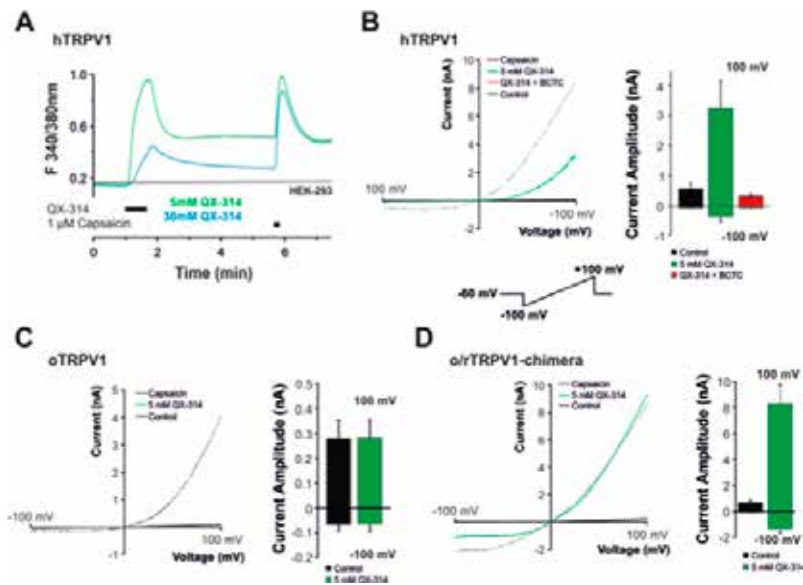
Mangels humaner Nervenzellen mit TRPV1 und TRPA1 wählten wir als zelluläres Modell HEK-293 Zellen mit einer stabilen Expression von rekombinanten hTRPA1 oder hTRPV1 Kanälen. Die Permeation von QX-314 wurde mittels Patch-Clamp Elektrophysiologie durch die Blockade von Natriumströmen in Zellen mit dem Natriumkanal Nav1.7 untersucht. Direkte Effekte von QX-314 an hTRPV1 und hTRPA1 wurden durch Patch Clamp und Calcium-Imaging erfasst. Experimente zu zytotoxischen Eigenschaften von QX-314 erfolgten mittels Durchflusszytometrie.

Originalpublikation: Stüber et al., Quaternary Lidocaine Derivative QX-314 Activates and Permeates Human TRPV1 and TRPA1 to Produce Inhibition of Sodium Channels and Cytotoxicity. *Anesthesiology*. 2016 [Epub ahead of print].

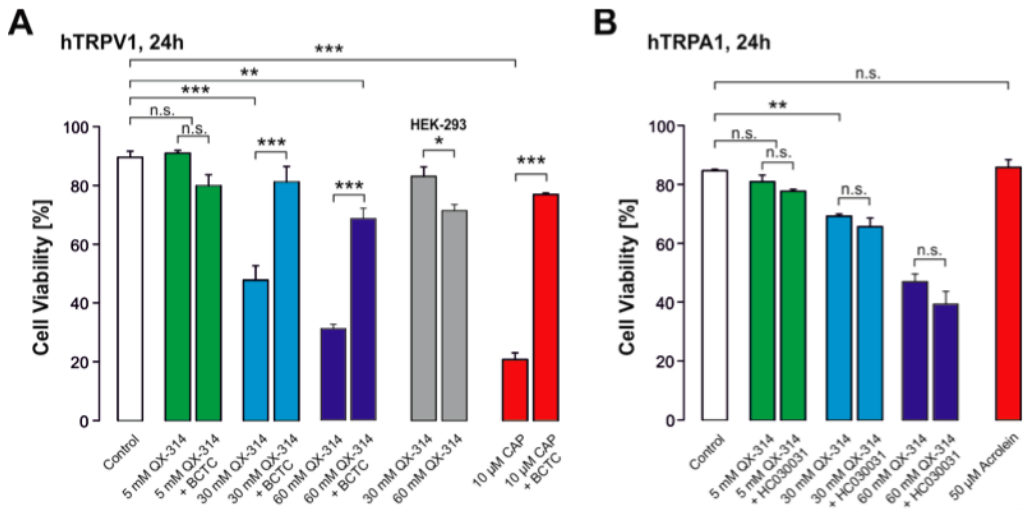
Unsere ersten Daten mit der Wirkung von QX-314 an Nav1.7 zeigten deutlich, dass auch die human Isoformen von TRPV1 und TRPA1 permeabel für das große Molekül QX-314 sind. Jedoch gaben diese Daten auch darauf Hinweise, dass QX-314 die Kanalporen von TRPV1 und TRPA1 auch ohne vorherige Aktivierung durch einen klassischen potenten TRP Kanal-Agonisten permeieren kann. Dieser Befund könnte dadurch bedingt sein, dass QX-314 selbst als Agonist von TRP Kanälen fungieren kann [Abbildungen 1-3]. Fazit:



**Abb. 1:** Lokalanästhetika induzieren eine frequenz-abhängige Blockade von Natriumkanälen. Appliziert von außen induziert QX-314 keine Inhibition bei Aktivierung von Nav1.7 bei 10 Hz (A), jedoch bei einer intrazellulären Applikation (B). Bei Co-Expression mit TRPV1 (C) oder TRPA1 (D) induziert die externe Applikation von 10 mM QX-314 eine starke Inhibition von Nav1.7, jedoch auch ohne Applikation eines Agonisten der jeweiligen TRP Kanäle. Diese Daten belegen, dass QX-314 durch die Kanalpore von TRPA1 und TRPV1 permieren können.



**Abb. 2:** In weiteren Experimenten wurde untersucht, ob QX-314 als Agonist für TRPV1 oder TRPA1 fungiert. Mittels ratiometrischem Calciumimaging an Zellen mit Expression von TRPV1 oder TRPA1 wurde festgestellt, dass 5 und 30 mM QX-314 sowohl TRPV1 (A) als auch TRPA1 (nicht dargestellt) aktiviert, d.h. QX-314 induzierte in diesen Zellen einen Anstieg des intrazellulären Calciums. Mittels Patch Clamp konnte nachgewiesen werden, dass QX-314 Ionenströme durch die Aktivierung von TRPV1 (B) und TRPA1 (nicht dargestellt) induziert, die mittels selektiven Kanalantagonisten (BCTC für TRPV1 in B) blockiert wurden. Für TRPV1 konnte weiterhin nachgewiesen werden, dass die Aktivierung durch eine Interaktion von QX-314 mit der Capsaicin-Bindungsstelle zustande kommt. Dieser Nachweis gelang durch den Austausch der Bindungsstelle zwischen der Capsaicin-insensiblen TRPV1 des Kaninchens (C), und der Capsaicin-sensitiven TRPV1 der Ratte (D).



**Abb. 3:** Mittels Durchflußzytometrie wurde nach Färbung mit Annexin V und Propidiumiodid geprüft, ob eine QX-314-vermittelte Zytotoxizität in HEK293 Zellen mit TRPV1 (A) oder TRPA1 (B) nachzuweisen ist. In Zellen mit TRPV1 induzierte QX-314 einen konzentrationsabhängigen Zelltod, der fast komplett durch den potenten TRPV1-Antagonisten BCTC unterdrückt wurde. In Zellen ohne TRPV1 hingegen, induzierte QX-314 bis 60 mM nur einen schwachen Zelltod. Ähnlich wie für QX-314 konnte eine ausgeprägte Zytotoxizität für Capsaicin in Zellen mit TRPV1 nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu TRPV1 konnte für TRPA1 keinen QX-314-induzierten Zelltod durch QX-314 nachgewiesen werden (B). In Konzentrationen bis 60 mM induzierte QX-314 zwar einen signifikanten Zelltod, dieser ließ sich jedoch nicht durch den TRPA1-Antagonisten HCO30031 unterbinden. Weiterhin konnte für den TRPA1-Agonisten Acrolein auch keine Zytotoxizität durch die Aktivierung von TRPA1 nachgewiesen werden. Die Aktivierung von den calciumpermeablen Ionenkanälen TRPV1 und TRPA1 vermittelt wie bereits dargestellt einen starken Anstieg des intrazellulären Calciums. In der Literatur mehrfach beschrieben ist eine TRPV1-vermittelte Neurotoxizität, die nach derzeitiger Lehrmeinung maßgeblich durch intrazelluläres Calcium vermittelt wird. Unser Befund, dass QX-314 als TRPV1- und TRPA1-Agonist fungiert, könnte daher auch den Mechanismus der in Nagetieren beschriebenen Neurotoxizität durch QX-314 erklären.

Anhand der vorliegenden Studie können wir im Wesentlichen drei Aussagen treffen [Abbildung4]:

- Die humanen Isoformen von TRPV1 und TRPA1 sind durchlässig für QX-314.
- QX-314 fungiert als Agonist für sowohl TRPV1 als auch für TRPA1.
- TRPV1, aber nicht TRPA1 vermittelt eine QX-314 induzierte Zytotoxizität, vermutlich einen Calcium-abhängigen Mechanismus.

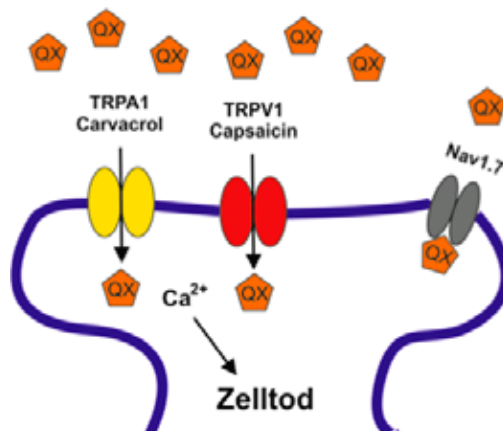


Abb. 4:

Diese Befunde könnten für die translationale Entwicklung einer QX-314-basierten selektiven sensorischen Nervenblockade in Patienten wegweisend sein.

- Projektleitung: Stüber, Thomas (Dr.), Leffler, Andreas (Prof.)

### Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

#### TRPV1 Aktivierung durch reaktive Paracetamolmetaboliten - Wirkweise und Implikationen für Analgesie, Antipyrese und Hepatotoxizität

- Projektleitung: Eberhardt, Mirjam (Dr.); Förderung: Junge Akademie MHH

#### Gerinnungsmanagement bei Polytraumapatienten

- 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

#### 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: BBraun-Stiftung

#### Gewebespeicherung und Auswirkungen von kolloidalen Infusionslösungen auf die Nierenfunktion: Funktionelle und histopathologische Veränderungen im pädiatrischen Tiermodell

- Projektleitung: Witt, Lars (Dr.); Sümpelmann, Robert (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Glage, Silke (Dr.), Experimentelle Pathologie, MHH, Pape, Lars (Prof.), Pädiatrische Nephrologie, MHH; Förderung: HILF

#### Infusionen von Gelatine bei Kindern bis zum 12. Lebensjahr

- Projektleitung: Sümpelmann, Robert (Prof.); Kooperationspartner: Becke, K (Dr.), Nürnberg, Eich, Christoph (Prof.), Hannover, Bult; Förderung: BBraun

#### Etablierung des Intensiv-EEG-Monitorings als Routineüberwachungsmethode

- Projektleitung: Schultz, Barbara (PD Dr.); Schultz, Arthur (PD Dr.); Förderung: Rudolf-Frey-Stiftung

#### Die Relevanz „neuronaler“ spannungsabhängiger Natriumkanäle für die kardiodepressive Wirkung von oxidativem Stress und Anästhetika

- Projektleitung: Stoetzer, Carsten (Dr.); Förderung: HILF, MHH

#### Originalpublikationen

Adams HA, Flemming A, Krettek C, Koppert W. Der Notfallplan des Krankenhauses. Med Klin Intensivmed Notfmed 2015;110(1):37-48

Andersson DA, Filipovic MR, Gentry C, Eberhardt M, Vastani N, Leffler A, Reeh P, Bevan S. Streptozotocin Stimulates the Ion Channel TRPA1 Directly: INVOLVEMENT OF PEROXYNITRITE. J Biol Chem 2015;290(24):15185-15196

Dennhardt N, Beck C, Huber D, Nickel K, Sander B, Witt LH, Boethig D, Sümpelmann R. Impact of preoperative fasting times on blood glucose concentration, ketone bodies and acid-base balance in children younger than 36 months: A prospective observational study. Eur J Anaesthesiol 2015;32(12):857-861



- 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
- Dusch M, van der Ham J, Weinkauff B, Benrath J, Rukwied R, Ringkamp M, Schmelz M, Treede RD, Baumgärtner U. Laser-evoked potentials mediated by mechano-insensitive nociceptors in human skin. *Eur J Pain* 2015;DOI: 10.1002/ejp.810
- Flieler M, Eich C, Becke K, Badelt G, Leimkuhler K, Messroghli L, Boethig D, Sumpelmann R. Metamizole for postoperative pain therapy in 1177 children: A prospective, multicentre, observational, postauthorisation safety study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32(12):839-843
- Frisius J, Ebeling M, Karst M, Fahlbusch R, Schedel I, Gerganov V, Samii A, Lüdemann W. Prevention of venous thromboembolic complications with and without intermittent pneumatic compression in neurosurgical cranial procedures using intraoperative magnetic resonance imaging. A retrospective analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2015;133:46-54
- Hong B, Biertz F, Raab P, Scheinichen D, Ertl P, Grosshennig A, Nakamura M, Hermann EJ, Lang JM, Lanfermann H, Krauss JK. Normobaric hyperoxia for treatment of pneumocephalus after posterior fossa surgery in the semisitting position: a prospective randomized controlled trial. *PLoS One* 2015;10(5):e0125710
- Ius F, Sommer W, Kienek D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Erdfelder C, Verboom M, Kielstein J, Tecklenburg A, Greer M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. IgM-Enriched Human Intravenous Immunoglobulin-Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti-HLA Antibodies After Lung Transplantation. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001027
- Ius F, Sommer W, Tudorache I, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Molitoris U, Gras C, Juettner B, Puntigam J, Oepenhoefel J, Greer M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Hoepfer MM, Haverich A, Kuehn C, Warnecke G. Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and midterm results. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(1):49-58
- Janssen H, Wagner CS, Demmer P, Callies S, Sölter G, Loghmani-khouzani H, Hu N, Schuett H, Tietge UJ, Warnecke G, Larmann J, Theilmeier G. Acute perioperative-stress-induced increase of atherosclerotic plaque volume and vulnerability to rupture in apolipoprotein-E-deficient mice is amenable to statin treatment and IL-6 inhibition. *Dis Model Mech* 2015;8(9):1071-1080
- Jüttner B, Tetzlaff K. Hyperbare Therapie und Tauchmedizin - Hyperbare Therapie Teil 1: evidenzbasierte Akutversorgung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015;50(10):618-25; quiz 626
- Jüttner B, Wölfel C, Liedtke H, Meyne K, Werr H, Brauer T, Kemmerer M, Schmeisser G, Piepho T, Müller O, Schöppenthau H. Diagnostik und Behandlung von Tauchunfällen: Neue Leitlinie Tauchunfall 2014-2017. *Anaesthesist* 2015;64(6):463-468
- Karsten J, Heinze H. Beatmung als Trigger für Organdysfunktion und Sepsis. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2015;DOI: 10.1007/s00063-015-0030-2
- Larmann J, Jurk K, Janssen H, Müller M, Herzog C, Lorenz A, Schmitz M, Nofer JR, Theilmeier G. Hepatic Overexpression of Soluble Urokinase Receptor (uPAR) Suppresses Diet-Induced Atherosclerosis in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient (LDLR<sup>-/-</sup>) Mice. *PLoS One* 2015;10(8):e0131854
- Lu R, Bausch AE, Kallenborn-Gerhardt W, Stoetzer C, Debruin N, Ruth P, Geisslinger G, Leffler A, Lukowski R, Schmidtko A. Slack channels expressed in sensory neurons control neuropathic pain in mice. *J Neurosci* 2015;35(3):1125-1135
- Mashaqi B, Ismail I, Siemeni TT, Ruemke S, Fleissner F, Zhang R, Wiegmann B, Filitz J, Gottlieb J, Haverich A. Local Anesthetics delivered through Pleural Drainages improve Pain and Lung Function after Cardiac Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1558994
- Muriel A, Penuelas O, Frutos-Vivar F, Arroliga AC, Abraira V, Thille AW, Brochard L, Nin N, Davies AR, Amin P, Du B, Raymonds K, Rios F, Violi DA, Maggiore SM, Soares MA, Gonzalez M, Abroug F, Bülow HH, Hurtado J, Kuiper MA, Moreno RP, Zeggwagh AA, Villagomez AJ, Jibaja M, Soto L, D'Empaire G, Matamis D, Koh Y, Anzueto A, Ferguson ND, Esteban A. Impact of sedation and analgesia during noninvasive positive pressure ventilation on outcome: a marginal structural model causal analysis. *Intensive Care Med* 2015;41(9):1586-1600
- Nickel FT, Ott S, Möhringer S, Münster T, Riess S, Filitz J, Koppert W, Maihöfner C. Effects of Different Anesthetics on Pain Processing in an Experimental Human Pain Model. *Pain Pract* 2015;DOI: 10.1111/papr.12326
- Polte T, Petzold S, Bertrand J, Schütze N, Hinze D, Simon JC, Lehmann I, Echtermeyer F, Pap T, Averbek M. Critical role for syndecan-4 in dendritic cell migration during development of allergic airway inflammation. *Nat Commun* 2015;6:7554
- Ramackers W, Klose J, Tiede A, Werwitzke S, Rataj D, Friedrich L, Johanning K, Vondran FW, Bergmann S, Schuettler W, Bockmeyer CL, Becker JU, Klempnauer J, Winkler M. Effect of TNF-alpha blockade on coagulopathy and endothelial cell activation in xenoperfused porcine kidneys. *Xenotransplantation* 2015;22(4):284-294
- Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Rahe-Meyer N, Menicanti L, Frigiola A, Surgical Clinical Outcome REsearch (SCORE) Group. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2015;4(6):e002066
- Rojas SV, Martens A, Zweigerdt R, Baraki H, Rathert C, Schecker N, Rojas-Hernandez S, Schwanke K, Martin U, Haverich A, Kutschka I. Transplantation Effectiveness of Induced Pluripotent Stem Cells Is Improved by a Fibrinogen Biomatrix in an Experimental Model of Ischemic Heart Failure. *Tissue Eng Part A* 2015;21(13-14):1991-2000

Schrimpf C, Gillmann HJ, Sahlmann B, Meinders A, Larmann J, Wilhelmi M, Aper T, Rustum S, Lichtinghagen R, Theilmeier G, Teebken OE. Renal function interferes with copeptin in prediction of major adverse cardiac events in patients undergoing vascular surgery. *PLoS One* 2015;10(4):e0123093

Stoetzer C, Leffler A, Filitz J. Opioidgewohnte Patienten - Perioperatives Management. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015;50(2):102-111

Stoetzer C, Reuter S, Doll T, Foadi N, Wegner F, Leffler A. Inhibition of the cardiac Na channel alpha-subunit Nav1.5 by propofol and dexmedetomidine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2016;389(3):315-325

Sutherasan Y, Penuelas O, Muriel A, Vargas M, Frutos-Vivar F, Brunetti I, Raymonds K, D'Antini D, Nielsen N, Ferguson ND, Böttiger BW, Thille AW, Davies AR, Hurtado J, Rios F, Apezteguia C, Violi DA, Cakar N, Gonzalez M, Du B, Kuiper MA, Soares MA, Koh Y, Moreno RP, Amin P, Tomicic V, Soto L, Bülow HH, Anzueto A, Esteban A, Pelosi P, VENTILA GROUP. Management and outcome of mechanically ventilated patients after cardiac arrest. *Crit Care* 2015;19:215

Tetzlaff K, Jüttner B. Hyperbare Therapie und Tauchmedizin - Hyperbare Therapie Teil 2: adjuvante Therapieoptionen. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015;50(10):628-35; quiz 636

Witt L, Glage S, Lichtinghagen R, Pape L, Boethig D, Dennhardt N, Heiderich S, Leffler A, Sümpelmann R. Impact of high doses of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Paediatr Anaesth* 2016;26(3):259-265

Zilian E, Saragih H, Vijayan V, Hiller O, Figueiredo C, Aljabri A, Blaszczyk R, Theilmeier G, Becker JU, Larmann J, Immenschuh S. Heme Oxygenase-1 Inhibits HLA Class I Antibody-Dependent Endothelial Cell Activation. *PLoS One* 2015;10(12):e0145306

## Übersichtsarbeiten

Adams HA, Flemming A, Lange C, Koppert W, Krettek C. Versorgungskonzepte im Grossschadens- und Katastrophenfall. Das Konzept der Erstversorgungsklinik. *Med Klin Intensivmed Notfallmed* 2015;110(1):27-36

Heiderich S, Klingler W, Hoppe K. Maligne Hyperthermie und andere seltene neuromuskuläre Erkrankungen im Rettungsdienst - in der Summe gar nicht so selten? *Der Notfallsanitäter* 2015;3(8):58-59

Hilfiker-Kleiner D, Westhoff-Bleck M, Gunter HH, von Kaisenberg CS, Bohnhorst B, Hoeltje M, Kuehn C. A management algorithm for acute heart failure in pregnancy. The Hannover experience. *Eur Heart J* 2015;36(13):769-770

Höltje M, Osthaus WA, Koppert W. Part-time concepts in anaesthesia - example of a department of anaesthesiology at a university hospital in Germany. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015;50(5):358-363

Jüttner B, Wölfel C, Liedtke H, Meyne K, Werr H, Bräuer T, Kemmerer M, Schmeißer G, Piepho T, Müller O, Schöppenthau H. Guideline for diving accidents. *ASU International, Occupational, social environmental medicine* 2015;(9)

Stephan M, Karst M, Bernateck M. Medikamentöse Behandlungsstrategien bei chronischen Schmerzen: Schwerpunkt antihyperalgetisch wirksame Substanzen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2015;83(7):402-413

## Abstracts

2015 wurden 25 Abstracts publiziert.

## Habilitationen

Hanke, Alexander (PD Dr. med.): Der Einsatz von Point-of-Care-Verfahren zum Gerinnungsmonitoring in Anästhesie und Intensivmedizin from bench to bedside.

## Promtionen

Bäumker, Ines Lena (Dr. med.): Influence of the sevoflurane concentration on the occurrence of epileptiform EEG patterns.

Eckhardt, Jan Sören (Dr. med.): Kritische retrospektive Analyse zur elektiven Anwendung des „Esophageal Tracheal Combute“ als Mittel zur Sicherung der Atemwege bei Narkosen

Mahn, Alexandra (Dr. med.): Schmerzmittelgebrauch durch Marathonläufer und die dadurch bedingte Veränderung der Inzidenz von kardiovaskulären, gastrointestinalen und muskuloskelettalen Nebenwirkungen.

Probst, Matthias Rüdiger (Dr. med.): Einfluss von Applikationsform, EEG-Monitoring, Geschlecht und Alter auf den Propofolverbrauch bei intravenöser Anästhesie.

Salger, Michaela (Dr. med.): Einfluss von Mycophenolat (MPA) auf die Aktivität der Phagozytose und des Respiratory Burst neutrophiler Granulozyten und Monozyten.

Schaland, Matthias (Dr. med.): Allogene Erythrozytenkonzentrate und ihr Einfluss auf die Zytokinfreisetzung im menschlichen Vollblut in vitro.

## Wissenschaftspreise

Eberhardt, Mirjam (Dr.): EFIC IBSA award 2015 Inherited pain: sodium channel Nav 1.7 A1632T mutation causes erythromelalgia due to a shift of fast inactivation.

## 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.

## 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: Rehabilitationsmedizin, Physikalische und Rehabilitative Medizin (PRM), Physikalische Therapie, Rehabilitationsforschung- und -wissenschaften

## Forschungsprofil

Das Gesundheitssystem und somit auch das Rehabilitationssystem befinden sich durch die demographische Entwicklung und die Zunahme chronischer Erkrankungen und Behinderungen in einem fortlaufenden Wandel. Hinzu kommen gestiegene Überlebensraten nach schweren Erkrankungen und Unfällen, die häufig mit bleibenden Funktionseinschränkungen verbunden sind. Somit wird der Bedarf an rehabilitativer Versorgung weiter stark ansteigen (vor allem bei älteren Menschen), während sich vermutlich sowohl die finanziellen als auch personellen Ressourcen reduzieren. Daher kann die Sicherstellung einer qualitativ hochwertigen Rehabilitation nur durch eine Steigerung der Effektivität und Effizienz der Rehabilitationsmaßnahmen gelingen. Innovative Interventionen und Versorgungsformen wie z.B. neue Technologien und sektorenübergreifende Versorgungsmodelle sind gefordert. Dafür sind entsprechende Ist-Analysen (z.B. zum Zugang zur Rehabilitation und zu Schnittstellenproblemen), Entwicklungen, Anwendungen und Evaluationen notwendig, auch im Hinblick auf potenzielle ökonomischer Einsparungen. Darüber hinaus ist die Nutzung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung für die Entwicklung neuer Interventionen wichtig.

Der Bereich der Rehabilitationsforschung und -wissenschaften in der Klinik für Rehabilitationsmedizin hat auf dieses Szenario reagiert und ein zukunftsorientiertes Forschungsprofil entwickelt. Hierzu wurden die Stärken der Abteilung, die Möglichkeiten einer stärkeren Vernetzung in der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und der Forschungsbedarf im Rehabilitationssystem analysiert und Schnittmengen identifiziert. Ein Alleinstellungsmerkmal der Abteilung ist die Integration in einer Klinik und einer multiprofessionellen Forschergruppen sowie die Infrastruktur der MHH.

Unter Berücksichtigung des bisherigen Forschungsprofils und der vorhandenen Stärken der Abteilung wurden die folgenden Arbeitsschwerpunkte definiert:

- Translationale Interventions- und Versorgungsforschung im Bereich chronischer Erkrankungen und Behinderungen (Schmerzrehabilitation, Physikalische Therapien, seltene Erkrankungen und Erkrankungen alter Menschen)
- Entwicklung, Anwendung und Evaluation von bedarfs- und bedürfnisadaptierten Rehabilitationsmodellen mit den Schwerpunkten der Arbeitsplatzorientierung, Schnittstellenoptimierung, Langzeitversorgung und des Zuganges zu rehabilitativen Maßnahmen
- Entwicklung und Vergleich internationaler Rehabilitationssysteme und Rehabilitationsstrategien

Dieses neue Forschungsprofil soll die Qualität der Forschung weiter erhöhen und Chancen für zusätzliche Drittmittel erhöhen. Dabei ist es unbenommen, dass auch andere innovative und/oder drittmittelfinanzierte Forschungsvorhaben durchgeführt werden.

Gleichwohl der Forschungsbereich in hohem Maße von externen Förderungen abhängig ist und diese zumeist durch einschlägige Ausschreibungen akquiriert werden, sollen sich die mittel- bis langfristige Anstrengungen auf die drei o.g. Themen ausrichten - ohne dabei die Stellensicherung durch entsprechende Drittmittelsicherung und somit die personelle Verantwortung aus dem Blick zu verlieren. Dadurch soll sich das derzeitige weite Forschungsspektrum kontinuierlich fokussieren.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Fit for Work and Life - Erste Ergebnisse des umfassenden betrieblichen Gesundheitsmanagement der MHH Hintergrund

Maßnahmen zur betrieblichen Gesundheitsförderung gewinnen kontinuierlich an Bedeutung [1]. Dies ist sowohl durch die steigende Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage, insbesondere auf Grund muskuloskelettaler und psychischer Erkrankungen, als auch durch die verlängerte Lebensarbeitszeit und den prognostizierten demographischen Wandel begründet [2]. Vor diesem Hintergrund wurde von der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) das Programm „Fit for Work and Life“ (FWL) entwickelt und implementiert [3]. Ziel von FWL ist es, im Rahmen eines multimodalen Ansatzes die Leistungsfähigkeit der Beschäftigten wiederherzustellen, zu verbessern oder zu erhalten. Der Ablauf des Programms ist in Abbildung 1 dargestellt. Das Programm gliedert sich in die Bereiche Prävention und Rehabilitation. Im Bereich Prävention werden sowohl Training und Sport (Institut für Sportmedizin; Prof. Dr. med. Uwe Tegtbur) als auch ein psychoedukativer Kurs zur Stressbewältigung (Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie; Prof. Dr. med. Kai G. Kahl) durchgeführt. Beschäftigte mit einer relevanten arbeitsplatzbezogenen Funktionseinschränkung werden im Rehabilitationsbereich je nach Ausmaß ihrer Beeinträchtigung einer einwöchigen Intensivrehabilitation innerhalb der Klinik für Rehabilitationsmedizin der MHH oder einer Rehabilitationsmaßnahme nach dem Konzept der JobReha [4] zugewiesen. Die Teilnahme am Programm ist freiwillig und wird überwiegend als Arbeitszeit angerechnet. Die Zuweisung zu einem der Module erfolgt im Rahmen eines screeninggestützten Arztgespräches.

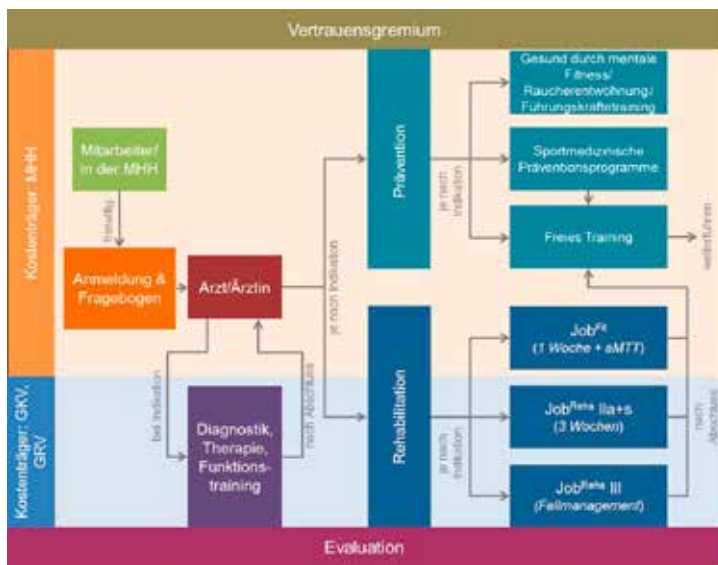


Abb. 1: Ablaufchart [3]

### Methodik

Im Rahmen der begleitenden Evaluationen werden sowohl vor Beginn und am Ende der Intervention als auch drei, sechs und zwölf Monate nach Beginn der Intervention schriftliche Befragungen durchgeführt. Primäre Zielkriterien sind die individuelle Arbeitsfähigkeit gemäß dem Work Ability Index (WAI, [5]) und Arbeitsfähigkeitsdauer der teilnehmenden MitarbeiterInnen. Sekundäre Zielkriterien ist unter anderem die mit dem SF-36 (Short Form Health Survey) erfasste gesundheitsbezogene Lebensqualität. Von TeilnehmerInnen, die der Intervention Job<sup>Reha</sup> zugewiesen

wurden oder aufgrund eines festgestellten diagnostischen Klärungsbedarfs bzw. einer im kassen- oder privatärztlichem Sektor zu erbringenden Leistung noch nicht mit einer Intervention beginnen konnten, liegen keine Evaluationsdaten vor.

Die Effekte wurden mit Varianzanalysen mit Messwiederholungen überprüft. Für die Berechnung der Effektstärke zur Beschreibung der erreichten Veränderung wurde die Mittelwertdifferenz von Prä- und Postmessung an der Prä-Streuung relativiert (standardisierte Effektstärke, SES) [6].

### Ergebnisse

Das Programm begann im Juli 2013. Bis Februar 2016 haben sich 744 MitarbeiterInnen zu dem Programm angemeldet. Seit Programmbeginn haben 399 TeilnehmerInnen das Programm beendet. 247 Befragte nahmen bislang an der Befragung nach sechs Monaten teil und wurden daher in die Analysestichprobe eingeschlossen. Die Stichprobenbeschreibung zu Programmbeginn ist in Abbildung 2 dargestellt.

	n	MW (SD) bzw. %
Geschlecht: weiblich, %	247	65,9
Alter, MW (SD)	247	45,9 (9,3)
Schichtdienst: ja, %	246	26,0
Zugang über BEM: ja, %	247	21,5
Arbeitsunfähigkeit (vorherige 3 Monate): ja, %	244	47,1
Falls ja: Dauer Arbeitsunfähigkeit in Wochen (vorherige 3 Monate), MW (SD)	110	4,1 (4,0)
Arbeitsfähigkeit (WAI, 7-49 Punkte), MW (SD)	240	35,6 (7,1)
% schlechte/ mittelmäßige Arbeitsfähigkeit (7-36 Punkte)		52,1
Psychische Summenskala (SF-36, 0-100 Punkte), MW (SD)	226	46,4 (11,6)
Körperliche Summenskala (SF-36, 0-100 Punkte), MW (SD)	226	46,6 (9,6)

**Abb. 2:** Stichprobenbeschreibung zu Programmbeginn (BEM = Betriebliches Eingliederungsmanagement; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SF-36 = Short Form Health Survey; WAI = Work Ability Index)

Etwa drei Viertel (74,9 %) der MitarbeiterInnen erhielten eine Intervention im präventiven Bereich. Die Zuordnung zu den Interventionen war bedarfsgerecht: TeilnehmerInnen mit einer präventiven Intervention gaben signifikant geringere Arbeitsunfähigkeitszeiten, höhere Arbeitsfähigkeit und bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.

Während der ersten sechs Monate nach Beginn der Teilnahme verbesserten sich die Befragten signifikant ( $p < 0,001$ ) hinsichtlich ihrer Arbeitsfähigkeit und Arbeitsunfähigkeitsdauer (Abbildung 3). Für die Gesamtstichprobe sowie die Subgruppe mit einer präventiven Intervention wurden zu beiden Messzeitpunkten geringe Effekte ( $SES = 0,17$  bis  $0,35$ ) erreicht. Befragte mit einer rehabilitativen Intervention gaben für ihre Arbeitsfähigkeit größere Verbesserungen ( $SES = 0,46$  und  $0,72$ ) an.

Zusätzlich verbesserten sich die MitarbeiterInnen auf den Summenskalen des SF-36. Für die psychische Summenskala war dieser Veränderung in der Gesamtstichprobe über die Zeit signifikant ( $p = 0,008$ ), fand jedoch nur in einem sehr geringen Ausmaß ( $SES < 0,2$ ) statt. Für die TeilnehmerInnen einer rehabilitativen Intervention ließen sich etwas günstigere Effekte feststellen ( $SES = 0,22$  und  $0,20$ ). Die Befragten verbesserten sich hingegen auf der körperlichen Summenskala in einem größeren Ausmaß. Hier wurden auch in der Gesamtstichprobe signifikante Veränderungen mit einer geringen Effektstärke ( $SES = 0,25$ ) erreicht. Auch hier zeigten sich für TeilnehmerInnen mit einer rehabilitativen Intervention höhere Effekte ( $SES = 0,42$  und  $0,49$ ).

	n	Merkmalsausprägungen			Ergebnisse Varianzanalyse mit Messwiederholung					
		Programmbeginn (T0) MW (SD)	3 Monate nach Programm (T3) MW (SD)	6 Monate nach Programm (T4) MW (SD)	Faktor Zeit <sup>1</sup>	p	T0 vs. T3	SES	T0 vs. T4	SES
<b>Arbeitsfähigkeit (Work Ability Index)</b>										
Gesamtstichprobe	226	35,6 (7,2)	37,1 (6,3)	37,9 (6,2)	29,92 (1,8, 403,2)	<0,001	<0,001	<b>0,22</b>	<0,001	<b>0,32</b>
Prävention	163	37,2 (7,0)	38,5 (5,9)	38,9 (5,9)	12,87 (1,8, 286,5)	<0,001	0,002	0,17	<0,001	<b>0,24</b>
Rehabilitation	63	31,1 (5,5)	31,7 (5,8)	35,1 (5,0)	19,20 (1,7, 107,7)	<0,001	<0,001	<b>0,46</b>	<0,001	<b>0,72</b>
<b>Arbeitsunfähigkeitsdauer (Wochen vorherige drei Monate)</b>										
Gesamtstichprobe	195	2,0 (3,5)	0,8 (1,7)	0,9 (1,8)	17,44 (1,4, 272,8)	<0,001	<0,001	<b>0,35</b>	<0,001	<b>0,31</b>
Prävention	141	1,9 (3,5)	0,7 (1,8)	0,8 (1,7)	13,81 (1,5, 207,7)	<0,001	<0,001	<b>0,35</b>	0,002	<b>0,31</b>
Rehabilitation	54	2,2 (3,6)	1,0 (1,6)	1,1 (2,0)	3,85 (1,2, 65,4)	0,096	0,032	<b>0,34</b>	0,066	<b>0,31</b>
<b>Psychische Summenskala (SF-36)</b>										
Gesamtstichprobe	226	46,4 (11,6)	47,4 (10,7)	48,1 (10,2)	5,00 (1,4, 436,3)	0,008	0,068	0,09	0,004	0,15
Prävention	168	47,5 (11,3)	47,9 (10,5)	49,0 (9,7)	2,96 (1,9, 323,2)	0,095	0,454	0,04	0,029	0,14
Rehabilitation	58	43,1 (11,8)	45,7 (11,0)	45,4 (11,1)	3,62 (1,9, 109,1)	0,022	0,025	<b>0,22</b>	0,045	<b>0,20</b>
<b>Körperliche Summenskala (SF-36)</b>										
Gesamtstichprobe	226	46,5 (9,6)	48,9 (8,8)	48,9 (9,6)	14,27 (1,9, 417,9)	<0,001	<0,001	<b>0,25</b>	<0,001	<b>0,25</b>
Prävention	168	48,4 (9,0)	50,2 (8,5)	49,9 (9,5)	5,95 (1,9, 319,3)	0,001	0,001	<b>0,20</b>	0,014	0,18
Rehabilitation	58	41,6 (9,3)	45,5 (8,8)	46,2 (9,2)	11,01 (1,7, 97,4)	<0,001	<0,001	<b>0,42</b>	<0,001	<b>0,49</b>

**Abb. 3:** Evaluationsergebnisse Arbeitsfähigkeit und Arbeitsunfähigkeitsdauer (<sup>1</sup> Greenhouse-Geisser korrigierte Tests; Fett: SES > 0,2; Unterstrichen: p < 0,05; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SES = Standardisierte Effektstärke)

**Diskussion & Ausblick**

Insgesamt weisen die ersten Evaluationsergebnisse auf eine Wirksamkeit der Interventionen hinsichtlich der primären und sekundären Zielkriterien hin. Die für 2017 erwartete 12-Monats-Katamnese wird zeigen, ob die berichteten signifikanten Effekte hinsichtlich der Reduzierung der Arbeitsunfähigkeitsdauer und Verbesserung der Arbeitsfähigkeit (WAI) langfristig stabil und somit nachhaltig sind.

FWL ist in deutschlandweit und auch international das wohl umfassendste Gesundheitsmanagementprogramm. Die Besonderheiten liegen in der ärztlichen Steuerung der TeilnehmerInnen und den auf die individuelle Problemlage fokussierten Interventionen die sowohl auf der Verhaltens- als auch der Verhältnisebene ansetzen.

Eine Überführung in die Routine der MHH wäre sowohl aus Sicht der TeilnehmerInnen als auch aus der Perspektive der ausführenden Abteilungen wünschenswert. Die Finanzierung eines solch umfassenden Programms stellt aufgrund des gegliederten Gesundheitssystems eine der höchsten Hürden dar. Hier sind kreative Lösungen gefragt, damit nicht auf dem „Rücken“ von MitarbeiterInnen Systemfehler ihre Wirkung entfalten.

**Literatur**

1. Beck D, Lenhardt U, Schmitt B, Sommer S. Patterns and predictors of workplace health promotion: cross-sectional findings from a company survey in Germany. BMC Public Health 2015; 15: 343
2. DAK - Unternehmen Leben. DAK-Gesundheitsreport 2011. Gesundheit junger Arbeitnehmer. Hamburg: DAK - Unternehmen Leben; 2011
3. Gutenbrunner C, Egen C, Kahl K, Briest J, Tegtbur U, Miede M, Born M. Entwicklung und Implementierung eines umfassenden Gesundheitsmanagements (Fit for Work and Life) für Mitarbeiter/innen eines Universitätsklinikums - ein Praxisbericht. Gesundheitswesen 2015. doi:10.1055/s-0035-1549955
4. Gutenbrunner C, Schwarze M. JobReha - bedarfsgerechte arbeitsplatzbezogene Rehabilitation: systematische Modellentwicklung. Phys Rehab Kur Med 2011; 21: 234-41
5. Ilmarinen J. Work ability - a comprehensive concept for occupational health research and prevention. Scand J Work Environ Health 2009; 35: 1-5
6. Maier-Riehle B, Zwingmann C. Effektstärkevarianten beim Eingruppen-Prä-Post-Design: Eine kritische Betrachtung. Rehabilitation 2000; 39:189-99.

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Kahl, Kai G. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr. med.), Institut für Sportmedizin; Kahl, Kai G. (Prof. Dr. med.), Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Fuhr, Heike, Personalentwicklung; Förderung: Personalentwicklung, Medizinische Hochschule Hannover

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Auswirkungen verschiedener Eingabegerät am Computerarbeitsplatz auf Muskulatur von Unterarm und Nackengürtel**

■ Projektleitung: Sturm, Christian (Dr. med.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.)

### **Bewegter Leben. Eine kontrollierte Studie zur Wirksamkeit einer am sozialkognitiven Prozessmodell des Gesundheitsverhaltens ausgerichteten Rehabilitationsstrategie zur Verbesserung der körperlichen Aktivität nach Knie- oder Hüftgelenkersatz**

■ Projektleitung: Gottschling-Lang, Annika (Dr. rer. med.); Kooperationspartner: Klinik Niedersachsen (Bad Nenndorf); Förderung: Erwin-Röver-Stiftung

### **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.)

### **Koordinierungsstelle Angewandte Rehabilitationsforschung**

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Ehlebracht-König, Inge (Dr. med.), Rehaklinik Bad Eilsen; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Braunschweig-Hannover

### **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

### **Pathomechanism of playing-related musculoskeletal disorders (PRMD) among music students**

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.), Christian Sturm (Dr. med.), Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Altenmüller, Eckart (Prof. Dr. med.), Institut für Musikphysiologie und Musikermedizin, Hannover

### **Querschnittlähmung in Deutschland. Eine Querschnittstudie zur Gesundheitssituation, sozialer Teilhabe sowie beruflicher Integration Betroffener**

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Veronika Geng (MHSc/MNSc), Manfred-Sauer-Stiftung; Förderung: Manfred-Sauer-Stiftung

### **Rehabilitation bei Personen mit zeitlich befristeter Erwerbsminderungsrente (REBER)**

■ Projektleitung: Briest, Juliane (Dipl.-Psych.); Kooperationspartner: Deutsche Rentenversicherung Bund, Deutsche Rentenversicherung Nord, Deutsche Rentenversicherung Mitteldeutsch, Deutsche Rentenversicherung Baden-Württemberg; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

### **Rehabilitation Service Assessment Tool/Rehabilitation Service Implementation Framework**

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.); Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: World Health Organization (WHO)

### **The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) during Ramadhan fasting in Germany**

■ Projektleitung: Nugraha, Boya (Dr. rer. biol. hum.)



**Wege in die Anschlussrehabilitation - Analyse des Antrags- und Bewilligungsprozesses im Akutkrankenhaus**

■ Projektleitung: Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.), Sturm, Christian (Dr.), Egen, Christoph (Dipl.-Soz.-Wiss. u. Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Sozialdienst MHH, Diakoniekrankenhaus Annastift Hannover, KRH Agness Karll Krankenhaus Laatzen; Förderung: Deutsche Rentenversicherung Bund

**Originalpublikationen**

Andreeva E, Magnusson Hanson LL, Westerlund H, Theorell T, Brenner MH. Depressive symptoms as a cause and effect of job loss in men and women: evidence in the context of organisational downsizing from the Swedish Longitudinal Occupational Survey of Health. *BMC Public Health* 2015;15:1045

Bethge M, Köhler L, Kiel J, Thren K, Gutenbrunner C. Sportliche Aktivität nach Gelenkersatz: Erfahrungen und Erwartungen älterer Rehabilitanden- Ergebnisse einer qualitativen Inhaltsanalyse leitfadengestützter Interviews. *Rehabilitation (Stuttg)* 2015;54(4):233-239

Bethge M, Spanier K, Neugebauer T, Mohnberg I, Radoschewski FM. Self-Reported Poor Work Ability-An Indicator of Need for Rehabilitation? A Cross-Sectional Study of a Sample of German Employees. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94(11):958-966

Briest J, Bieniek S, Bethge M. Intensified Work-related Rehabilitation Aftercare: Study Protocol of a Randomised Controlled Multi-centre Trial. *Phys Rehab Kur Med* 2015;25(3):131-135

Gutenbrunner C, Bickenbach J, Kiekens C, Meyer T, Skempes D, Nugraha B, Bethge M, Stucki G. ISPRM discussion paper: Proposing dimensions for an International Classification System for Service Organization in Health-related Rehabilitation. *J Rehabil Med* 2015;47(9):809-815

Gutenbrunner C, Egen C, Kahl KG, Briest J, Tegtbur U, Miede J, Born M. Entwicklung und Implementierung eines umfassenden Gesundheitsmanagements (Fit for Work and Life) für Mitarbeiter/innen eines Universitätsklinikums - ein Praxisbericht. *Gesundheitswesen* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1549955

Gutenbrunner C, Egen C, Nugraha B. Der Global Disability Action Plan 2014-2021 der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und seine Relevanz für die Physikalische und Rehabilitative Medizin (PRM). *Phys Med Rehabil Kurortmed* 2015;25(4):218-224

Gutenbrunner C, Negrini S, Kiekens C, Zampolini M, Nugraha B. The Global Disability Action Plan 2014-2021 of the World Health Organisation (WHO): a major step towards better health for all people with disabilities. Chance and challenge for Physical and Rehabilitation Medicine (PRM). *Eur J Phys Rehabil Med* 2015;51(1):1-4

Gutenbrunner C, Nugraha B. Why the Collaboration With the World Health Organization (WHO) Is Important for Specialists in Physical and Rehabilitation Medicine. *PM R* 2015;7(5):532-536

Knapp S, Briest J, Bethge M. Work-related rehabilitation aftercare for patients with musculoskeletal disorders: results of

a randomized-controlled multicenter trial. *Int J Rehabil Res* 2015;38(3):226-232

Kröz M, Reif M, Zerm R, Winter K, Schad F, Gutenbrunner C, Girke M, Bartsch C. Do we have predictors of therapy responsiveness for a multimodal therapy concept and aerobic training in breast cancer survivors with chronic cancer-related fatigue? *Eur J Cancer Care (Engl)* 2015;24(5):707-717

Küther G. Neue physiotherapeutische Behandlungsmethoden beim Morbus Parkinson - was ist gesichert? *Phys Med Rehabil Kurortmed* 2015;25(1):11-18

Negrini S, Kiekens C, Meerpohl JJ, Thomson D, Zampolini M, Christodoulou N, Delarque A, Gutenbrunner C, Michail X. Contributing to the growth of Physical and Rehabilitation Medicine (PRM): call for a Cochrane Field in PRM. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015;51(3):239-243

Schwarz B. Exploration von Problemlagen in der orthopädischen Rehabilitation der gesetzlichen Rentenversicherung zur Optimierung der Zuweisungs- und Behandlungsadäquanz. *Rehabilitation (Stuttg)* 2015;54(3):190-197

Schwarz B. Prototypische Fallbeispiele zur Darstellung heterogener Problemlagen von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen in der stationären medizinischen Rehabilitation. *Phys Med Rehabil Kurortmed* 2015;25(4):203-209

Schwarz B, Markin K, Salman R, Gutenbrunner C. Barrieren für Migranten beim Zugang in die medizinische Rehabilitation der gesetzlichen Rentenversicherung. *Rehabilitation (Stuttg)* 2015;54(6):362-368

**Abstracts**

2015 wurden 26 Abstracts publiziert.

**Wissenschaftspreise**

Reißmann, Lara-Marie (Dr. med.): 1. Posterpreis des Rehabilitationswissenschaftlichen Kolloquiums der Deutschen Rentenversicherung.

**Auszeichnungen**

Korallus, Christoph (Dr. med.): Young Teachers' Award der Medizinischen Hochschule Hannover.

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Gutenbrunner, Christoph (Prof. Dr. med.): 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, Rehabilitation Advisory Team for Egypt and Ukraine (on behalf of WHO), 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 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 Física e de Reabilitação (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.

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, Pedelec

## 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.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Schaufenster Elektromobilität: Verbundprojekt e-Rad in Freizeit und Tourismus: „Pedelects als ideales Trainingsgerät zur Steigerung der Gesundheit“**

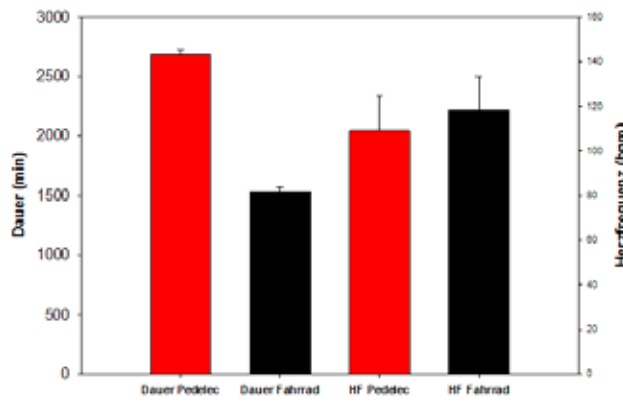
Bewegungsmangel ist ein zentraler Risikofaktor für Herz-Kreislauf- sowie Muskel-Skelett-Erkrankungen. Lediglich 10-20% der erwachsenen Bevölkerung in den hoch entwickelten Industrieländern weisen eine körperlich-sportliche Aktivität von 800 bis 1000 kcal Energieverbrauch zusätzlich zu ihrer „Alltagsbewegung“ auf. Neben sportlicher Aktivität ist die aktive Beförderung, z.B. durch Wechsel des Arbeitsweges vom Auto zum Fahrrad, eine wichtige Ressource zur Erhöhung der körperlichen Aktivität. Dabei könnten e-Räder, sogenannte Pedelects, die bis zu einer Geschwindigkeit von 25 km/h den Radfahrer unterstützen, eine große Rolle spielen, da sie zunehmend erschwinglicher werden und auch weniger geübten Radfahrern den Umstieg gerade bei längeren Arbeitswegen erleichtern. Allerdings ist noch ungeklärt, ob trotz der Motorunterstützung ein genügend großer Trainingsreiz für ein Herz-Kreislauftraining erfolgt.

Die Bundesregierung unterstützt mit der Initiative „Schaufenster E-Mobilität“ die Entwicklung des E-Verkehrs. Im Rahmen des Hannoverschen Verbundvorhabens „e-Rad in Freizeit und Tourismus“ ist die MHH einer von insgesamt acht Projektpartnern und untersucht, welchen Nutzen der Einsatz von Pedelects zur Steigerung der Gesundheit hat. Dabei wird untersucht, ob die Möglichkeit ein Pedelect nutzen zu können, dazu führt, dass Wege, die zuvor nicht mit dem Fahrrad zurückgelegt wurden, durch Fahrten mit dem Pedelect ersetzt werden, und wie groß die körperliche Belastung beim Fahren mit dem Pedelect im Vergleich zu einem normalen Fahrrad ist.

Um die zentralen Fragestellungen beantworten zu können, werden über einen Zeitraum von 12 Monaten in verschiedenen Unternehmen in Hannover (Flughafen Hannover-Langenhagen GmbH, aha Zweckverband Abfallwirtschaft Region Hannover und RICOH DEUTSCHLAND GmbH) Pedelects eingesetzt. Die insgesamt 100 Studienteilnehmer/innen werden sportmedizinisch untersucht und ihre körperliche Aktivität, ihr Gesundheitsverhalten und ihre Arbeitsfähigkeit

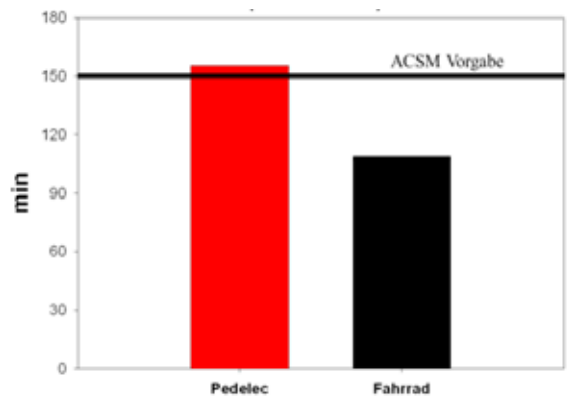
werden erfasst. An diese Eingangsuntersuchungen schließt sich eine achtwöchige Studienphase im Cross-over Design an, während der jede/r Teilnehmer/in eine Interventionsphase mit Pedelec und eine Kontrollphase ohne Pedelec durchläuft.

Nach Auswertung der ersten Ergebnisse zeigt sich die Tendenz, dass die Herzfrequenz bei einer normalen Fahrradfahrt über der einer Pedelecfahrt liegt. Der Umfang und die Dauer der Pedelecfahrten sind im Gegensatz dazu höher (s. Abb. 1).



**Abb. 1:** Dauer und Herzfrequenz (HF) der Pedelec- und Fahrradfahrten.

Gemessen an den Empfehlungen des „American College of Sports Medicine“ (ACSM) würden die Probanden mit dem Pedelec die Empfehlung von 150 min/Woche moderater körperlicher Aktivität (Herzfrequenz größer als 55% der maximalen Herzfrequenz) im Gegensatz zur normalen Fahrradnutzung erfüllen (s. Abb. 2).



**Abb. 2:** Zeit pro Woche im mindestens moderaten Aktivitätsbereich.

Bezüglich eines geänderten Nutzungsverhaltens, bedingt durch die Möglichkeit ein Pedelec fahren zu können, zeigt sich, dass 64% der bisher teilnehmenden Probanden zustimmten, dass sie mit dem Pedelec häufiger fahren als mit einem herkömmlichen Fahrrad. Dabei empfanden 80% bei den Fahrten mit dem Pedelec eine Kraftersparnis und dadurch ein geringeres Erschöpfungsempfinden. Hierdurch erreichten 55% mit dem Pedelec eine größere Entfernung und wählten dabei zu 61% einen hohen Unterstützungsgrad („Turbo“, „Sport“).

Sollten sich diese Teilergebnisse im weiteren Verlauf der Studie bestätigen, lässt sich zusammenfassend festhalten, dass einige der Pedelec-Fahrten einen ausreichend positiven Effekt auf die Gesundheit aufwiesen und Pedelecs somit eine Möglichkeit zur Steigerung moderater Aktivität bieten und damit zur Gesundheitsverbesserung beitragen könnten.

Damit die Messungen von Fahrten mit und ohne Motorunterstützung zusätzlich unter standardisierten Laborbedingungen durchgeführt werden können, wurde ein stationärer Rollenmessstand entwickelt, auf dem ein handelsübliches Pedelec genutzt werden kann (s. Abb. 3). Um neben der Leistung des Radfahrers auch die Leistung des Elektromotors ermitteln zu können, wurde ein Datenlogger entwickelt, der die Kenndaten des Pedelecs, wie z.B. Leistung, Drehzahl oder Geschwindigkeit, aufzeichnet. Somit kann neben der Herzfrequenz auch die Sauerstoffaufnahme als ein wichtiger Parameter zur Bestimmung der körperlichen Belastung ermittelt werden, wobei beide in Beziehung zu dem, bei der Eingangsuntersuchung erfolgten, maximalen Belastungstest auf einem Fahrradergometer gesetzt werden müssen, um die individuelle, optimale Belastungsintensität zu ermitteln.



**Abb. 3:** Stationärer Rollenmessstand in den Räumlichkeiten der Sportmedizin.

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Landeshauptstadt Hannover, Hochschule Hannover, Verkehrsclub Deutschland Landesverband Niedersachsen e.V. (VCD), Naturschutzverband Niedersachsen e.V. (NVN), INSIDE M2M GmbH, KEYMILE GmbH, Landkreis Goslar; Förderung: Bundesministerium für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Schaufenster Elektromobilität: Verbundprojekt e-Rad in Freizeit und Tourismus; „Pedelecs als ideales Trainingsgerät zur Steigerung der Gesundheit“

■ Projektleitung: Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Landeshauptstadt Hannover, Hochschule Hannover, Verkehrsclub Deutschland Landesverband Niedersachsen e.V. (VCD), Naturschutzverband Niedersachsen e.V. (NVN),

INSIDE M2M GmbH, KEYMILE GmbH, Landkreis Goslar; Förderung: Bundesministerium für Verkehr, Bau und Stadtentwicklung

### **Improvement of endogenous regeneration in female healthy volunteers through physical exercise “REBIRTH aktiv women”**

■ Projektleitung: Haverich, Axel (Prof. Dr.); Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.); Melk, Anette (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Klinik für HTTG-Chirurgie, Klinik für Kardiologie, Klinik für Pädiatrische Nephrologie, Institut für Biometrie, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinische Pharmakologie; Förderung: MHH, Rebirth

### **Evaluation der Effekte einer Präventionsmaßnahme zur Rückengesundheit**

■ Projektleitung: Haufe, Sven (Dr.); Kooperationspartner: AOK Niedersachsen; Förderung: AOK Niedersachsen

### **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

#### **Originalpublikationen**

Gutenbrunner C, Egen C, Kahl KG, Briest J, Tegtbur U, Miede J, Born M. Entwicklung und Implementierung eines umfassenden Gesundheitsmanagements (Fit for Work and Life) für Mitarbeiter/innen eines Universitätsklinikums - ein Praxisbericht. Gesundheitswesen 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1549955

Hanff E, Kayacelebi AA, Yanchev GR, Maassen N, Haghikia A, Tsikas D. Simultaneous stable-isotope dilution GC-MS measurement of homoarginine, guanidinoacetate and their common precursor arginine in plasma and their interrelationships in healthy and diseased humans. Amino Acids 2016;48(3):721-732

Holz O, Roepcke S, Watz H, Tegtbur U, Lahu G, Hohlfeld JM. Constant-load exercise decreases the serum concentration of myeloperoxidase in healthy smokers and smokers with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1393-1402

Kahl KG, Kerling A, Tegtbur U, Gützlaff E, Herrmann J, Borchert L, Ates Z, Westhoff-Bleck M, Hueper K, Hartung D. Effects of additional exercise training on epicardial, intra-abdominal and subcutaneous adipose tissue in major depressive disorder: A randomized pilot study. J Affect Disord 2015;192:91-97

Kerling A, Keweloh K, Tegtbur U, Kück M, Grams L, Horstmann H, Windhagen A. Effects of a Short Physical Exercise Intervention on Patients with Multiple Sclerosis (MS). Int J Mol Sci 2015;16(7):15761-15775

Kerling A, Tegtbur U, Gützlaff E, Kück M, Borchert L, Ates Z, von Bohlen A, Frieling H, Hüper K, Hartung D, Schweiger U, Kahl KG. Effects of adjunctive exercise on physiological and psychological parameters in depression: a randomized pilot trial. J Affect Disord 2015;177:1-6

Müller A, Claes L, Wos K, Kerling A, Wunsch-Leiteritz W, Cook B, de Zwaan M. Temperament and risk for exercise dependence: results of a pilot study in female patients with eating disorders compared to elite athletes. Psychopathology 2015;48(4):264-269

Oliver SJ, Harper Smith AD, Costa RJ, Maassen N, Bilzon JL, Walsh NP. Two nights of sleep deprivation with or without energy restriction does not impair the thermal response to cold. Eur J Appl Physiol 2015;115(10):2059-2068

Tsikas D, Rothmann S, Schneider JY, Suchy MT, Trettin A, Modun D, Stuke N, Maassen N, Frolich JC. Development, validation and biomedical applications of stable-isotope dilution GC-MS and GC-MS/MS techniques for circulating malondialdehyde (MDA) after pentafluorobenzyl bromide derivatization: MDA as a biomarker of oxidative stress and its relation to 15(S)-8-iso-prostaglandin F and nitric oxide (NO). J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2015;DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.10.009

Tute E, Engelke B, Haase I, Kupka T, Marschollek M, Schneider G, Stein L, Tegtbur U. Using ICT to Support Individual Guidance in Health Promotion Programs for Increased Physical Activity. Stud Health Technol Inform 2015;210:449-451

#### **Buchbeiträge, Monografien**

Tegtbur U. Organtransplantation. In: Mooren FC, Knapp G, Reimers CD [Hrsg.]: Orthopädie/Rheumatologie/Immunologie. 2. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, 2016. S. 305-312 (Prävention und Therapie durch Sport; 3)

### 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.

Horstmann, Hauke (Dr.): Knietrainer - GenuSport (In Zusammenarbeit mit Dr. S. Weber-Spickschen und kooperierend u.a. mit

der Unfallchirurgie der MHH (Prof. Krettek)); Quaham - Vergleich der VKB Ersatzplastik mit Quadrizepssehnen- und Hamstringssehnen-Transplantat (In Zusammenarbeit mit Prof. Jagodzinski, Unfallchirurgie Bückeburg; Dr. Gernot Felmet, Villingen-Schwenningen); Ultraschallgestützte Glycogenmessung - Korrelation mit der Leistungsphysiologie (Kooperation mit der Sportmedizin der Universität Leipzig (Prof. Dr. Dr. M. Busse))

## Institut für Humangenetik

### ■ Direktor: Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger

Tel.: 0511/532-6537 • 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: Pathologie, Forensik und Genetik

## 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 Regression 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.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Funktionelle Bedeutung epigenetisch regulierter tumorsuppressiver microRNAs im hepatozellulären Karzinom**

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist weltweit eine der häufigsten malignen Erkrankungen und macht 70-80% aller primären Leberkrebserkrankungen aus. Im Jahr 2008 wurden annähernd 750.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Es



wurden fast ebenso viele HCC-bedingte Todesfälle registriert. Der überwiegende Teil der HCC entsteht auf dem Boden einer chronischen Leberschädigung, die in der Regel langfristig mit einer Leberzirrhose einhergeht. Chronisch-virale Hepatitiden durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) oder das Hepatitis-C-Virus (HCV) verursachen über 75% der weltweiten HCC-Erkrankungen. Weitere Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines HCC sind toxische Leberschädigungen durch Alkohol oder Aflatoxine. Die molekularen Prozesse der Hepatokarzinogenese sind im Gegensatz zu den gut definierten Risikofaktoren komplex und bedürfen weiterer Aufklärung, um gezielte HCC-Therapien zu entwickeln.

Das HCC ist ein hochmaligner Tumor mit rascher Progredienz und begrenzten therapeutischen Möglichkeiten. Chemotherapeutika und Hormontherapie sind nur sehr eingeschränkt wirksam, weshalb neue molekulargenetische Zielstrukturen intensiv erforscht werden. Dabei sind in den vergangenen Jahren besonders epigenetische Veränderungen wie die Histonacetylierung in den Fokus gerückt. Die Histonacetylierung ist nach CpG-Promoter- und Histon-Hypermethylierung die letzte und entscheidende epigenetische Modifikation, die für die starke Kondensation des Chromatins und das Abschalten der Transkription in der entsprechenden Chromosomenregion verantwortlich ist. In vielen verschiedenen Tumorentitäten, u.a. beim HCC, ist die Histonacetylierung verändert. Dem Verlust der Acetylierung des Lys16 von Histon H4 wird eine fundamentale Funktion in der Entstehung maligner Tumoren, u.a. des HCC, zugeschrieben. Allerdings ist zurzeit nicht verstanden, welche Signalwege durch die Histonacetylierung beeinflusst werden und welche funktionellen Konsequenzen dies auf die Tumorentstehung hat. Kürzlich wurde bekannt, dass nicht nur Protein-kodierende Gene sondern auch microRNA-Gene sowie lange nicht kodierende RNAs eine entscheidende Rolle bei der Tumorentstehung spielen. Interessanterweise wird die Expression von microRNAs (miRNAs) durch Histonmodifikationen stark beeinflusst. MiRNAs sind kleine, evolutionär konservierte, nicht-kodierende RNAs mit einer Länge von 18-25 Nukleotiden. Sie haben wichtige Funktionen in der Genregulation, indem sie durch komplementäre Basenpaarung mit der mRNA ihrer Zielgene interagieren und so eine reduzierte Translation oder erniedrigte mRNA-Stabilität hervorrufen. Viele Tumoren zeigen eine globale Herunterregulation der miRNA-Expression, aber auch spezifisch veränderte miRNA-Expressionsprofile gegenüber Normalgewebe. Mittels globalen Genexpressionsanalysen an einem Kollektiv von 23 gut untersuchten primären humanen HCC konnten wir zeigen, dass die Histondeacetylasen 1, 2 und 3 (HDAC 1-3) im HCC überexprimiert vorliegen.

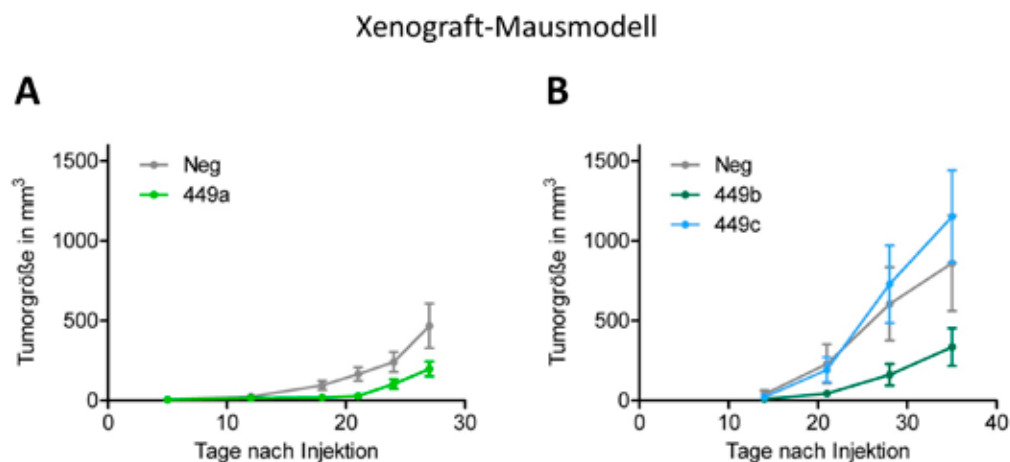
Der Einsatz des HDAC-Inhibitors Trichostatin A (TSA) sowie der spezifische Einsatz von siRNA gegen HDAC 1-3 in HCC-Zelllinien führte zu einer Hyperacetylierung der Histone, einer verminderten Proliferation, einer erhöhten Apoptose und einem veränderten mRNA- und miRNA-Expressionsmuster. Mittels globaler miRNA-Microarray-Analysen konnte die hsa-microRNA-449a (miR-449a) als am stärksten überexprimiert nach TSA-Behandlung von HCC-Zelllinien identifiziert werden. Weitere Untersuchungen zeigten, dass das Onkogen c-MET nach HDAC-Inhibierung sowie durch miR-449a Transfektion in HCC-Zelllinien reduziert exprimiert wird und nachweislich ein Target der miR-449a ist. Die geringe c-MET-Expression hat eine verringerte Phosphorylierung von ERK1/2 zur Folge, was wiederum zur Apoptoseinduktion der HCC-Zellen führt. Im primären humanen HCC ist die miR-449a Expression vermindert, die mit einer erhöhten c-MET-Expression korreliert. Übereinstimmend mit der putativen tumorsuppressiven Rolle, reduziert miR-449a die Proliferation, erhöht die Apoptose und führt zu einem Zellzyklus-Arrest. Insbesondere konnte in vivo gezeigt werden, dass die Überexpression der miR-449a zu einem verringerten Tumorwachstum führt.

MiR-449a ist in einem Cluster mit miR-449b und -c organisiert. Das konservierte miR-449-Cluster kodiert für die miRNAs miR-449a, -b und -c und ist auf dem Chromosom 5q11.2 im zweiten Intron des CDC20B-Gens lokalisiert. MiR-449a und -b sind 22 Nukleotide lang und unterscheiden sich nur an der ersten und letzten Position, während miR-449c mit einer Länge von 25 Nukleotiden größere Sequenzunterschiede zu miR-449a und -b aufweist. Alle Mitglieder der miR-449-Familie zeigen in unterschiedlichen Tumorentitäten eine tumorsuppressive Wirkung durch Induktion eines Zellzyklus-Arrest, Apoptose oder Zelldifferenzierung. Die Effekte der miR-449-Familie im HCC sind jedoch weitgehend unbekannt. Vor allem ist nicht bekannt, ob miR-449a, miR-449b und miR-449c gleiche oder ähnliche Funktionen haben

und ob sie dieselben oder unterschiedliche Zielgene regulieren. Daher war unser Ziel, die miR-449-Familie bezüglich ihrer epigenetischen Regulation, funktionellen Effekte und Zielgene im HCC zu charakterisieren.

Wir konnten zeigen, dass miR-449a, miR-449b und miR-449c gemeinsam durch Histonacetylierung reguliert werden. Durch den Einsatz des HDAC-Inhibitors TSA wurde die Expression der gesamten miR-449-Familie induziert, was auf eine verstärkte Histonacetylierung im Promotor des Wirtsgens CDC20B zurückzuführen war. Die Analyse der funktionellen Effekte nach Überexpression der miR-449-Familie in HCC-Zelllinien zeigte, dass nicht nur miR-449a, sondern alle Vertreter der miR-449-Familie in vitro tumorsuppressive Eigenschaften haben. MiR-449a, miR-449b und miR-449c reduzierten in der HCC-Zelllinie HLE die Zellviabilität, induzierten Apoptose in unterschiedlichem Ausmaß und inhibierten die Migration. In vivo reduzierte - ähnlich wie miR-449a (Abbildung 1A) - auch miR-449b, nicht aber miR-449c, das Wachstum von Tumoren im Xenograft-Mausmodell (Abbildung 1B). Auf diese Weise tragen beide miRNAs zu den tumorsuppressiven Effekten von HDAC-Inhibitoren bei. Die Identifizierung putativer Zielgene von miR-449a, miR-449b und miR-449c legen nahe, welche Signalwege durch die miR-449-Familie signifikant reguliert werden. Dabei wurden u.a. der Wnt/ $\beta$ -Catenin- und der TGF- $\beta$ -Signalweg identifiziert. Diese Signalwege beeinflussen tumorrelevante Funktionen wie das Zellwachstum und -überleben und die Induktion der Apoptose. Die beobachteten tumorsuppressiven Effekte der miR-449-Familie spiegeln also vermutlich die Regulation dieser Signalwege wider. Für die Validierung von Zielgenen wurden zwei relevante putative Zielgene, die in diesen Signalwegen involviert sind, ausgewählt:

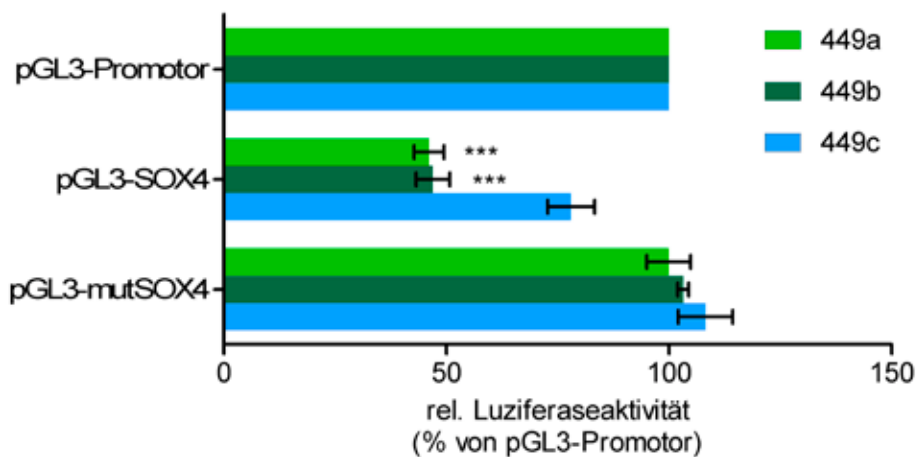
Dies sind BCL9L, das für einen Kofaktor im Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweg kodiert und eine Rolle bei der Regulation von Differenzierungs- und Wachstumsprozessen spielt, und SOX4, das für einen onkogenen Transkriptionsfaktor der TGF- $\beta$ -vermittelten epithelial-mesenchymalen Transition kodiert. Beide wurden als direkte Zielgene der miR-449-Familie validiert.



**Abb. 1:** Reduziertes Tumorwachstum nach Transfektion der miR-Familie 449 im Xenograft-Mausmodell (A) miR-449a, (B) miR-449b und miR-449c Die Zelllinie Huh7 wurde mit 50 nM Negativkontrolle (Neg), (A) miR-449a, (B) miR-449b oder miR-449c transient transfiziert. 72 h nach der Transfektion wurden  $5 \times 10^6$  Zellen subkutan in die linke Flanke von sechs Wochen alten NMRI-nu/nu-Mäusen injiziert. Pro Bedingung wurden sechs Mäuse verwendet. Nach der Injektion wurde das Volumen der subkutanen Tumore im Verlauf bestimmt.

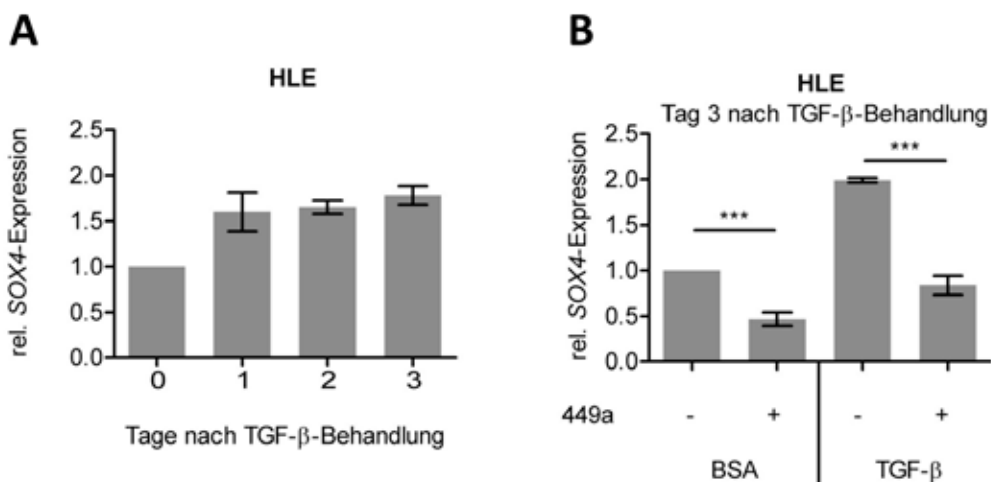
BCL9L bindet direkt an  $\beta$ -Catenin und erhöht dadurch die Transkription von Wnt-Zielgenen. Wnt-Zielgene sind z.B. das Onkogen MYC und CCND1, das für das Zellzyklus regulierende Zyklin D1 kodiert. BCL9L kann also tumorrelevante Prozesse wie das Zellwachstum und -überleben beeinflussen. Nach Einsatz des HDAC-Inhibitors TSA zeigte sich in allen HCC-Zelllinien eine sehr starke Reduktion der BCL9L-Expression. BCL9L war nach transienter Überexpression von miR-449a, miR-449b und miR-449abc, nicht aber miR-449c in der Zelllinie HLE herunterreguliert und ist als potenzielles Zielgen für miR-449a und miR-449b vorhergesagt. Mittels Luziferase-Reporter-Assay konnte gezeigt werden, dass miR-449a und miR-449b, nicht aber miR-449c direkt an die BCL9L-3' UTR binden. Die BCL9L-Expression wurde von miR-449a und miR-449b in allen HCC-Zelllinien reduziert, miR-449c hatte dagegen keinen Einfluss. Durch den Knockdown von BCL9L in der HCC-Zelllinie HLE wurde die Zellviabilität signifikant vermindert und die Apoptose induziert. Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen erstmals, dass BCL9L auch im Kontext des HCCs eine onkogene Rolle spielt und zeigen, dass die miR-449-Familie Effekte auf den Wnt/ $\beta$ -Catenin-Signalweg hat.

Das zweite putative Zielgen der miR-449-Familie, welches näher untersucht wurde, ist SOX4. SOX4 kodiert für den Transkriptionsfaktor SOX4, dessen Expression durch den TGF- $\beta$ -Signalweg induziert werden kann. Der HDAC-Inhibitor TSA reduzierte die SOX4-Expression in den HCC-Zelllinien HLE und Huh7. SOX4 war nach transienter Überexpression von miR-449a, miR-449b, miR-449c und miR-449abc in der Zelllinie HLE herunterreguliert und ist als potentielles Zielgen für alle drei Vertreter der miR-449-Familie vorhergesagt. Es konnte mittels Luziferase-Reporter-Assay gezeigt werden, dass miR-449a und miR-449b, und zu einem geringeren Maße miR-449c direkt an die SOX4-3' UTR binden (Abbildung 2) und die SOX4-Expression in fünf HCC-Zelllinien deutlich reduzieren. Das zeigt, dass SOX4 ein direktes Zielgen von miR-449a und miR-449b ist. Die Regulation von SOX4 durch miR-449c ist schwächer als die durch miR-449a und miR-449b und scheint zudem abhängig vom Zellkontext zu sein. Der Knockdown von SOX4 reduzierte die Zellviabilität der HCC-Zelllinie HLE. Die Reduktion der SOX4-Expression trägt also zu den antiproliferativen Effekten der miR-449-Familie bei.



**Abb. 2:** Validierung von SOX4 als direktes Zielgen der miR-449-Familie Die SOX4-3' UTR mit intakter miRNA-Bindungsstelle (pGL3-SOX4) oder mutierter miRNA-Bindungsstelle (pGL3-mutSOX4) wurde in pGL3-Promotor kloniert. Die Zelllinie HEK-293 wurde mit Kombinationen von 25 ng dieser Luziferase-Reporter-Plasmide und 20 nM miRNA-Mimics (miR-449a, miR-449b, miR-449c oder Negativkontrolle) inklusive 3 ng pGL4.70-EF1 $\gamma$  als Normalisierungskontrolle transfiziert. 24 h nach der Transfektion wurde die Aktivität der Firefly-Luziferase relativ zur Aktivität der Renilla-Luziferase gemessen. Alle Bedingungen wurden zu Negativkontrolle/pGL3-Promotor-transfizierten Zellen normalisiert. (\*\*\*)  $P < 0,001$

SOX4 spielt eine wichtige Rolle im TGF- $\beta$ -Signalweg. Erst kürzlich wurde in einer murinen Brustepithelzelllinie gezeigt, dass die Sox4-Expression durch TGF- $\beta$  induziert wird. Die Studie belegt außerdem, dass Sox4 der entscheidende Faktor der TGF- $\beta$ -vermittelten epithelial-mesenchymalen Transition ist, da es die Expression dafür relevanter Transkriptionsfaktoren induziert. Hier wurde deshalb analysiert, welchen Einfluss die miR-449-Familie auf die TGF- $\beta$ -induzierte SOX4-Expression hat. Zunächst wurde gezeigt, dass TGF- $\beta$  auch in HCC-Zelllinien die SOX4-Expression induziert (Abbildung 3A). Exemplarisch für die gesamte miR-449-Familie wurde dann der Einfluss von miR-449a auf die TGF- $\beta$ -induzierte SOX4-Expression untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die transiente Überexpression von miR-449a der TGF- $\beta$ -induzierten SOX4-Expression entgegenwirkt (Abbildung 3B). MiR-449a kann also mit dem TGF- $\beta$ -Signalweg wechselwirken und so möglicherweise auch die epithelial-mesenchymale Transition beeinflussen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass SOX4 in vielen primären, humanen HCC-Geweben im Vergleich zu Normallebergewebe bzw. korrespondierendem Lebergewebe überexprimiert wird. Der Knockdown von BCL9L bzw. SOX4 bestätigte, dass die Herunterregulation der beiden Gene zu den tumorsuppressiven Effekten der miR-449-Familie beiträgt und einen neuen Ansatzpunkt für die Therapie des HCC darstellen kann. In Zukunft könnten daher Vertreter der miR-449-Familie - vor allem miR-449a und miR-449b - für den Einsatz in miRNA-basierten Therapieansätzen in Betracht gezogen werden.



**Abb. 3:** Einfluss von miR-449a auf TGF- $\beta$ -induzierte SOX4-Expression in der Zelllinie HLE (A) Die Zelllinie HLE wurde mit 5 ng/mL TGF- $\beta$  oder 0,1%iger BSA-Lösung als Vehikelkontrolle behandelt. Die SOX4-Expression wurde mittels qPCR unter Normalisierung (2- $\Delta\Delta$ CT) zu TBP und BSA-behandelten Zellen gemessen. (B) Die Zelllinie HLE wurden mit 50 nM Negativkontrolle oder miR-449a transient transfiziert und nach 24 h mit 5 ng/mL TGF- $\beta$  oder 0,1%iger BSA-Lösung als Vehikelkontrolle behandelt. Die SOX4-Expression wurde mittels qPCR unter Normalisierung (2- $\Delta\Delta$ CT) zu TBP und BSA-behandelten Zellen gemessen. (\*\*\*)  $P < 0,001$

■ Projektleitung: B. Skawran (Dr.), B. Schlegelberger (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kühnel, Florian (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH; Lehmann, Ulrich (Prof. Dr.), Institut für Pathologie, MHH; Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### A multicenter study of the efficacy and safety of lenalidome versus placebo in subjects with MDS associated with deletion 5q[31] cytogenetic abnormality

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hellström-Lindberg, Eva (Prof. Dr.); Förderung: Celgene International Sàrl, Schweiz

**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

**Karyotypic stability of iPS and modified stem cells**

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (PD Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr.), 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; Förderung: DFG Exzellenzcluster Rebirth

**Genomic integrity of reprogrammed cells**

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (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.); Lachmann, Nico (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; Kossatz-Böhlert, Uta (Dr.), Medizinische Universitätsklinik Tübingen; Götz, 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; 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: Göhring, Gudrun (PD Dr.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. 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

**Cytogenetic classification of patients from the Onconova 04-21 Study**

■ Projektleitung: Göhring, Gudrun (PD Dr.); Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Förderung: Onconova Europe GmbH

**Molekulare Genese der Leukämie-Entstehung in MPN-Patienten und in einem neuen murinen MPN-Modell**

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Pahl, Heike L. (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Freiburg; Förderung: José Carreras-Stiftung

**A Phase 2, multicenter, open-label study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and activity of Azacitidine**

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Göhring, Gudrun (PD Dr.); Kooperationspartner: Niemeyer, Charlotte (Prof. Dr.), Kinderklinik, Freiburg; Förderung: Celgene International Sàrl, Schweiz

**Transcan 2 - Verbund: Entwicklung eines umfassenden Risiko-Prädiktionsmodells für Trägerinnen einer Mutation in BRCA1 und BRCA2**

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.), Scholz, Caroline (Dr.); Kooperationspartner: Kast, Karin (Dr.), Technische Universität Dresden; Förderung: DLR

**Erforschung der akuten myeloischen Leukämie im Kindesalter**

■ Projektleitung: Schlegelberger, Brigitte (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Reinhardt, Dirk, Prof. (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Essen, von Neuhoff, Nils (PD Dr.), Univeritätsklinikum Essen; Förderung: Klinik für Kinderheilkunde III, Univeritätsklinik Essen

**Genetik des familiären Brust- und Eierstockkrebs: Identifikation von nichtcodierenden Varianten an 17q21.3 und 13q13 zur Regulation der BRCA1 und BRCA2 Expression**

■ Projektleitung: Steinemann, Doris (Prof. Dr.); Förderung: Claudia von Schilling Stiftung

**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

**Joint Action Orphanet**

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Aymé, Segolene (Prof.), INSERM, Paris (Frankreich); Förderung: EU

**Eurogentest Clinical Utility Gene Cards**

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Kooperationspartner: del Picchia, Jerome, European Society of Human Genetics, Wien (Österreich); Förderung: EU, ESHG

**Kartierung von Versorgungseinrichtungen für Menschen mit seltenen Erkrankungen**

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ückert, Frank (Prof. Dr.), Medizinische Informatik, Universitätsmedizin Mainz; Förderung: BMG

**"Zentrales Informationsportal für Seltene Erkrankungen"**

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Graf von der Schulenburg, Johann-Matthias (Prof. Dr.), Universität Hannover; Förderung: BMG

**Kodierung von seltenen Erkrankungen für das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information**

■ Projektleitung: Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.); Kooperationspartner: "Weber, Stefanie (Dr.), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Köln"; Förderung: BMG

**Exom-weite Identifizierung von genetischen Veränderungen bei Patienten mit kongenitalen Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT) durch next generation sequencing und in vitro sowie in vivo Charakterisierung ausgewählter Varianten bzw. Kandidatengene**

■ Projektleitung: Weber, Ruthild (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr.), Osmanovic, Alma (Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

**Analyse und Validierung von Next Generation Sequencing Daten zur Identifikation und Translation genetischer Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose**

■ Projektleitung: Weber, Ruthild (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr.), Osmanovic, Alma (Dr.); Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung

**Next Generation Sequencing zur Identifikation genetischer Risikofaktoren der Amyotrophen Lateralsklerose**

■ Projektleitung: Weber, Ruthild (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Petri, Susanne (Prof. Dr.); Förderung: Petermax Müller-Stiftung

**Originalpublikationen**

Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, Charron P, Child AH, Collod-Beroud G, De Backer J, De Paepe A, Dierking A, Faivre L, Hoffman S, Jondeau G, Keyser B, Loeys B, Mayer K, Robinson PN, Schmidtke J. Clinical utility gene card for: Hereditary thoracic aortic aneurysm and dissection including next-generation sequencing-based approaches. *Eur J Hum Genet* 2016;24(1):DOI: 10.1038/ejhg.2015.225

Bertelsen B, Stefansson H, Riff Jensen L, Melchior L, Mol Debes N, Groth C, Skov L, Werge T, Karagiannidis I, Tarnok Z, Barta C, Nagy P, Farkas L, Brondum-Nielsen K, Rizzo R, Gulisano M, Rujescu D, Kiemenev LA, Tosato S, Nawaz MS, Ingason A, Unnsteinsdottir U, Steinberg S, Ludvigsson P, Stefansson K, Kuss AW, Paschou P, Cath D, Hoekstra PJ, Müller-Vahl K, Stuhmann M, Silahtaroglu A, Pfundt R, Tümer Z. Association of AADAC Deletion and Gilles de la Tourette Syndrome in a Large European Cohort. *Biol Psychiatry* 2016;79(5):383-391

Beyer U, Krönung SK, Leha A, Walter L, Doppelstein M. Comprehensive identification of genes driven by ERV9-LTRs reveals TNFRSF10B as a re-activatable mediator of testicular cancer cell death. *Cell Death Differ* 2016;23(1):64-75

Blanco I, Kuchenbaecker K, Cuadras D, Wang X, Barrowdale D, de Garibay GR, Librado P, Sánchez-Gracia A, Rozas J, Bonifaci N, McGuffog L, Pankratz VS, Islam A, Mateo F, Berenguer A, Petit A, Català I, Brunet J, Feliubadaló L, Tornero E, Benítez J, Osorio A, Ramón y Cajal T, Nevanlinna H, Aittomäki K, Arun BK, Toland AE, Karlan BY, Walsh C, Lester J, Greene MH, Mai PL, Nussbaum RL, Andrulis IL, Domchek SM, Nathanson KL, Rebbeck TR, Barkardottir RB, Jakubowska A, Lubinski J, Durda K, Jaworska-Bieniek K, Claes K, Van Maerken T, Díez O, Hansen TV, Jønson L, Gerdes AM, Ejlersen B, de la Hoya M, Caldés T, Dunning AM, Oliver C, Fineberg E, Cook M, Peock S, McCann E, Murray A, Jacobs C, Pichert G, Lalloo F, Chu C, Dorkins H, Paterson J, Ong KR, Teixeira MR, Teixeira, Hogervorst FB, van der Hout AH, Seynaeve C, van der Luijt RB, Ligtenberg MJ, Devilee P, Wijnen JT, Rookus MA, Meijers-Heijboer HE, Blok MJ, van den Ouweland AM, Aalfs CM, Rodriguez

GC, Phillips KA, Piedmonte M, Nerenstone SR, Bae-Jump VL, O'Malley DM, Ratner ES, Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Rhiem K, Engel C, Meindl A, Ditsch N, Arnold N, Plendl HJ, Niederacher D, Sutter C, Wang-Gohrke S, Steinemann D, Preisler-Adams S, Kast K, Varon-Mateeva R, Gehrig A, Bojesen A, Pedersen IS, Sunde L, Jensen UB, Thomassen M, Kruse TA, Foretova L, Peterlongo P, Bernard L, Peissel B, Scuvera G, Manoukian S, Radice P, Ottini L, Montagna M, Agata S, Maugard C, Simard J, Soucy P, Berger A, Fink-Retter A, Singer CF, Rappaport C, Geschwantler-Kaulich D, Tea MK, Pfeiler G, BCFR, John EM, Miron A, Neuhausen SL, Terry MB, Chung WK, Daly MB, Goldgar DE, Janavicius R, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Fostira F, Konstantopoulou I, Garber J, Godwin AK, Olah E, Narod SA, Rennert G, Paluch SS, Laitman Y, Friedman E, SWE-BCRA, Liljegren A, Rantala J, Stenmark-Askmalin M, Loman N, Imyanitov EN, Hamann U, kConFab Investigators, Spurdle AB, Healey S, Weitzel JN, Herzog J, Margileth D, Gorrini C, Esteller M, Gómez A, Sayols S, Vidal E, Heyn H, GEMO, Stoppa-Lyonnet D, Léoné M, Barjhoux L, Fassy-Colcombet M, de Pauw A, Lasset C, Ferrer SF, Castera L, Berthet P, Cornelis F, Bignon YJ, Damiola F, Mazoyer S, Sinilnikova OM, Maxwell CA, Vijai J, Robson M, Kauff N, Corines MJ, Villano D, Cunningham J, Lee A, Lindor N, Lázaro C, Easton DF, Offit K, Chenevix-Trench G, Couch FJ, Antoniou AC, Pujana MA. Assessing associations between the AURKA-HMMR-TPX2-TUBG1 functional module and breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers. *PLoS One* 2015;10(4):e0120020

Blein S, Bardel C, Danjean V, McGuffog L, Healey S, Barrowdale D, Lee A, Dennis J, Kuchenbaecker KB, Soucy P, Terry MB, Chung WK, Goldgar DE, Buys SS, Breast Cancer Family Registry, Janavicius R, Tihomirova L, Tung N, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Neuhausen SL, Ding YC, Gerdes AM, Ejlersen B, Nielsen FC, Hansen TV, Osorio A, Benítez J, Conejero RA, Segota E, Weitzel JN, Thelander M, Peterlongo P, Radice P, Pensotti V, Dolcetti R, Bonanni B, Peissel B, Zaffaroni D, Scuvera G, Manoukian S, Varesco L, Capone GL, Papi L, Ottini L, Yannoukakos D, Konstantopoulou I, Garber J, Hamann U, Donaldson A, Brady A, Brewer C, Foo C, Evans DG, Frost D, Eccles D, EMBRACE, Douglas F, Cook J, Adlard J, Barwell J,

Walker L, Izatt L, Side LE, Kennedy MJ, Tischkowitz M, Rogers MT, Porteous ME, Morrison PJ, Platte R, Eeles R, Davidson R, Hodgson S, Cole T, Godwin AK, Isaacs C, Claes K, De Leeneer K, Meindl A, Gehrig A, Wappenschmidt B, Sutter C, Engel C, Niederacher D, Steinemann D, Plendl H, Kast K, Rhiem K, Ditsch N, Arnold N, Varon-Mateeva R, Schmutzler RK, Preisler-Adams S, Markov NB, Wang-Gohrke S, de Pauw A, Lefol C, Lasset C, Leroux D, Rouleau E, Damiola F, GEMO Study Collaborators, Dreyfus H, Barjhoux L, Golmard L, Uhrhammer N, Bonadona V, Sornin V, Bignon YJ, Carter J, Van Le L, Piedmonte M, DiSilvestro PA, de la Hoya M, Caldes T, Nevanlinna H, Aittomäki G, Jager A, van den Ouweland AM, Kets CM, Aalfs CM, van Leeuwen FE, Hogervorst FB, Meijers-Heijboer HE, HEBON, Oosterwijk JC, van Roozendaal KE, Rookus MA, Devilee P, van der Luijt RB, Olah E, Diez O, Teulé A, Lazaro C, Blanco I, Del Valle J, Jakubowska A, Sukienicki G, Gronwald J, Lubinski J, Durda K, Jaworska-Bieniek K, Agnarsson BA, Maugard C, Amadori A, Montagna M, Teixeira MR, Spurdle AB, Foulkes W, Olswold C, Lindor NM, Pankratz VS, Szabo CI, Lincoln A, Jacobs L, Corines M, Robson M, Vijai J, Berger A, Fink-Retter A, Singer CF, Rappaport C, Kaulich DG, Pfeiler G, Tea MK, Greene MH, Mai PL, Rennert G, Imyanitov EN, Mulligan AM, Glendon G, Andrulis IL, Tchatchou S, Toland AE, Pedersen IS, Thomassen M, Kruse TA, Jensen UB, Caligo MA, Friedman E, Zidan J, Laitman Y, Lindblom A, Melin B, Arver B, Loman N, Rosenquist R, Olopade OI, Nussbaum RL, Ramus SJ, Nathanson KL, Domchek SM, Rebbeck TR, Arun BK, Mitchell G, Karlan BY, Lester J, Orsulic S, Stoppa-Lyonnet D, Thomas G, Simard J, Couch FJ, Offit K, Easton DF, Chenevix-Trench G, Antoniou AC, Mazoyer S, Phelan CM, Sinilnikova OM, Cox DG. An original phylogenetic approach identified mitochondrial haplogroup T1a1 as inversely associated with breast cancer risk in BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2015;17:61

Derda AA, Thum S, Lorenzen JM, Bavendiek U, Heineke J, Keyser B, Stuhmann M, Givens RC, Kennel PJ, Schulze PC, Widder JD, Bauersachs J, Thum T. Blood-based microRNA signatures differentiate various forms of cardiac hypertrophy. *Int J Cardiol* 2015;196:115-122

Dreyer AK, Hoffmann D, Lachmann N, Ackermann M, Steinemann D, Timm B, Siler U, Reichenbach J, Grez M, Moritz T, Schambach A, Cathomen T. TALEN-mediated functional correction of X-linked chronic granulomatous disease in patient-derived induced pluripotent stem cells. *Biomaterials* 2015;69:191-200

Fabarius A, Kalmanti L, Dietz CT, Lauseker M, Rinaldetti S, Haferlach C, Göhring G, Schlegelberger B, Jotterand M, Hanfstein B, Seifarth W, Hänel M, Köhne CH, Lindemann HW, Berdel WE, Staib P, Müller MC, Proetel U, Balleisen L, Goebeler ME, Dengler J, Falge C, Kanz L, Burchert A, Kneba M, Stegelmann F, Pfreundschuh M, Waller CF, Spiekermann K, Brümmendorf TH, Edinger M, Hofmann WK, Pfirrmann M, Hasford J, Krause S, Hochhaus A, Saussele S, Hehlmann R, SAKK and the German CML Study Group. Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML. *Ann Hematol* 2015;94(12):2015-2024

Fiedler W, Kayser S, Kebenko M, Janning M, Krauter J, Schittenhelm M, Götze K, Weber D, Göhring G, Teleanu V, Thol F, Heuser M, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Schlenk RF. A phase I/II study of

sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations. *Br J Haematol* 2015;169(5):694-700

Hackmann K, Rump A, Haas SA, Lemke JR, Fryns JP, Tzschach A, Wieczorek D, Albrecht B, Kuechler A, Ripperger T, Kobelt A, Oexle K, Tinschert S, Schrock E, Kalscheuer VM, Di Donato N. Tentative clinical diagnosis of Lujan-Fryns syndrome-A conglomeration of different genetic entities? *Am J Med Genet A* 2016;170(1):94-102

Heuser M, Meggendorfer M, Cruz MM, Fabisch J, Klesse S, Köhler L, Göhring G, Ganster C, Shirmeshan K, Gutermuth A, Cerny-Reiterer S, Krönke J, Panagiota V, Haferlach C, Koenecke C, Platzbecker U, Thiede C, Schroeder T, Kobbe G, Ehrlich S, Stamer K, Döhner K, Valent P, Schlegelberger B, Kroeger N, Ganser A, Haase D, Haferlach T, Thol F. Frequency and prognostic impact of casein kinase 1A1 mutations in MDS patients with deletion of chromosome 5q. *Leukemia* 2015;29(9):1942-1945

Hoffmann D, Göhring G, Heuser M, Ganser A, Schambach A, Morgan MA. Letter to the Editor: Production of Mature Healthy Hematopoietic Cells from Induced Pluripotent Stem Cells Derived from an AML Diagnostic Sample Containing the t(8;21) Translocation. *Stem Cells* 2015;DOI: 10.1002/stem.2207

Julian-Reynier C, Bouhnik AD, Evans DG, Harris H, van Asperen CJ, Tibben A, Schmidtko J, Nippert I. General Practitioners and Breast Surgeons in France, Germany, Netherlands and the UK show variable breast cancer risk communication profiles. *BMC Cancer* 2015;15:243

Junk S, Cario G, Wittner N, Stanulla M, Scherer R, Schlegelberger B, Schrappe M, von Neuhoff N, Lauten M. Bortezomib Treatment can Overcome Glucocorticoid Resistance in Childhood B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Cell Lines. *Klin Padiatr* 2015;227(3):123-130

Kosfeld A, Kreuzer M, Daniel C, Brand F, Schäfer AK, Chadt A, Weiss AC, Riehmer V, Jeanpierre C, Klintschar M, Bräsen JH, Amann K, Pape L, Kispert A, Al-Hasani H, Haffner D, Weber RG. Whole-exome sequencing identifies mutations of TBC1D1 encoding a Rab-GTPase-activating protein in patients with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). *Hum Genet* 2016;135(1):69-87

Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhase J, Pauli S, Wildhardt G, Gutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schluter G, Gencik M, Überlackner B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer* 2015;112(8):1392-1397

Ledig S, Preisler-Adams S, Morlot S, Liehr T, Wieacker P. Premature ovarian failure caused by a heterozygous missense mutation in POF1B and a reciprocal translocation 46,X,t(X;3)(q21.1;q21.3). *Sex Dev* 2015;9(2):86-90



Manukjan G, Ripperger T, Santer L, von Neuhoff N, Ganser A, Schambach A, Schlegelberger B, Steinemann D. Expression of the ETS transcription factor GABPalpha is positively correlated to the BCR-ABL1/ABL1 ratio in CML patients and affects imatinib sensitivity in vitro. *Exp Hematol* 2015;43(10):880-890

Matthijs G, Dierking A, Schmidtke J. New EuroGentest/ESHG guidelines and a new clinical utility gene card format for NGS-based testing. *Eur J Hum Genet* 2016;24(1):1

Mogensen J, van Tintelen JP, Fokstuen S, Elliott P, van Langen IM, Meder B, Richard P, Syrris P, Caforio AL, Adler Y, Anastasakis A, Gimeno JR, Klingel K, Linhart A, Imazio M, Pinto Y, Newbery R, Schmidtke J, Charron P. The current role of next-generation DNA sequencing in routine care of patients with hereditary cardiovascular conditions: a viewpoint paper of the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases and members of the European Society of Human Genetics. *Eur Heart J* 2015;36(22):1367-1370

Moog U, Bierhals T, Brand K, Bautsch J, Biskup S, Brune T, Denecke J, de Die-Smulders CE, Evers C, Hempel M, Henneke M, Yntema H, Menten B, Pietz J, Pfundt R, Schmidtke J, Steinemann D, Stumpel CT, Van Maldergem L, Kutsche K. Phenotypic and molecular insights into CASK-related disorders in males. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:44

Naumann N, Schwaab J, Metzgeroth G, Jawhar M, Haferlach C, Göhring G, Schlegelberger B, Dietz CT, Schnittger S, Lotfi S, Gärtner M, Dang TA, Hofmann WK, Cross NC, Reiter A, Fabarius A. Fusion of PDGFRB to MPRIP, CPSF6, and GOLGB1 in three patients with eosinophilia-associated myeloproliferative neoplasms. *Genes Chromosomes Cancer* 2015;54(12):762-770

Oumeraci T, Jensen V, Talbot SR, Hofmann W, Kostrzewa M, Schlegelberger B, von Neuhoff N, Häussler S. Comprehensive MALDI-TOF biotyping of the non-redundant Harvard *Pseudomonas aeruginosa* PA14 transposon insertion mutant library. *PLoS One* 2015;10(2):e0117144

Rahman SH, Kuehle J, Reimann C, Mlambo T, Alzubi J, Maeder ML, Riedel H, Fisch P, Cantz T, Rudolph C, Mussolino C, Joung JK, Schambach A, Cathomen T. Rescue of DNA-PK Signaling and T-Cell Differentiation by Targeted Genome Editing in a *prkdc* Deficient iPSC Disease Model. *PLoS Genet* 2015;11(5):e1005239

Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, Mazoyer S, Chenevix-Trench G, Easton DF, Antoniou AC, Nathanson KL, CIMBA Consortium, Laitman Y, Kushnir A, Paluch-Shimon S, Berger R, Zidan J, Friedman E, Ehrencrona H, Stenmark-Askmalin M, Einbeigi Z, Loman N, Harbst K, Rantala J, Melin B, Huo D, Olopade OI, Seldon J, Ganz PA, Nussbaum RL, Chan SB, Odunsi K, Gayther SA, Domchek SM, Arun BK, Lu KH, Mitchell G, Karlan BY, Walsh C, Lester J, Godwin AK, Pathak H, Ross E, Daly MB, Whittemore AS, John EM, Miron A, Terry MB, Chung WK, Goldgar DE, Buys SS, Janavicius R, Tihomirova L, Tung N, Dorfling CM, van Rensburg EJ, Steele L, Neuhausen SL, Ding YC, Ejlersen B, Gerdes AM, Hansen Tv, Ramon y Cajal T, Osorio A, Benitez J, Godino J, Tejada MI, Duran M, Weitzel JN, Bobolis KA, Sand SR, Fontaine A, Savarese A, Pasini

B, Peissel B, Bonanni B, Zaffaroni D, Vignolo-Lutati F, Scuvera G, Giannini G, Bernard L, Genuardi M, Radice P, Dolcetti R, Manoukian S, Pensotti V, Gismondi V, Yannoukakos D, Fostira F, Garber J, Torres D, Rashid MU, Hamann U, Peock S, Frost D, Platte R, Evans DG, Eeles R, Davidson R, Eccles D, Cole T, Cook J, Brewer C, Hodgson S, Morrison PJ, Walker L, Porteous ME, Kennedy MJ, Izatt L, Adlard J, Donaldson A, Ellis S, Sharma P, Schmutzler RK, Wappenschmidt B, Becker A, Rhiem K, Hahnen E, Engel C, Meindl A, Engert S, Ditsch N, Arnold N, Plendl HJ, Mundhenke C, Niederacher D, Fleisch M, Sutter C, Bartram CR, Dikow N, Wang-Gohrke S, Gadzicki D, Steinemann D, Kast K, Beer M, Varon-Mateeva R, Gehrig A, Weber BH, Stoppa-Lyonnet D, Sinilnikova OM, Mazoyer S, Houdayer C, Belotti M, Gauthier-Villars M, Damiola F, Boutry-Kryza N, Lasset C, Sobol H, Peyrat JP, Muller D, Fricker JP, Collonge-Rame MA, Mortemousque I, Nogues C, Rouleau E, Isaacs C, De Paepe A, Poppe B, Claes K, De Leener K, Piedmonte M, Rodriguez G, Wakely K, Boggess J, Blank SV, Basil J, Azodi M, Phillips KA, Caldes T, de la Hoya M, Romero A, Nevanlinna H, Aittomäki K, van der Hout AH, Hogervorst FB, Verhoef S, Collee JM, Seynaeve C, Oosterwijk JC, Gille JJ, Wijnen JT, Gomez Garcia EB, Kets CM, Ausems MG, Aalfs CM, Devilee P, Mensenkamp AR, Kwong A, Olah E, Papp J, Diez O, Lazarov C, Darder E, Blanco I, Salinas M, Jakubowska A, Lubinski J, Gronwald J, Jaworska-Bieniek K, Durda K, Sukiennicki G, Huzarski T, Byrski T, Cybulski C, Toloczko-Grabarek A, Zlowocka-Perłowska E, Menkiszak J, Arason A, Barkardottir RB, Simard J, Laframboise R, Montagna M, Agata S, Alducci E, Peixoto A, Teixeira MR, Spurdle AB, Lee MH, Park SK, Kim SW, Friebel TM, Couch FJ, Lindor NM, Pankratz VS, Guidugli L, Wang X, Tischkowitz M, Foretova L, Vijai J, Offit K, Robson M, Rau-Murthy R, Kauff N, Fink-Retter A, Singer CF, Rapaport C, Gschwanter-Kaulich D, Pfeiler G, Tea MK, Berger A, Greene MH, Mai PL, Imyanitov EN, Toland AE, Senter L, Bojesen A, Pedersen IS, Skytte AB, Sunde L, Thomassen M, Moeller ST, Kruse TA, Jensen UB, Caligo MA, Aretini P, Teo SH, Selkirk CG, Hulick PJ, Andrulis I. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA* 2015;313(13):1347-1361

Ripperger T, Manukjan G, Meyer J, Wolter S, Schambach A, Bohne J, Modlich U, Li Z, Skawran B, Schlegelberger B, Steinemann D. The heteromeric transcription factor GABP activates the ITGAM/CD11b promoter and induces myeloid differentiation. *Biochim Biophys Acta* 2015;1849(9):1145-1154

Schlegelberger B, Kreipe H, Lehmann U, Steinemann D, Ripperger T, Göhring G, Thomay K, Rump A, Di Donato N, Suttorp M. A child with Li-Fraumeni syndrome: Modes to inactivate the second allele of TP53 in three different malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(8):1481-1484

Tawana K, Wang J, Renneville A, Bödör C, Hills R, Loveday C, Savic A, Van Delft FW, Treleaven J, Georgiades P, Uglow E, Asou N, Uike N, Debeljak M, Jazbec J, Ancliff P, Gale R, Thomas X, Mialou V, Döhner K, Bullinger L, Mueller B, Pabst T, Stelljes M, Schlegelberger B, Wozniak E, Iqbal S, Okosun J, Araf S, Frank AK, Lauridsen FB, Porse B, Nerlov C, Owen C, Dokal I, Gribben J, Smith M, Preudhomme C, Chelala C, Cavenagh J, Fitzgibbon J. Disease evolution and outcomes in familial AML with germline CEBPA mutations. *Blood* 2015;126(10):1214-1223

Thoenes M, Zimmermann U, Ebermann I, Ptok M, Lewis MA, Thiele H, Morlot S, Hess MM, Gal A, Eisenberger T, Bergmann C, Nürnberg G, Nürnberg P, Steel KP, Knipper M, Bolz HJ. OSBPL2 encodes a protein of inner and outer hair cell stereocilia and is mutated in autosomal dominant hearing loss (DFNA67). *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:15

Venturini L, Stadler M, Manukjan G, Scherr M, Schlegelberger B, Steinemann D, Ganser A. The Stem Cell Zinc Finger 1 (SZF1)/ZNF589 Protein has a human-specific evolutionary nucleotide DNA change and acts as a regulator of cell viability in the hematopoietic system. *Exp Hematol* 2015;DOI: 10.1016/j.exphem.2015.12.005

Weissinger EM, Borchers S, Silvani A, Provasi E, Radrizzani M, Beckmann IK, Benati C, Schmidtke J, Kuehnau W, Schweier P, Luther S, Fernandez-Munoz I, Beutel G, Ciceri F, Bonini C, Ganser A, Hertenstein B, Stadler M. Long term follow up of patients after allogeneic stem cell transplantation and transfusion of HSV-TK transduced T-cells. *Front Pharmacol* 2015;6:76

Weller M, Weber RG, Willscher E, Rieher V, Hentschel B, Kreuz M, Felsberg J, Beyer U, Löffler-Wirth H, Kaulich K, Steinbach JP, Hartmann C, Gramatzki D, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Martens T, Bostrom J, Hagel C, Sabel M, Krex D, Tonn JC, Wick W, Noell S, Schlegel U, Radlwimmer B, Pietsch T, Loeffler M, von Deimling A, Binder H, Reifenberger G. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. *Acta Neuropathol* 2015;129(5):679-693

Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, Sary J, Hasle H, Masetti R, Dworzak M, Schmugge M, van den Heuvel-Eibrink M, Ussowicz M, De Moerloose B, Catala A, Smith OP, Sedlacek P, Lankester AC, Zecca M, Bordon V, Matthes-Martin S, Abrahamsson J, Kühl JS, Sykora KW, Albert MH, Przychodzien B, Maciejewski J, Schwarz S, Göhring G, Schlegelberger B, Cseh A, Noelle P, Yoshimi A, Locatelli F, Baumann I, Strahm B, Niemeyer CM. Prevalence, clinical characteristics and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes (MDS) in children and adolescents. *Blood* 2015;DOI: 10.1182/blood-2015-09-669937

### Übersichtsarbeiten

Ripperger T, Schlegelberger B. Acute lymphoblastic leukemia and lymphoma in the context of constitutional mismatch repair deficiency syndrome. *Eur J Med Genet* 2016;59(3):133-142

Widdig A, Kessler MJ, Bercovitch FB, Berard JD, Duggleby C, Nürnberg P, Rawlins RG, Sauermann U, Wang Q, Krawczak M, Schmidtke J. Genetic studies on the Cayo Santiago rhesus macaques: A review of 40 years of research. *Am J Primatol* 2016;78(1):44-62

### Abstracts

2015 wurden 28 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Feurstein, Simone Kristina (Dr. med.): Haploinsuffizienz von ETV6 und CDKN1B bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und komplexem Karyotyp.

Schneider, Kai Insa (Dr. med.): Patient compliance based on genetic medicine a literature review.

### Master

Reich, Nicole (M.Sc.): Regulation der Genexpression durch die epigenetisch regulierte miR-129-5p im hepatozellulären Karzinom.

Roch, Lisa-Marie (M.Sc.): Untersuchung von Mechanismen zur chromosomalen Instabilität.

### Bachelor

Hoffmann, Leonie (B.Sc.): Epigenetische Regulation von miR-129-5p und ihre Auswirkungen auf die ETV1 Genexpression im hepatozellulären Karzinom.

Petkidis, Anthony (B.Sc.): Mutationsanalyse von GT198 bei BRCA1/2-negativen Brustkrebspatientinnen aus Familien mit hohem Brustkrebsrisiko.

Rood, Melanie (B.Sc.): Mutationsanalyse von PSMC3IP bei BRCA1/2-mutationsnegativen Hochrisiko-Patientinnen für erblichen Brust- und Eierstockkrebs (HBOC).

### Stipendien

Pahl, Lisa (Dr.): Hochschulinterne Leistungsförderung (HiLF), Identifizierung von Keimbahnmutationen bei familiärer, kindlicher akuter lymphatischer Leukämie mittels Exom-Sequenzierung - ein Weg zu einem besseren Verständnis der Leukemogenese.

Skawran, Britta (Dr.): Ellen-Schmidt-Habilitationsprogramm, Funktionelle Bedeutung epigenetisch regulierter tumorsuppressiver miRs im hepatozellulären Karzinom.

### 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. Fachgutachter 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 & Lymphoma*, *Medizinische Genetik*. Supervisor, Co-Supervisor und Prüfer sowie in den Auswahlkommissionen von Studenten der PhD-Programme der MHH. Gutachter für Abstracts der European Hematology Association und der American Society of Hematology.

Göhring, Gudrun (PD Dr.): Mitglied der European Hematology Association und German Society of Genetics, Gutachter für die Fachzeitschriften: *Annals of Hematology*, *British Journal of Haematology*, *European Journal of Haematology*, *Genes Chromosomes*

Cancer, Haematologica, Leukemia, Leukemia Research.

Ilig, 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.

Pabst, Brigitte (Dr.): Gutachter für die Wilhelm-Sander-Stiftung und für die Fachzeitschrift Acta Neuropathologica.

## Institut für Pathologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Hans-Heinrich Kreipe

Tel.: 0511/532-4500 • E-Mail: kreipe.hans@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/institute/pathologie](http://www.mh-hannover.de/institute/pathologie)

### 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 Knochenmarkregister mit Biopsiematerial aus zahlreichen Therapiestudien (CML, MPN, MDS) sowie aus der Funktion als Referenzinstitution im Kompetenznetzwerk Akute und Chronische Leukämien und dem European Leukemia Net. An diesem Material erfolgen translationelle Forschungsprojekte zur klonalen Evolution von Leukämieerkrankungen sowie zur Pathogenese und Prognose von Neoplasien des hämatopoetischen Systems, insbesondere der mit einer Knochenmarkfibrose einhergehenden neoplastischen Bildungsstörungen.

■ Mammopathologie: Das Institut ist Referenzinstitut im Konsortium erblicher Brustkrebs der Deutschen Krebshilfe, im Deutschen Mammografie-Screening für die Region Nord und die Westdeutsche Studiengruppe. Darüber hinaus 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. Neben molekularen Untersuchungsverfahren werden hier auch innovative Verfahren zur digitalen Bildanalyse mit mathematischer Modulation und systembiologischem Ansatz eingesetzt und weiterentwickelt.

■ Molekularpathologie: Das Institut verfügt deutschlandweit über eine der größten Untersuchungszahlen in der Molekularpathologie und ist als Referenzinstitution in mehrere Ringversuche der Deutschen Gesellschaft für Pathologie eingebunden. Für eigene und Kooperationsprojekte an der MHH werden Gewebe basierte molekulare Untersuchungsverfahren entwickelt und angeboten, wie die Kombination von Lasermikrodissektion komplexer Gewebe mit quantitativer PCR, Low-density-Expressionsarrays, Nanostring Expressionsanalysen, targeted next generation sequencing, mi-RNA-Array, Methylierungsanalysen, Massenspektrometrie von Peptiden und Matrix-CGH; ferner die In-situ Hybridisierung und die Erzeugung von "Tissue-Arrays".

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### Klinische Studien Mammakarzinom

##### Hintergrund

Das Mammakarzinom ist mit jährlich >70.000 Neuerkrankungen die häufigste maligne Tumorerkrankung der Frau. Das Mammakarzinom ist keine einheitliche Erkrankung, sondern hinsichtlich Tumorbilogie und Prognose sehr heterogen. Seit den 1990ziger Jahren haben sich für die systemische Therapie mehrere neue Wirkstoffe, variantenreiche Kombinationen und unterschiedliche Verabfolgungsschemen etabliert. Der Trend zu individuell differenzierten, Risiko-adaptierten Therapien hält an, zumal bemerkenswerte klinische Erfolge zu verzeichnen sind. Die neuen Verfahren sind aber nur in Patienten-Subgruppen wirksam beziehungsweise nützlich. Im Kontext der Therapieplanung und Risikostratifizierung kommt der Tumorpathologie eine Schlüsselrolle zu. Für verschiedene klinisch und tumorbiologisch determinierte

Konstellationen sind prädiktive und prognostische Aussagen erforderlich. Ein Problem ist z.B. die Identifizierung von Patientinnen mit geringem Rezidivrisiko, die von einer zusätzlich zur antihormonellen Therapie verabfolgten adjuvanten Chemotherapie nicht profitieren.

### **Methodik**

Als zentrale Referenzpathologie führt das Institut zusammen mit klinischen Kooperationspartnern (Westdeutsche Studiengruppe, WSG) Therapiestudien mit insgesamt >10.000 Patientinnen durch [Tabelle 1]. Dabei liegen die klinisch-pathologischen Fragestellungen im Bereich der Risikostratifizierung und Prädiktion. Die im Institut angesiedelte zentrale Studien-bezogene Tumorbank stellt mit >15.000 Gewebeproben die Basis dieser wissenschaftlichen Arbeit dar. Alle Proben werden durch in der Mammopathologie erfahrenen Befunder ausgewertet und klassifiziert. Biomarker (ER, PR, HER2, Ki67 u.a.) werden nach standardisierten Methoden und teils unter Anwendung experimenteller Computer gestützter Bildanalyse-Systeme evaluiert. Die Ergebnisse werden, je nach Studie, teils in Echtzeit an die rekrutierenden Kliniken zurückgemeldet und beeinflussen Therapiewahl und Randomisierung. Außerdem ermöglicht die Studien-bezogene Tumorbank die Integration weiterführender molekularer Analysen, einschließlich 21-Gene Recurrence Score (RS) u.a. RNA- und DNA-basierte Tests.

### **Aktuelle Ergebnisse aus 2015**

Mit den aktuell publizierten 3-Jahres Überlebensdaten der WSG PlanB Studie wurden erstmals Ergebnisse veröffentlicht, die den klinischen Verlauf von Mammakarzinomen dokumentieren, deren Therapiewahl in Abhängigkeit des 21-Gen Recurrence Scores (RS) getroffen wurde. Die Ergebnisse belegen eine nur 2% Rezidivquote bei anti-hormoneller Monotherapie für HR+ Mammakarzinome mit  $RS \leq 11$  und leisten einen Beitrag nebenwirkungsreiche chemotherapeutische Behandlungen zu vermeiden. Interessanter Weise zeigen diese Daten aber auch, dass ein standardisiertes histologisches Grading und der zentralpathologisch erhobene Ki67 Proliferationsindex dem RS prognostisch ebenbürtig sind. Die Wertigkeit kostenintensiver Genexpressions-basierter Tests im Vergleich mit konventionellen Verfahren erscheint hierdurch in einem neuen Licht.

Anhand des Patientenkollektivs der WSG-AGO EC-Doc Studie konnte ein Ki67 Proliferationsindex von -20% als prädiktives Kriterium für den Nutzen einer Taxan-basierten Chemotherapie validiert werden. In Zusammenhang mit der WSG ADAPT Studie wurde eine Computer-gestützte Methode zur Quantifizierung des Ki67 Proliferationsindex evaluiert und weiterentwickelt. Außerdem konnte in Patientinnen, die im Rahmen der ADAPT Studie eine gegen HER2 gerichtete Monotherapie mit dem Wirkstoff T-DM1 erhielten, eine Beteiligung des Immunsystems an der therapeutischen Wirkung nachgewiesen werden.

### **Ausblick**

Drittmittelantrag „Endokrinen Resistenz im Mammakarzinom“ in 2016. Dafür stehen Gewebeproben mit durch präoperative anti-Hormontherapie belegter Hormon-Responsivität bzw. -Resistenz zur Verfügung (WSG ADAPT Studie).

■ Projektleitung: Christgen, M., PD Dr. med. PhD, Kreipe, H., Prof. Dr. med.; Kooperationspartner: Westdeutsche Studiengruppe, WSG; Förderung: wird in 2016 beantragt

	WSG-AGO EC-Doc	WSG PlanB	WSG ADAPT
NCI Trial Registry ID	NCT02115204	NCT01049425	NCT01781338
Patientinnen	1950	3198	4936
Phase	III	III	II / III
Rekrutierung	2000-2005	2009-2011	2012 - aktuell
Rekrutierungs Status	geschlossen	geschlossen	laufend
zentrale klin. Fragestellungen	EFS bei Taxan-basierter versus Taxan-freier CTX	EFS bei HT +/- CTX Risikostratifizierung: 21-Gen RS im HR+ BC	EFS bei HT +/- CTX Risikostratifizierung: dynamischer Biomarkeränderung unter Induktionstherapie
zentrale patholog. Fragestellung	prädiktiver Wert K67 für CTX-Nutzen	Konkordanz der Risikostratifizierung: 21-Gen RS versus histopathologisches Grading und intrinsische Subtypisierung	prädiktiver Wert dynamischer K67 Änderung unter antihormoneller Induktionstherapie von luminalen Mammakarzinomen
Institutsbeitrag	zentrale Tumorbank zentrale Referenzpathologie TMA Konstruktion Retrospektive Biomarker	zentrale Tumorbank zentrale Referenzpathologie, Immunhistochemie, TMA, retrospektive Biomarker	zentrale Tumorbank zentrale Referenzpathologie prospektive Biomarker TMA Konstruktion DNA, RNA Archiv retrospektive Biomarker
ausgewählte Publikationen aus 2015	Nitz et al. (2014) Annals. Oncol. 25:1551	Gluz et al. (2016) J Clin Oncol: In press	Müller et al. (2015) Sci Transl Med 7:315

Abb. 1:

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### ERA-Net EuroTransBio-8: Ein Datenbanksystem für die Hochdurchsatzkuratierung und Interpretation von somatischen DNA-Sequenzvarianten in der klinischen Onkologie

- Projektleitung: Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

### Qualitätssicherung in der Diagnostik von Mammakarzinomen

- Projektleitung: Kreipe, H. (Prof. Dr.); Förderung: Deutsche Krebsgesellschaft

### Prognostische Bedeutung von IDH1/2 Mutationen für Patienten mit malignen Astrozytomen nach primärer Behandlung durch eine Radiochemotherapie

- Projektleitung: Hartmann, C. (Prof. Dr.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft e.V.

### Nachweis der Expressionslevels von CD95L in Formalin-fixiertem und in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe von Gliompatienten

- Projektleitung: Hartmann, C. (Prof. Dr.); Förderung: Apogenix GmbH

### Systems Immunology und Image Mining in der Translationalen Biomarkerforschung: Forschungskonsortium zur Systemmedizin - SYSIMIT. Koordination und Projektleitung des Teilprojektes 4 (Prognostischer Wert der entzündlichen Reaktion auf erblichen Brustkrebs mit Fokus auf lymphozytäre Lobulitis)

- Projektleitung: Feuerhake, F. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: HZI Braunschweig, Universität Straßburg, Fa. Definiens, München, TU Dresden; Förderung: BMBF, Teilprojekt 4

### Entwicklung eines innovativen Lungenkarzinom Maus Modells, das die Interaktion des Tumors mit dem Stroma und dem Immunsystem modelliert (ILUMINATE)

- Projektleitung: Feuerhake, F. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: RWTH Aachen, Fa. Oncotest; Förderung: BMBF

### Relevanz therapieorientierter Tiermodelle in der pulmonalen Hypertonie

■ Projektleitung: Mägel, Lavinia (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

### Prädiktive molekulare Charakterisierung humaner Lungentransplantate

■ Projektleitung: Jonigk, D. (PD Dr.), Länger, Fl. (Dr. med.); Förderung: DFG

### Infrastruktur und Betrieb Pathologieplattform

■ Projektleitung: Jonigk, D. (PD Dr.); Förderung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

### Entzündung und Fibrogenese in frühen Läsionen einer chronischen Transplantatdysfunktion nach Lungentransplantation

■ Projektleitung: Länger, F. (Dr.), Jonigk, D. (PD Dr.); Förderung: SFB 738/3, B09

### Cluster of Excellence REBIRTH-2: "Pathology of (Humanized) Animal Models - Human Pathology

■ Projektleitung: Büsche, G. (PD Dr., Dipl.-Stat.) (UK); Förderung: DFG

### Pathology of bone marrow in patients with IPSS low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality (del 5q), treated and monitored within a multicenter, single-arm, open-label phase II study of the safety of lenalidomide monotherapy and markers for disease progression (MDS-LE-MON-5)

■ Projektleitung: Büsche, G. (PD Dr., Dipl.-Stat.) (UK); Kooperationspartner: Celgene Corp.; Förderung: GMIHO

### Originalpublikationen

Aavik E, Lumivuori H, Leppänen O, Wirth T, Häkkinen SK, Bräsen JH, Beschoner U, Zeller T, Braspenning M, van Criekinge W, Mäkinen K, Yää-Herttua S. Global DNA methylation analysis of human atherosclerotic plaques reveals extensive genomic hypomethylation and reactivation at imprinted locus 14q32 involving induction of a miRNA cluster. *Eur Heart J* 2015;36(16):993-1000

Abbas M, Dämmrich ME, Braubach P, Kramer MW, Grünwald V, Merseburger AS, Herrmann TR, Becker JU, Kreipe HH. Role of immunohistochemistry and fluorescence in-situ hybridization (FISH) in the diagnosis of spindle and round cell tumors of the kidney. *J Egypt Natl Canc Inst* 2015;27(3):173-178

Akbas A, Tiede C, Lemound J, Maecker-Kolhoff B, Kreipe H, Hussein K. Post-transplant lymphoproliferative disorders with naso- and oropharyngeal manifestation. *Transpl Int* 2015;28(11):1299-1307

Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Loss of DNA methylation at imprinted loci is a frequent event in hepatocellular carcinoma and identifies patients with shortened survival. *Clin Epigenetics* 2015;7:110

Avsar M, Jansson K, Sommer W, Kruse B, Thissen S, Dreckmann K, Knoefel AK, Salman J, Hafer C, Hecker J, Buechler G, Karstens JH, Jonigk D, Länger F, Kaever V, Falk CS, Hewicker-Trautwein M, Ungefroren H, Haverich A, Strüber M, Warnecke G. Augmentation of Transient Donor Cell Chimerism and Alloantigen-Specific Regulation of Lung Transplants in Miniature Swine. *Am J Transplant* 2015;DOI: 10.1111/ajt.13629

Bartels S, Lehmann U, Büsche G, Schlu J, Hussein K, Debatin D, Karcher A, Andrusis M, Schirmacher P, Kreipe H. De novo CSF3R mutation associated with transformation of myeloproliferative

neoplasm to atypical CML. *Ann Hematol* 2015;94(7):1255-1256

Bartels S, Lehmann U, Büsche G, Schlu J, Mozer M, Stadler J, Trivai I, Alchalby H, Kröger N, Kreipe H. SRSF2 and U2AF1 mutations in primary myelofibrosis are associated with JAK2 and MPL but not calreticulin mutation and may independently reoccur after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2015;29(1):253-255

Bartels S, Schipper E, Kreipe HH, Lehmann U. Comprehensive Molecular Profiling of Archival Bone Marrow Trepines Using a Commercially Available Leukemia Panel and Semiconductor-Based Targeted Resequencing. *PLoS One* 2015;10(7):e0133930

Behler F, Maus R, Bohling J, Knippenberg S, Kirchhoff 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 of splenic *Mycobacterium bovis* BCG infection in mice. *Infect Immun* 2015;83(1):184-196

Beier F, Masouleh BK, Buesche G, Ventura Ferreira MS, Schneider RK, Ziegler P, Wilop S, Vankann L, Gattermann N, Platzbecker U, Giagounidis A, Götze KS, Nolte F, Hofmann WK, Haase D, Kreipe H, Panse J, Blasco MA, Germing U, Brümmendorf TH. Telomere dynamics in patients with del(5q) MDS before and under treatment with lenalidomide. *Leuk Res* 2015;DOI: 10.1016/j.leukres.2015.09.003

Bertram A, Lovric S, Engel A, Beese M, Wyss K, Hertel B, Park JK, Becker JU, Kegel J, Haller H, Haubitz M, Kirsch T. Circulating ADAM17 Level Reflects Disease Activity in Proteinase-3 ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(11):2860-2870

Campos B, Weisang S, Osswald F, Ali R, Sedlmeier G, Bageritz J, Mallm JP, Hartmann C, von Deimling A, Popanda O, Goidts V, Plass

- C, Unterberg A, Schmezer P, Burhenne J, Herold-Mende C. Retinoid resistance and multifaceted impairment of retinoic acid synthesis in glioblastoma. *Glia* 2015;63(10):1850-1859
- Chapuy B, Roemer MG, Stewart C, Tan Y, Abo RP, Zhang L, Dunford AJ, Meredith DM, Thorner AR, Jordanova ES, Liu G, Feuerhake F, Ducar MD, Illerhaus G, Guseleitner D, Linden EA, Sun HH, Homer H, Aono M, Pinkus GS, Ligon AH, Ligon KL, Ferry JA, Freeman GJ, van Hummelen P, Golub TR, Getz G, Rodig SJ, de Jong D, Monti S, Shipp MA. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood* 2016;127(7):869-881
- Christgen M, von Ahsen S, Christgen H, Länger F, Kreipe H. The region-of-interest size impacts on Ki67 quantification by computer-assisted image analysis in breast cancer. *Hum Pathol* 2015;46(9):1341-1349
- Demtröder C, Solass W, Zieren J, Strumberg D, Giger-Pabst U, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis. *Colorectal Dis* 2015;DOI: 10.1111/codi.13130
- Derlin T, Büsche G, Kröger N. Diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT for monitoring myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2015;18(1):35-36
- Eminaga O, Hinkelammert R, Abbas M, Wözel F, Eltze E, Bettendorf O, Boegemann M, Semjonow A. Preoperative Serum Prostate-Specific Antigen Levels Vary According to the Topographical Distribution of Prostate Cancer in Prostatectomy Specimens. *Urology* 2015;86(4):798-804
- Erber R, Gluz O, Brünner N, Kreipe HH, Pelz E, Kates R, Bartels A, Huober J, Mohrmann S, Moustafa Z, Liedtke C, Möbus V, Augustin D, Thomssen C, Jänicke F, Kiechle M, Kuhn W, Nitz U, Harbeck N, Hartmann A. Predictive role of HER2/neu, topoisomerase-II-alpha, and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) for response to adjuvant taxane-based chemotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer: results from the WSG-AGO EC-Doc trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015;150(2):279-288
- Feist H, Blöcker T, Rau G, Hussein K. Discordancy for Placental Massive Perivillous Fibrin Deposition and Fetal Growth in Dichorionic Twins after In Vitro Fertilization. *Pediatr Dev Pathol* 2015;18(5):405-409
- Feng T, Dzieran J, Gu X, Marhenke S, Vogel A, Machida K, Weiss TS, Rümmele P, Kollmar O, Hoffmann P, Graesser F, Allgayer H, Fabian J, Weng HL, Teufel A, Maass T, Meyer C, Lehmann U, Zhu C, Mertens PR, Gao CF, Dooley S, Meindl-Beinker NM. Smad7 regulates compensatory hepatocyte proliferation in damaged mouse liver and positively relates to better clinical outcome in human hepatocellular carcinoma. *Clin Sci (Lond)* 2015;128(11):761-774
- Fritzsching B, Zhou-Suckow Z, Trojanek JB, Schubert SC, Schatterny J, Hirtz S, Agrawal R, Muley T, Kahn N, Sticht C, Gunkel N, Welte T, Randell SH, Länger F, Schnabel P, Herth FJ, Mall MA. Hypoxic epithelial necrosis triggers neutrophilic inflammation via IL-1 receptor signaling in cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(8):902-913
- Fuehner T, Clajus C, Fuge J, Jonigk D, Welte T, Haverich A, Greer M, Gottlieb J. Lung Transplantation after Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration* 2015;90(3):243-250
- Geisenberger C, Mock A, Warta R, Rapp C, Schwager C, Korshunov A, Nied AK, Capper D, Brors B, Jungk C, Jones D, Collins VP, Ichimura K, Bäcklund LM, Schnabel E, Mittelbron M, Lahrman B, Zheng S, Verhaak RG, Grabe N, Pfister SM, Hartmann C, von Deimling A, Debus J, Unterberg A, Abdollahi A, Herold-Mende C. Molecular profiling of long-term survivors identifies a subgroup of glioblastoma characterized by chromosome 19/20 co-gain. *Acta Neuropathol* 2015;130(3):419-434
- Giger-Pabst U, Solass W, Buerkle B, Reymond MA, Tempfer CB. Low-dose pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as an alternative therapy for ovarian cancer in an octogenarian patient. *Anticancer Res* 2015;35(4):2309-2314
- Gratwohl A, Pfirrmann M, Zander A, Kröger N, Beelen D, Novotny J, Nerl C, Scheid C, Spiekermann K, Mayer J, Sayer HG, Falge C, Bunjes D, Döhner H, Ganser A, Schmidt-Wolf I, Schwerdtfeger R, Baurmann H, Kuse R, Schmitz N, Wehmeier A, Th Fischer J, Ho AD, Wilhelm M, Goebeler ME, Lindemann HW, Bormann M, Hertenstein B, Schlimok G, Baerlocher GM, Aul C, Pfreundschuh M, Fabian M, Staib P, Edinger M, Schatz M, Fauser A, Arnold R, Kindler T, Wulf G, Rosselet A, Hellmann A, Schäfer E, Prümmer O, Schenk M, Hasford J, Heimpel H, Hossfeld DK, Kolb HJ, Büsche G, Haferlach C, Schnittger S, Müller MC, Reiter A, Berger U, Saussele S, Hochhaus A, Hehlmann R. Long-term outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. *Leukemia* 2016;30(3):562-569
- Gronert Alvarez A, Fytily P, Suneetha PV, Kraft AR, Brauner C, Schluë J, Krech T, Lehner F, Meyer-Heithuis C, Jaeckel E, Klempnauer J, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Comprehensive phenotyping of regulatory T cells after liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21(3):381-395
- Grossöhlichen M, Salcher R, Kreipe HH, Lenarz T, Maier H. The Codacs direct acoustic cochlear implant actuator: exploring alternative stimulation sites and their stimulation efficiency. *PLoS One* 2015;10(3):e0119601
- Grünwald V, Keilholz U, Boehm A, Guntinas-Lichius O, Hennemann B, Schmoll HJ, Ivanyi P, Abbas M, Lehmann U, Koch A, Karch A, Zörner 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). *Ann Oncol* 2015;26(3):561-567
- Hille-Betz U, Klapdor R, Henseler H, Soergel P, Länger F. Treatment of Giant Fibroadenoma in Young Women: Results after Tumor Excision without Reconstructive Surgery. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(9):929-934
- Hueper K, Gueler F, Bräsen JH, Gutberlet M, Jang MS, Lehner F, Richter N, Hanke N, Peperhove M, Martirosian P, Tewes S, Vo Chieu VD, Grosshennig A, Haller H, Wacker F, Gwinner W,



- Hartung D. Functional MRI detects perfusion impairment in renal allografts with delayed graft function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(12):F1444-51
- Hussein K, Stucki-Koch A, Alchalby H, Trivai I, Kröger N, Kreipe H. Cytokine expression pattern in bone marrow microenvironment after allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.12.006
- Hussein K, Stucki-Koch A, Kreipe H, Feist H. Expression of Toll-Like Receptors in Chronic Histiocytic Intervillositis of the Placenta. *Fetal Pediatr Pathol* 2015;34(6):407-412
- 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
- Jonigk D, Izykowski N, Rische J, Braubach P, Kühnel M, Warnecke G, Lippmann T, Kreipe H, Haverich A, Welte T, Gottlieb J, Laenger F. Molecular Profiling in Lung Biopsies of Human Pulmonary Allografts to Predict Chronic Lung Allograft Dysfunction. *Am J Pathol* 2015;185(12):3178-3188
- Junge N, Tiedau M, Verboom M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schlue J, Goldschmidt I, Pfister ED, Baumann U. Human leucocyte antigens and pediatric autoimmune liver disease: diagnosis and prognosis. *Eur J Pediatr* 2015;DOI: 10.1007/s00431-015-2662-x
- Khalili-Harbi N, Herath N, Solass W, Giger-Pabst U, Dutreix M, Reymond MA. Pressurized intraluminal aerosol chemotherapy with Dbait in the distal esophagus of swine. *Endoscopy* 2016;48(2):184-187
- Kielgast F, Schmidt H, Braubach P, Winkelmann VE, Thompson KE, Frick M, Dietl P, Wittekindt OH. Glucocorticoids Regulate Tight Junction Permeability of Lung Epithelia by Modulating Claudin 8. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015;DOI: 10.1165/rcmb.2015-0071OC
- Klapdor R, Länger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H. SPECT/CT for SLN dissection in vulvar cancer: Improved SLN detection and dissection by preoperative three-dimensional anatomical localisation. *Gynecol Oncol* 2015;138(3):590-596
- Kluba J, Linnenweber-Held S, Heim A, Ang AM, Raggub L, Broecker V, Becker JU, Schulz TF, Schwarz A, Ganzenmueller T. A rolling circle amplification screen for polyomaviruses other than BKPyV in renal transplant recipients confirms high prevalence of urinary JCPyV shedding. *Intervirolgy* 2015;58(2):88-94
- Knippenberg S, Ueberberg B, Maus R, Bohling J, Ding N, Tort Tarres M, Hoymann HG, Jonigk D, Izykowski N, Paton JC, Ogunniyi AD, Lindig S, Bauer M, Welte T, Seeger W, Guenther A, Sisson TH, Gaudie J, Kolb M, Maus UA. Streptococcus pneumoniae triggers progression of pulmonary fibrosis through pneumolysin. *Thorax* 2015;70(7):636-646
- Koelsche C, Hovestadt V, Jones DT, Capper D, Sturm D, Sahn F, Schimpf D, Adeberg S, Böhmer K, Hagenlocher C, Mechttersheimer G, Kohlhof P, Mühleisen H, Beschoner R, Hartmann C, Braczynski AK, Mittelbronn M, Buslei R, Becker A, Grote A, Urbach H, Staszewski O, Prinz M, Hewer E, Pfister SM, von Deimling A, Reuss DE. Melanotic tumors of the nervous system are characterized by distinct mutational, chromosomal and epigenomic profiles. *Brain Pathol* 2015;25(2):202-208
- Kohlscheen S, Wintterle S, Schwarzer A, Kamp C, Brugman MH, Breuer DC, Büsche G, Baum C, Modlich U. Inhibition of Thrombopoietin/Mpl Signaling in Adult Hematopoiesis Identifies New Candidates for Hematopoietic Stem Cell Maintenance. *PLoS One* 2015;10(7):e0131866
- Kosfeld A, Kreuzer M, Daniel C, Brand F, Schäfer AK, Chadt A, Weiss AC, Riehmer V, Jeanpierre C, Klitschar M, Bräsen JH, Amann K, Pape L, Kispert A, Al-Hasani H, Haffner D, Weber RG. Whole-exome sequencing identifies mutations of TBC1D1 encoding a Rab-GTPase-activating protein in patients with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT). *Hum Genet* 2016;135(1):69-87
- Kvasnicka HM, Beham-Schmid C, Bob R, Dirnhofer S, Hussein K, Kreipe H, Kremer M, Schmitt-Graeff A, Schwarz S, Thiele J, Werner M, Stein H. Problems and pitfalls in grading of bone marrow fibrosis, collagen deposition and osteosclerosis - a consensus based study. *Histopathology* 2015;DOI: 10.1111/his.12871
- Müller P, Kreuzaler M, Khan T, Thommen DS, Martin K, Glatz K, Savic S, Harbeck N, Nitz U, Gluz O, von Bergwelt-Baildon M, Kreipe H, Reddy S, Christgen M, Zippelius A. Trastuzumab emtansine (T-DM1) renders HER2+ breast cancer highly susceptible to CTLA-4/PD-1 blockade. *Sci Transl Med* 2015;7(315):315ra188
- Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J, Strumberg D, Solass W, Reymond MA. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with Low-Dose Cisplatin and Doxorubicin in Gastric Peritoneal Metastasis. *J Gastrointest Surg* 2016;20(2):367-373
- Otte A, Rauprich F, von der Ohe J, Yang Y, Kommos F, Feuerhake F, Hillemanns P, Hass R. c-Met inhibitors attenuate tumor growth of small cell hypercalcemic ovarian carcinoma (SCCOHT) populations. *Oncotarget* 2015;6(31):31640-31658
- Otto GP, Grünwald B, Geis C, Kothe S, Hurtado-Oliveros J, Chung HY, Ekaney M, Bockmeyer CL, Sossdorf M, Busch M, Claus RA. Impact of antibiotic treatment intensity on long-term sepsis-associated kidney injury in a polymicrobial peritoneal contamination and infection model. *Nephron* 2015;129(2):137-142
- Poehnert D, Abbas M, Kreipe HH, Klempnauer J, Winny M. Evaluation of 4DryField(R) PH as Adhesion Prevention Barrier Tested in an Optimized Adhesion Model in Rats. *Eur Surg Res* 2015;55(4):341-351
- Poehnert D, Abbas M, Kreipe HH, Klempnauer J, Winny M. High reproducibility of adhesion formation in rat with meso-stitch approximation of injured cecum and abdominal wall. *Int J Med Sci* 2015;12(1):1-6
- Poehnert D, Abbas M, Maegel L, Sambale F, Lavrentieva A, Kreipe HH, Klempnauer J, Winny M. Evaluation of the biological tolerability

- of the starch-based medical device 4DryField(R) PH in vitro and in vivo a rat model. *J Biomater Appl* 2015;30(4):463-471
- Potthoff A, Schettler A, Attia D, Schlue J, Schmitto JD, Fegbeutel C, Strüber M, Haverich A, Manns MP, Wedemeyer H, Gebel M, Schneider A. Liver stiffness measurements and short-term survival after left ventricular assist device implantation: A pilot study. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(12):1586-1594
- Rafikova O, Rafikov R, Meadows ML, Kangath A, Jonigk D, Black SM. The sexual dimorphism associated with pulmonary hypertension corresponds to a fibrotic phenotype. *Pulm Circ* 2015;5(1):184-197
- Ramackers W, Klose J, Tiede A, Werwitzke S, Rataj D, Friedrich L, Johanning K, Vondran FW, Bergmann S, Schuettler W, Bockmeyer CL, Becker JU, Klempnauer J, Winkler M. Effect of TNF-alpha blockade on coagulopathy and endothelial cell activation in xenoperfused porcine kidneys. *Xenotransplantation* 2015;22(4):284-294
- Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, Sahm F, Koelsche C, Korshunov A, Olar A, Hartmann C, Reijneveld JC, Wesseling P, Unterberg A, Platten M, Wick W, Herold-Mende C, Aldape K, von Deimling A. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* 2015;129(6):867-873
- Schildhorn C, Jacobi C, Weissbrodt A, Hermstedt C, Westhoff JH, Hömme M, Bhayadia R, Gretz N, Falk CS, Schmitt R, Brocker V, Kranzlin B, Melk A. Renal phenotype of young and old telomerase-deficient mice. *Mech Ageing Dev* 2015;150:65-73
- Schlegelberger B, Kreipe H, Lehmann U, Steinemann D, Ripperger T, Göhring G, Thomay K, Rump A, Di Donato N, Suttrop M. A child with Li-Fraumeni syndrome: Modes to inactivate the second allele of TP53 in three different malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(8):1481-1484
- Schreder A, Moschovakis GL, Halle S, Schlue J, Lee CW, Schippers A, David S, Bernhardt G, Ganser A, Pabst O, Förster R, Koenecke C. Differential Effects of Gut-Homing Molecules CC Chemokine Receptor 9 and Integrin-beta7 during Acute Graft-versus-Host Disease of the Liver. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2069-2078
- Schuler E, Giagounidis A, Haase D, Shirneshan K, Büsche G, Platzbecker U, Nolte F, Götze K, Schlenk RF, Ganser A, Letsch A, Bräulke F, Lübbert M, Bug G, Schaffhausen P, Bacher U, Gattermann N, Wulfert M, Haas R, Germing U. Results of a multicenter prospective phase II trial investigating the safety and efficacy of lenalidomide in patients with myelodysplastic syndromes with isolated del(5q) (LE-MON 5). *Leukemia* 2015;DOI: 10.1038/leu.2015.340
- Schweitzer N, Soudah B, Gebel M, Manns MP, Boozari B. Gray scale and contrast-enhanced ultrasound imaging of malignant liver tumors of vascular origin. *United European Gastroenterol J* 2015;3(1):63-71
- 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* 2015;7(1):18-22
- Sommer W, Knöfel 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, Knöfel AK, Madrahimov N, Avsar M, Jonigk D, Salman J, Dreckmann K, Jansson K, Salguero G, Maus UA, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Allogeneic CD4+CD25high T cells regulate obliterative bronchiolitis of heterotopic bronchus allografts in both porcine and humanized mouse models. *Transplantation* 2015;99(3):482-491
- Spalthoff S, Bredt M, Gellrich NC, Jehn P. A Rare Pathology: Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma of the Maxilla. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(1):219.e1-219.e10
- Stammler A, Hau T, Bhushan S, Meinhardt A, Jonigk D, Lippmann T, Pilatz A, Schneider-Hüther I, Middendorff R. Epididymitis: ascending infection restricted by segmental boundaries. *Hum Reprod* 2015;30(7):1557-1565
- 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 [68Ga]-labeled NGR probe in rat myocardial infarction. *Mol Imaging Biol* 2015;17(1):76-86
- Trivail I, Stubig T, Niebuhr B, Hussein K, Tsiftoglou A, Fehse B, Stocking C, Kröger N. CD133 marks a stem cell population that drives human primary myelofibrosis. *Haematologica* 2015;100(6):768-779
- van Agthoven T, Dorssers LC, Lehmann U, Kreipe H, Looijenga LH, Christgen M. Breast Cancer Anti-Estrogen Resistance 4 (BCAR4) Drives Proliferation of IPH-926 lobular Carcinoma Cells. *PLoS One* 2015;10(8):e0136845
- Watermann I, Schmitt B, Stellmacher F, Müller J, Gaber R, Kugler Ch, Reinmuth N, Huber RM, Thomas M, Zabel P, Rabe KF, Jonigk D, Warth A, Vollmer E, Reck M, Goldmann T. Improved diagnostics targeting c-MET in non-small cell lung cancer: expression, amplification and activation? *Diagn Pathol* 2015;10:130
- Weller M, Weber RG, Willscher E, Riehmer V, Hentschel B, Kreuz M, Felsberg J, Beyer U, Löffler-Wirth H, Kaulich K, Steinbach JP, Hartmann C, Gramatzki D, Schramm J, Westphal M, Schackert G, Simon M, Martens T, Boström J, Hagel C, Sabel M, Krex D, Tonn JC, Wick W, Noell S, Schlegel U, Radlwimmer B, Pietsch T, Loeffler M, von Deimling A, Binder H, Reifenberger G. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptome-wide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. *Acta Neuropathol* 2015;129(5):679-693
- Zhang R, Bures M, Höffler HK, Jonigk D, Haverich A, Krüger M. In Vitro Lung Model Assessing the Efficacy of Surgical Sealants in Treating Alveolar Air Leaks. *J Invest Surg* 2015;28(6):323-327

### Übersichtsarbeiten

Christgen M, Derksen P. Lobular breast cancer: molecular basis, mouse and cellular models. *Breast Cancer Res* 2015;17:16

Hussein K, Brix A, Matin E, Jonigk D. Tutanchamun: Evidenzbasierte Paleopathologie vs. Fluch des Pharao. *Pathologie* 2015;36(2):186-192

Klapper W, Kreipe H. Diagnostische Molekularpathologie bei lymphatischen und myeloischen Neoplasien. *Pathologie* 2015;36(2):164-170

Kreipe HH. Zytopathologie in der Diagnostik hamatologischer Erkrankungen. *Pathologie* 2015;36(6):559-565

Mondet J, Hussein K, Mossuz P. Circulating Cytokine Levels as Markers of Inflammation in Philadelphia Negative Myeloproliferative Neoplasms: Diagnostic and Prognostic Interest. *Mediators Inflamm* 2015;2015:670580

### Buchbeiträge, Monografien

Bartels S, Lehmann U. Analysis of Mutational Hotspots in Routinely Processed Bone Marrow Trepines by Pyrosequencing(R). In: *United States*; 2015. S. 103-114

Lehmann U. Quantitative Validation and Quality Control of Pyrosequencing(R) Assays. In: *United States*; 2015. S. 39-46

Lehmann U, Tost J. Pyrosequencing Technology. Preface. In: *United States*; 2015. S. v-vi

Roessler J, Lehmann U. Quantitative DNA Methylation Analysis by Pyrosequencing(R). In: *United States*; 2015. S. 175-188

### Abstracts

2015 wurden 25 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Cramer, Lara (Dr. med. dent.): Metaanalyse CT-untersuchter ägyptischer Mumien mit Schwerpunkt auf Zahn- und Kieferpathologien.

Eckhardt, Jan Sören (Dr. med.): Kritische retrospektive Analyse zur elektiven Anwendung des „Esophageal Tracheal Combitude“ als Mittel zur Sicherung der Atemwege bei Narkosen.

Engelhardt, Bianca-Maria (Dr. med.): Thrombospondin-1-Überexpression im Knochenmark der Primären Myelofibrose.

Karch, Inga (Dr. rer. nat.): Role of E-cadherin inactivation in the development of human invasive lobular breast cancer.

Könenkamp, Yvonne (Dr. med.): Proliferationsaktivität von BRCA1-assoziierten Mammakarzinomen.

Modde, Friedrich Karl Heinrich (Dr. med.): Die von-Willebrand-Faktor-spaltende Protease ADAMTS13 und weitere gerinnungsrelevante Faktoren im glomerulären Gefäßbett bei thrombotischer Mikroangiopathie.

Salem, Johannes (Dr. med.): Aberrante Expression von Caspase 14 in Urothelkarzinomen der Harnblase.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kreipe, H. (Prof. Dr.): Fachkollegiat der DFG, Sektion 4, Mitglied im Beirat „Klinische Studien der Deutschen Krebsgesellschaft“. Gutachten für DFG, Deutsche Krebshilfe, Sander Stiftung, Blood, Leukemia, Haematologica, Cancer Research, J. Clinical Pathology, Virchows Archiv, Expert Review Haematology, Histopathology, Human Pathology.

Lehmann-Mühlenhoff, U. (Prof. Dr.): Für Förderorganisationen: Cancer Research UK; Für Journals: Br J Cancer, Cancer Res, Clin Epigenet, DNA Cell Biol, Epigenetics, Epigenomics, Exp Rev Mol Diagn, Int J Cancer, Oncotarget, PLoS Genetics u.a.

Hussein, K. (PD Dr.): Tätigkeit als Gutachter: American Journal of Nephrology, Clinical Medicine Insights Blood Disorders, Virchows Archiv, Tätigkeit als Gutachter in einer Forschungsinstitution: Leukemia and Lymphoma Research Fund, Irland.

Hartmann, C. (Prof. Dr.): Autor für die WHO Klassifikation der Hirntumore 2016; Gutachter für die französische Agence Nationale de la Recherche; Editor für: Acta Neuropathologica Communication, Neurooncology; Gutachter für: Virchows Archiv, Acta Neuropathologica, Neurooncology, Neuropathology and applied Neurology, PLoS ONE.

Büsche, G. (PD Dr., Dipl.Stat.) (UK): Tätigkeit als Gutachter (Referenzpathologe) für Therapiestudien der Deutschen CML Studiengruppe und der Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen MDS Studiengruppe; Tätigkeit als Gutachter für: Blood, Leukemia, Oncotarget, Ann Haematol u.a.

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

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Anwendung von Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie und eines Probenpools für die Untersuchung von neuen psychoaktiven Substanzen im Serum. Dateninterpretation für forensische Zwecke**

In den letzten Jahren war eine starke dynamische Entwicklung auf dem Markt der neuen psychoaktiven Substanzen zu beobachten. Bei der Europäischen Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht werden immer mehr neue synthetische Wirkstoffe gemeldet, deren Relevanz in Deutschland überwiegend unbekannt ist. Screening-Verfahren zur Erfassung von neuen Drogen im biologischen Material, die flächendeckend eingesetzt werden können, stehen nicht

zur Verfügung. Die durchgeführten Untersuchungen beschränken sich zumeist auf Sicherstellungen von Substanzen (Abb. 1). Die Zugehörigkeit der neuen psychoaktiven Substanzen zu unterschiedlichen Wirkstoffklassen (synthetische Cannabinoide, Cathinone, Amphetamine, Piperazine...) ist eine Herausforderung für die Analytik. Dabei sind analytische Methoden gefragt, die eine große Zahl von neuen Drogen abdecken können und die Möglichkeit zur Methodenerweiterung enthalten, um flexibel auf Änderungen des Substanzspektrums reagieren zu können. Diese Anforderungen konnten unter Anwendung der Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) im MRM-Modus (multiple reaction monitoring) für eine entsprechende Methodenentwicklung und Optimierung im Institut für Rechtsmedizin weitgehend erfüllt werden.



**Abb. 1:** Sichergestellte Kräutermischungen mit neuen psychoaktiven Substanzen

Trotz der empfindlichen Untersuchungstechnik hat die parallele Detektion von großen Wirkstoffmengen in einem LC-MS/MS-Lauf eine physikalische Begrenzung. Die Erklärung dieses Phänomens liegt in der Tatsache, dass mit steigender Menge der MRM-Übergänge die Anzahl der Messpunkte pro Signal sinkt, was wiederum in der traditionellen Vorgehensweise die Drogendetektion negativ beeinflusst. Der Fakt, dass für eine forensische Identifizierung mindestens zwei Massenübergänge pro Wirkstoff erforderlich sind, erschwert die beschriebene Problematik. Ein Ausweichen auf den sMRM-Modus (scheduled multiple reaction monitoring), bei dem die Detektion auf vordefinierte Zeitfenster chromatographischer Retention der Wirkstoffe begrenzt, ermöglichte dieses Problem stark zu reduzieren und hat dazu beigetragen, dass das Messpotential deutlich erhöht wurde. Als Ergebnis konnte eine potente analytische Methode entwickelt werden, die ein Blutscreening auf eine große Menge neuer psychoaktiver Substanzen aus unterschiedlichen Wirkstoffgruppen ermöglicht (Abb. 2).

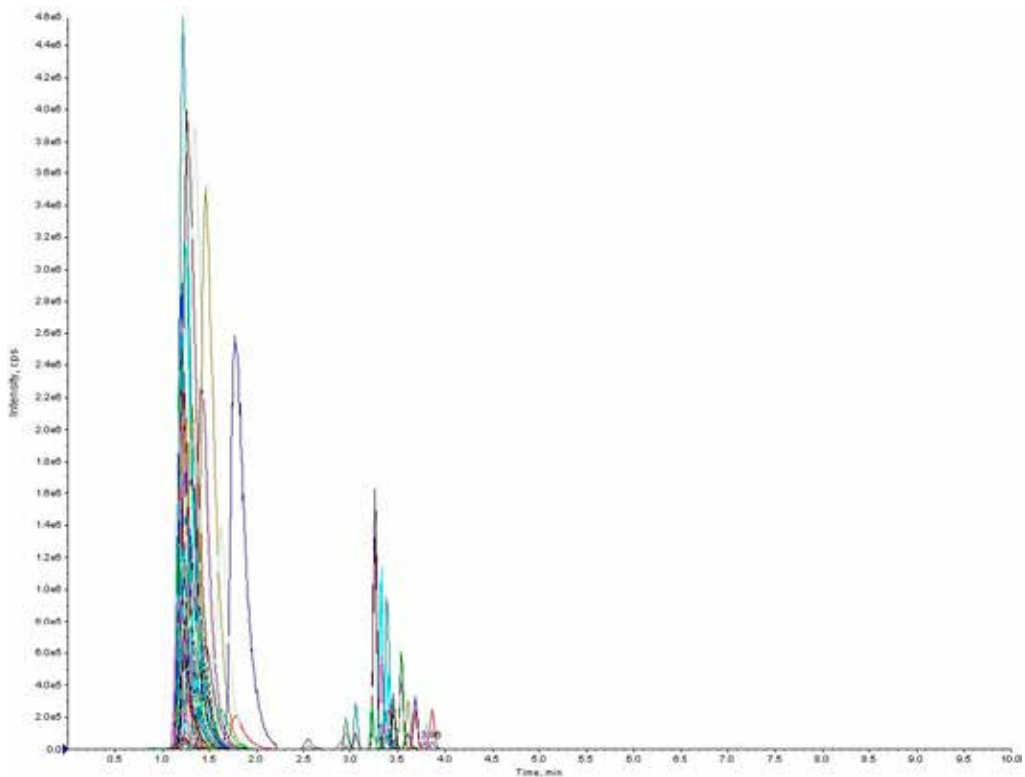


Abb. 2: Chromatogramm einer gemessenen Serumprobe mit diversen neuen psychoaktiven Substanzen.

■ Projektleitung: Dziadosz, Marek (Dr. rer. nat.) und Teske, Jörg (Dr. rer. nat.)

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Kinderschutzambulanz an der MHH

■ Projektleitung: Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.), Todt, Melanie (Dr. med.); Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Soziales, Gesundheit und Gleichstellung

### Netzwerk ProBeweis

■ Projektleitung: Germerott, Tanja (PD Dr. med.) Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.) Klitschar, Michael (Prof. Dr. med. univ.); 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 (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Ueckert, Stefan (Prof. Dr. med.) Klinik für Urologie und Urologische Onkologie MHH

### Originalpublikationen

Bulbul O, Filoglu G, Zorlu T, Altuncu H, Freire-Aradas A, Söchtig J, Ruiz Y, Klintschar M, Triki-Fendri S, Rebai A, Phillips C, Lareu MV, Carracedo A, Schneider PM. Inference of biogeographical ancestry across central regions of Eurasia. *Int J Legal Med* 2016;130(1):73-79

Dziadosz M. Applicability of Adduct Detection in Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry. *J Liq Chromatogr Relat Technol* 2015;38(18):1671-1674

Dziadosz M. gamma-Hydroxybutyrate analysis in human serum with liquid chromatography-tandem mass spectrometry on the basis of MS3 mass transition. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2015;986-987:8-11

Dziadosz M, Klintschar M, Teske J. Monitoring of Levamisole Concentration in Serum of Traffic Participants after Cocaine Consumption. *J Forensic Sci* 2015;DOI: 10.1111/1556-4029.12952

Flach PM, Schroth S, Schweitzer W, Ampanozi G, Slotboom J, Kiefer C, Germerott T, Thali MJ, El-Koussy M. Deep Into the Fibers! Postmortem Diffusion Tensor Imaging in Forensic Radiology. *Am J Forensic Med Pathol* 2015;36(3):153-161

Flach PM, Schroth S, Schweitzer W, Ampanozi G, Slotboom J, Kiefer C, Germerott T, Thali MJ, El-Koussy M. Deep Into the Fibers! Postmortem Diffusion Tensor Imaging in Forensic Radiology. *Am J Forensic Med Pathol* 2015;36(3):153-161

Haschemi Nassab M, Rhein M, Hagemeyer L, Kaeser M, Muschler M, Glahn A, Pich A, Heberlein A, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H, Hillemacher T. Impaired Regulation of ALDH2 Protein Expression Revealing a Yet Unknown Epigenetic Impact of rs886205 on Specific Methylation of a Negative Regulatory Promoter Region in Alcohol-Dependent Patients. *Eur Addict Res* 2016;22(2):59-69

Kohls S, Scholz-Böttcher BM, Teske J, Rullkötter J. Isolation and quantification of six cardiac glycosides from the seeds of *Thevetia peruviana* provide a basis for toxicological survey. *Indian J Chem, Sect B* 2015;54B:1502-1510

Läer K, Dörk T, Vennemann M, Rothämel T, Klintschar M. Polymorphisms in genes of respiratory control and sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med* 2015;129(5):977-984

May M, Brookman-May S, Burger M, Koch S, Otto W, Bründl J, Albrecht K, Denzinger S. A switch from epithelial to mesenchymal properties correlates with lymphovascular invasion in squamous cell carcinoma of the penis. *Pathol Res Pract* 2015;211(9):641-645

Rein S, Hagert E, Schneiders W, Fieguth A, Zwipp H. Histological Analysis of the Structural Composition of Ankle Ligaments. *Foot Ankle Int* 2015;36(2):211-224

Reinecke T, Hagemeyer L, Ahrens S, Doroschenko Y, Klintschar M, Zimmermann S. A novel coplanar probe design for fast scanning of edema in human brain tissue via dielectric measurements. *Sensors Actuators B: Chem* 2015;220:522-527

Rhein M, Hagemeyer L, Klintschar M, Muschler M, Bleich S, Frieling

H. DNA methylation results depend on DNA integrity-role of post mortem interval. *Front Genet* 2015;6:182

Schäfer T, Klintschar M, Lichthagen R, Plegemann I, Smith A, Budde E, Hagemeyer L. Xanthochromia of the skull bone associated with HbA1c. *Forensic Sci Int* 2016;260:54-58

### Abstracts

2015 wurden 10 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Heine, Josephin (Dr. med.): Gewalt gegen den Hals retrospektive Analyse körperlicher Untersuchungen nach überlebter komprimierender Gewalteinwirkung gegen den Hals (2004 -2008).

Hinneburg, Laura Marie (Dr. med.): Todesfälle bei Verdacht auf ärztliche Behandlungsfehler rechtsmedizinische und strafrechtliche Aspekte: eine retrospektive Analyse anhand des Obduktionsguts der Jahrgänge 1996 - 2000 der Außenstelle Oldenburg des Instituts für Rechtsmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover.

Läer, Katharina-Mathilde Christa (Dr. rer. nat.): Der Plötzliche Kindstod: Untersuchung von genetischen Polymorphismen im Zusammenhang mit der Atmungsregulation und der Synthese von Adenosintriphosphat.

### Wissenschaftspreise

Debertin, Anette Solveig (Prof. Dr. med.): Lehrpreis Medizin 2015 der MHH.

### 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 in der Arbeitsgemeinschaft "Klinische Rechtsmedizin" Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie

Germerott, Tanja ( PD Dr. med.): Vorstandsmitglied Berufsverband Deutscher Rechtsmediziner Mitglied AG Forensische Bildgebung DGRM

Hagemeyer, 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: Gefahrstoffmessungen, Luftmonitoring, Biomonitoring, Methodenentwicklung

## Forschungsprofil

Das Institut für Arbeitsmedizin befasst sich mit aktuellen Themen der arbeits- und umweltmedizinischen Toxikologie, insbesondere mit der Entwicklung und Anwendung von Luftmess- und Biomonitoringverfahren zur Etablierung bzw. Überwachung arbeitsmedizinischer Grenzwerte und innenraumhygienischer Grenz- oder Richtwerte. Besondere Schwerpunkte sind die Bestimmung organischer Verbindungen, wie z. B. organophosphatbasierte Flammschutzmittel und Weichmacher, bromierte Phenole, Aldehyde und weitere organische Verbindungen.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Preliminary Cabin Air Quality Measurement Campaign (CAQ) on commercial aircraft**

#### **Aims and Objectives of the campaign**

Concern has been raised with regard to a number of chemical substances which are suspected to be present in the cabin/cockpit air and which may contribute to long and/or short-term health (toxic/physiological) effects. Although efforts have been undertaken to determine the chemical substances of the cabin air by air sample measurements or wipe samples, a comprehensive measurement campaign is needed which will provide measurement results with a sufficient statistical confidence level. The objective of this project is to implement a preliminary measurement campaign thereby setting the scene for a large-scale measurement campaign on-board commercially operated large transport aeroplanes. The overall objective is to determine if there are any safety and/or potential long/short-term health risks resulting from the exposure to normal operating conditions cabin air contaminations and/or to CAC events.

#### **Detailed description of the work plan**

##### **Task 1: Development of Knowledge Basis & Inventory of Potential Contaminants**

The evaluation of all existing data and measurement campaigns is a basic requirement for a meaningful new approach to conclude on cabin /cockpit air quality. An inventory of existing information on potential contaminants and sources with a focus on contaminants carried over from engines, APUs and hydraulic systems will be compiled. In addition a search for analytical methods available for detection and monitoring inflight air contaminants will be performed. And finally available health and safety limits of the identified potential contaminants will be listed. Already here valuable data can be collected for a planned large-scale measurement campaign at a later stage. Those data on probable contaminants from de-icing fluids, evaporation of possibly hazardous compounds from interior equipment will be evaluated and gathered in a data base. The outcome of this first task is pivotal for the understanding of critical sources for contaminations. Also the choice of substances for both measurement campaigns, the preliminary and the large-scale one, will be based on those results.

##### **Task 2:**

Implementation of 60 measurement flights with different types of aircraft (e.g. Boeing 767-300, 747-8, Airbus A340-600, A321, A320) and engines (e.g. Rolls Royce RB211-TRENT556-61, Pratt & Whitney PW 4060, CFM International CFM56-5, General Electric GENx-2B67). Measurement of various organic compounds, such as aldehydes, organophos-



phates, solvents, reaction products of certain processes in air samples during different phases of flight (pushback, taxi, take off, climb, cruise, descent, landing).

**The results of the study were expected in the last quarter 2016th.**

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Kooperationspartner: Schuchardt, Sven (Dr. rer. nat.), Bio- und Umweltanalytik, Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, Hannover; Förderung: European Safety Agency

**Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)**

**Preliminary Cabin Air Quality Measurement Campaign (CAQ) on commercial aircraft**

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Kooperationspartner: Schuchardt, Sven (Dr. rer. nat.) Bio- und Umweltanalytik, Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, Hannover; Förderung: EASA (Europäische Agentur für Flugsicherheit)

**Untersuchungen der Kabinenluftqualität in Flugzeugen vom Typ Airbus A380 und A321**

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Förderung: Wirtschaft

**Identifizierung und Quantifizierung von organophosphat-basierten Flammschutzmitteln und Weichmachern in verschiedenen Matrices.**

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Förderung: Wirtschaft

**Untersuchung von Emissionen beim Reinigen von Flugzeugtriebwerken**

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Kooperationspartner: Schuchardt, Sven (Dr. rer. nat.) Bio- und Umweltanalytik Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, Hannover; Förderung: Wirtschaft

**Entwicklung von Methoden zur Bestimmung von Mono-, Di- und Trichloressigsäure sowie 2,2-Dichlorpropionsäure in der Luft am Arbeitsplatz mit Hochdruckflüssigchromatographie und Gaschromatographie/Massenspektrometrie**

■ Projektleitung: Wrbitzky, Renate (Prof. Dr. med.); Mitarbeiter: Rosenberger, Wolfgang; Kooperationspartner: Schuchardt, Sven (Dr. rer. nat.), Bio- und Umweltanalytik, Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, Hannover; Förderung: DFG

**Originalpublikationen**

Rosenberger W, Beckmann B, Wrbitzky R. Airborne aldehydes in cabin-air of commercial aircraft: Measurement by HPLC with UV absorbance detection of 2,4-dinitrophenylhydrazones. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2015; DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.08.046

**Buchbeiträge, Monografien**

Breuer D, Ehmann E, Rosenberger W. N-Alkyl-2-pyrrolidone (N-Methyl-2-pyrrolidone, N-Ethyl-2-pyrrolidone) Dämpfe: Methode 1. In: The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH, 2015. S. DOI: 10.1002/3527600418.am 87250d0018a

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). In: The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH, 2015. S. DOI: 10.1002/3527600418. aminnenad0018

Rosenberger W, Breuer D. N-Alkyl-2-pyrrolidone (N-Methyl-2-pyrrolidone, N-Ethyl-2-pyrrolidone) Dämpfe: Methode 2. In: The MAK Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH, 2015. S. DOI: 10.1002/3527600418.am87250d0018b

Rosenberger W, Netz-Piepenbrink S, Hahn JU, Schon C. Aluminium und seine löslichen anorganischen Verbindungen. In: The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. Weinheim: Wiley-VCH, 2015. S. DOI: 10.1002/3527600418.am 742990d0018

**Abstracts**

2015 wurden 6 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)"; Mitglied des internationalen Normenausschusses ISO/TC 146/SC 06/WG 18 "Flame retardants"; Mitglied des internationalen Normenausschusses ISO/TC 146/SC 06/WG 22 "Brominated flame retardants"; Gast

im DIN-Normungsausschuss NA 134 "Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN - Normenausschuss KRdL", NA 134-04-04 AA "Innenraumluft".

## Institut für Pharmako- und Toxikogenomikforschung

### ■ Direktor: Prof. Dr. J. 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, arzneimittel-induzierte Kardiotoxizität, 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 Polymorphismen, wie sie insbesondere für die praktische Arzneimitteltherapie und die Charakterisierung experimenteller Arzneistoffe von Bedeutung sind. Für die Identifizierung von Biomarkern zur Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten werden differentiell exprimierte Proteine gesucht und für ihren Nutzen in der Diagnostik und dem therapeutischen Monitoring evaluiert. Hierzu werden zahlreiche Proteomkartierungen mittels 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.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### **Molekular-toxikologische Untersuchungen zur Kardiotoxizität eines experimentellen Antibiotikums zur Behandlung nosokomialer Infektionen**

Schätzungen der Deutschen Gesellschaft für Krankenhaushygiene zufolge kommt es in Deutschland zu jährlich 900.000 nosokomialen Infektionen mit bis zu 30.000 Todesfällen. Die multiresistenten Erreger sind unter anderem auf den sorglosen Antibiotikaverbrauch zurückzuführen. Für das Jahr 2012 hat das Robert-Koch Institut eine Prävalenz von knapp 5% an Krankenhausinfektionen ermittelt (1), und neben Harnwegsinfekten (22,4%), postoperativen Wundinfektionen (24,7%) und Atemwegsinfektionen (21,5% Anteil) betrug der Anteil der durch *Clostridium-difficile* assoziierten Diarrhö 6,6% und der primären Sepsis 6,0%. Als bedeutsame Erreger der nosokomialen Infektionen wurden *Escherichia coli* (18,4%), *Staphylococcus aureus* (13,3%) und Enterokokken (*E. faecalis* und *E. faecium*, 12,8%) benannt.

Insbesondere bei immungeschwächten Patienten verursachen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zum Teil lebensgefährliche Infektionen (Pyomyositis, lebensbedrohliche Pneumonien, Endokarditis, Toxisches Schocksyndrom); dabei ist MRSA resistent gegen zahlreiche Antibiotika. Eine Therapie erfolgt deshalb mit Reserve-Antibiotika (u.a. Vancomycin); ihr Einsatz ist jedoch mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen verbunden.

Basierend auf dem pharmakologischen Mechanismus einer DNA Polymerasen-Hemmung verhindert ein in der Entwicklung befindlicher experimenteller Arzneistoff die Zellteilung und damit die Vermehrung von MRSA resistenten Bakterien. In präklinischen Studien zur Arzneimittelsicherheit wurde jedoch eine überraschend hohe Kardiotoxizität des Arzneistoffs beobachtet.

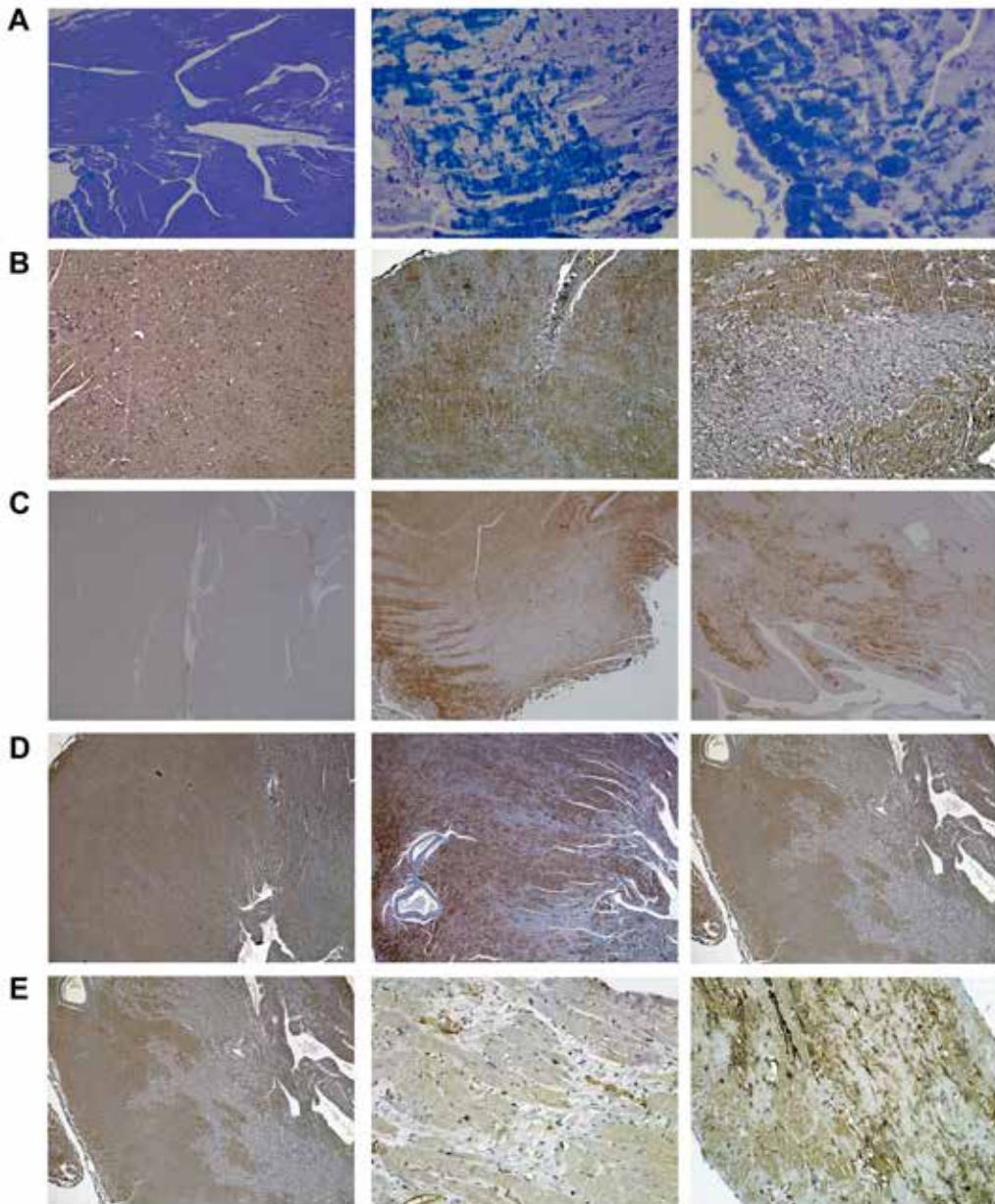
Ziel der Untersuchungen war deshalb, gemeinsam mit Wissenschaftlern des Galapagos Forschungszentrums in Frankreich potentielle Mechanismen der Herzmuskelzellschädigung zu finden. Hierzu wurden neben histologischen

und immunhistochemischen Untersuchungen an Herzmuskelgewebe genomweite Transkriptom- und miRNA-Analysen durchgeführt und durch miRNA-Studien in Seren von behandelten Versuchstieren komplementiert, wodurch eine Findung potentieller Biomarker zur Sicherheit des experimentellen Arzneistoffes ermöglicht wird. Ergänzend wurden in Seren behandelte Tiere ANP/BNP sowie verschiedene Troponine als Marker für eine ventrikuläre Dysfunktion bestimmt. Die genomweiten Analysen erlauben eine Generierung von Hypothesen zu den Ursachen der Herzmuskelzellschädigung, welche mittels Untersuchungen an menschlichen adulten Stammzell-differenzierten Kardiomyozyten geprüft wurden.

### **Histologische und immunhistochemische Untersuchungen zur Kardiotoxizität.**

In zuvor an externen Instituten durchgeführten toxikologischen Prüfungen an Ratten, Marmosetten und Cynomolgen wurde eine Kardiotoxizität in den verschiedenen Labortieren beobachtet. Die Art der Schädigung bestand bei allen untersuchten Spezies in einer myofibrillären Degeneration (MFD), welche je nach Schädigungsgrad in eine myokardiale Dysfunktion münden konnte. Während gängige Färbungen lediglich größere Schädigungen mit Verklumpungen des Sarkolemm erkennen ließen, konnte mit der Luxol Fast Blue Färbung (LFB) Ausmaß und Grad der Schädigungen dargestellt werden. Diffuse LFB-Anfärbungen von lichtmikroskopisch scheinbar intakten Herzmuskelzellen belegen eine initiale Schädigung und werden als diffuse myofibrilläre Degeneration (MFD-D) bezeichnet; hingegen führen stärkere Verklumpungen der Myofibrillen zu MFD vom Querband- bzw. Kontraktionsbandtyp (MFD-CB). Letztere wird als prothrahierte Degeneration und Nekroseform der Herzmuskelzelle aufgefasst ohne klar definierten Punkt der irreversiblen Schädigung. Teilweise fanden sich herdförmige manifeste toxische Nekrosen im Anschluss an prominente MFB-CB-Areale. Diese wurden durch frische Granulationsgewebssproliferate (immunhistochemisch belegt durch den Proliferationsmarker Ki67), bestehend aus neu gebildeten Kapillaren und Myofibroblasten ersetzt und gelegentlich von unspezifischen entzündlich-zelligen Infiltrationen begleitet. Die in den Granulationen beobachtete zunehmende Deposition extrazellulärer Matrix ist ein frühes Zeichen einer narbigen Abheilung der Läsionen.

Die beobachteten Kontraktionsbandschäden erklären sich durch Verklumpungen von Proteinen des myofibrillären Apparates, und immunhistochemische Untersuchungen zeigen eine Schädigung des Myosin und des Tropomyosins. Weiterführende immunhistochemische Untersuchungen belegen die an der Entgiftung des Superoxid-Anions beteiligten Enzyme Superoxid-Dismutase (SOD) 1 und 2 sowie Katalase, welches Wasserstoffperoxid zu molekularem Sauerstoff und Wasser entgiftet. Die Induktion von SOD1 und 2 und die Repression der Katalase in geschädigten Herzmuskelzellen liefern wichtige Hinweise einer Sauerstoffradikal (ROS)-vermittelten Schädigung wie ebenfalls anhand der Induktion des Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktors Hif1  $\alpha$  belegt werden konnte. Dieser wird u.a. durch oxidativen Stress reguliert und steuert die Expression des atrialen natriuretischen Peptides (ANP), einem etablierten Stressmarker. Neben der üblichen Expression in den Vorhöfen wurde eine ausgeprägte Expression des ANP Proteins in geschädigten Kardiomyozyten beobachtet. Die behandlungsabhängige Regulation der induzierbaren NO-Synthase und die vermehrte Expression von freiem 3-Nitrotyrosin sowie die Nitrierung der Tyrosin-Reste von Herzmuskelzellproteinen stützen die Annahme einer Bildung reaktiver Stickstoffspezies und des nitrosativen Stresses.



**Abb. 1:** Herzmuskelschädigungen von Marmosetten nach Behandlung mit einem experimentellen Antibiotikum. Bildtafel (A) Luxol Fast Blue Färbung; von links nach rechts: Beispiel einer Vehikel-Kontrolle (30x) sowie eines weiblichen und männlichen behandelten Tieres (Dosis 150 mg/kg, 230x). Bildtafel (B) immunhistochemische Färbung der Superoxid-Dismutase (SOD) 1; von links nach rechts: Beispiel einer Vehikel-Kontrolle (30x), männlich (Dosis 250 mg/kg, 60x) und männlich (750 mg/kg, 60x). Bildtafel (C) immunhistochemische Färbung der Katalase; von links nach rechts: Beispiel einer Vehikel-Kontrolle (30x), weiblich (Dosis 300 mg/kg, 30x) und männlich (750 mg/kg, 30x). Bildtafel (D) immunhistochemische Färbung des Tropomyosin; von links nach rechts: Beispiel einer Vehikel-Kontrolle (30x), männlich (Dosis 250 mg/kg, 30x) und männlich (750 mg/kg, 30x). Bildtafel (E) immunhistochemische Färbung des Myosin; von links nach rechts: Beispiel einer Vehikel-Kontrolle (115x), männlich (Dosis 250 mg/kg, 115x) und männlich (750 mg/kg, 115x).

### **Toxikologische Untersuchungen mit adulten Stammzell-differenzierten Kardiomyozyten.**

Stammzell-differenzierte Kardiomyozyten (iCell Cardiomyocytes) wurden von der Firma Cellular Dynamics (USA) erworben. Es handelt sich um induzierte pluripotente Stammzellen (iPS), welche durch episomale Reprogrammierung von humanen mononukleären Zellen des peripheren Blutes gewonnen werden. Ähnlich wie embryonale Stammzellen besitzen sie das Potential, sich zu unterschiedlichen Zelltypen zu differenzieren. Über ein entsprechendes Protokoll werden iPS zu Kardiomyozyten differenziert. Unabhängige Studien belegen, dass iCell Kardiomyozyten den menschlichen Herzmuskelzellen ähnlich sind.

Die Zellen wurden gemäß den Angaben des Herstellers in Kultur genommen, und die intrazelluläre ROS-Bildung wurde über einen Luziferase-Assay durch Messung der Lumineszenzsignale bestimmt. Es wurde im Bereich von  $\frac{1}{2}$  bis  $4 \times C_{max}$  der therapeutischen Spiegel eine dosisabhängige, bis zu 10-fache Induktion der ROS-Bildung beobachtet. In diesen Kulturen wurden auch die Konzentrationen an Glutathion (GSH), einem zentralen Antioxidans, gemessen. Im Gegensatz zu diversen immortalen Zelllinien, in denen eine dosisproportionale Abnahme des GSH (<10% des Referenzwertes) und entsprechende Zunahme der oxidierten Form (GSSG) beobachtet wurden, konnten sich iPS differenzierte, nicht-prolierende Kardiomyozyten durch eine verstärkte Synthese des intrazellulären GSH (ca. 2-fach) und GSSG (ca. 4-fach) an die 14-tägige Behandlung adaptieren. Darüber hinaus wurde die intrazelluläre ATP-Synthese bestimmt. Sowohl in diversen Zelllinien als auch in iPS differenzierten Kardiomyozyten wurde eine dosisproportionale, zeitabhängige Abnahme des intrazellulären ATP-Gehaltes (<70%) gemessen. Die Zellviabilität und Zytotoxizität wurde durch Messung einer jeweiligen Protease, welche ausschließlich intrazellulär in lebenden oder extrazellulär in sterbenden Zellen aktiv ist, ermittelt. Eine dosisproportionale Abnahme der Zellviabilität (<70% des Referenzwertes) und Zunahme der Zytotoxizität (>11-fach) wurde beobachtet. Die Untersuchungen wurden durch eine Bestimmung der Succinat-Dehydrogenase, einem am Elektronen Transfer Komplex 2 beteiligten Enzym der inneren Mitochondrien-Membran komplementiert. Eine signifikante ca. 30%ige Hemmung wurde gemessen. Darüber hinaus wurde in kultivierten Kardiomyozyten und isolierten Mitochondrien das Membranpotential mittels der JC1-Sonde untersucht. Dieser Fluoreszenzfarbstoff wird in die mitochondriale Matrix transportiert und liegt entsprechend dem gegenwärtigen Membranpotential als Monomer bzw. Aggregat vor. Die behandlungsabhängige Hyperpolarisierung der Mitochondrien führt zu einer ROS-Bildung; hiermit verbunden wurde eine bis zu 90%ige Abnahme des intrazellulären NO durch Bildung von Peroxynitrit sowie reaktiver Stickstoffspezies in behandelten Endothelzellen beobachtet.

Die Untersuchungen belegen eine mitochondriale Toxizität des Antibiotikums und liefern mechanistische Hinweise für eine Herzmuskelzellschädigung, wie sie in den tierexperimentellen Studien beobachtet wurden.

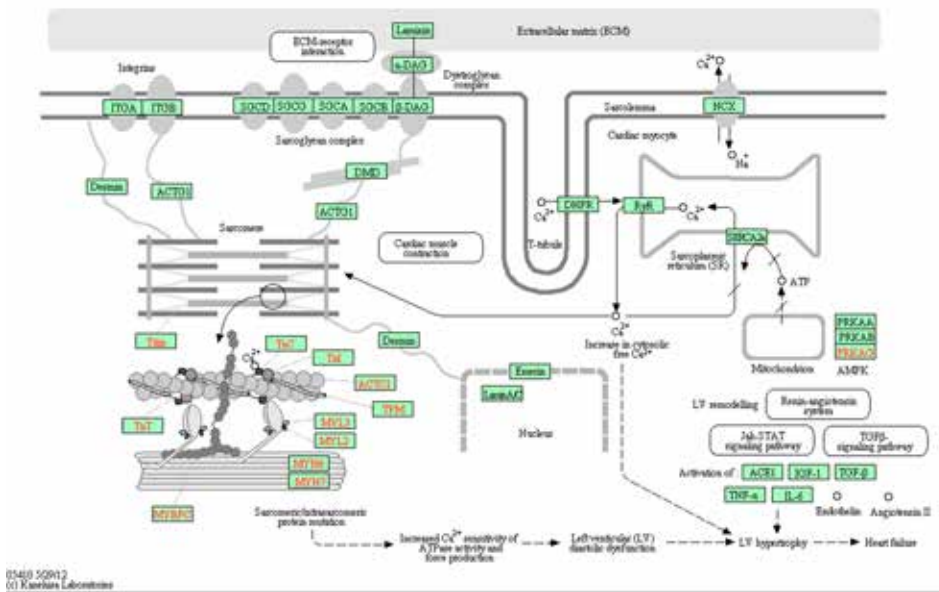
### **Genomweite Transkriptom und miRNA Analysen.**

Genomweite Transkriptom- und miRNA-Analysen wurden in Herzgeweben von 6 Kontroll- und 6 Behandlungstieren je Dosisstufe durchgeführt. Die Behandlung der männlichen Tiere führte zu 894 (Dosis1) und 735 (Dosis2) bzw. 345 gemeinsam regulierten Genen. Eine Behandlung weiblicher Tiere führte ebenfalls zur 766 (Dosis1) und 706 (Dosis2) bzw. 183 gemeinsam regulierten Genen. Die bioinformatischen Analysen liefern wichtige Hinweise über Veränderungen in den Stoffwechselwegen der Herzmuskelzellen und definieren potentielle Mechanismen der Kardiotoxizität. Die hoch signifikante Regulation von Genen, welche für Proteine des myofibrillären Apparates und der Proteinkomplexe der Atmungskette der Herzmuskelzellen kodieren, dokumentiert einen zentralen Mechanismus der Herzmuskelzellschädigung. Eine Deregelung der an den Elektronentransportketten beteiligten Komplexe führt unweigerlich zu einer mitochondrialen Toxizität. Darüber hinaus wurde die Regulation der mitochondrialen Poly(A)Polymerase und kernkodierter DNA (POLDIP2, POLK, POLL) bzw. RNA-Polymerasen (POLR2A, POLR2B, POLR2C, POLR2I, POLR2K, POLR2L) beobachtet; sie belegen eine „off-target“ Aktivität des experimentellen Arzneistoffes, welcher ausschließlich bakterielle Polymerasen hemmen sollte. Darüber hinaus wurde eine transkriptionelle Steuerung der Adrenergen-Rezeptoren, der Adenylzyklase-Signalwege einschließlich G-Protein gekoppelter Rezeptoren beobachtet. Weiterhin

belegen die genomweiten Analysen eine Deregulierung der cAMP-abhängigen Proteinkinasen mit Schlüsselfunktion im Energiestoffwechsel sowie Kalzium-abhängige Signalwege einschließlich der intrazellulären  $Ca^{2+}$  Homöostase durch Regulation der cGMP-abhängigen Proteinkinase G. Die pleiotropen Wirkungen des experimentellen Arzneistoffes werden auch anhand der Regulation des PI3K/Akt-Signalweges und der beteiligten FOXO-Proteine mit zentralen Funktionen im Stoffwechsel, in Zellwachstum und -proliferation nachgewiesen. Eine Modulation der Insulinsignalwege führt zu Veränderungen der Glykolyse, Lipolyse und Glukoneogenese wie sie auch in den Untersuchungen mit Stammzell-differenzierten Kardiomyozyten beobachtet wurden. Als Antwort auf die Schädigung der Herzmuskelzellen wurde eine Aktivierung der Zytokin/Chemokin/TGF $\beta$ - und JAK/STAT Signalwege beobachtet, während die Regulation von bioaktiven Sphingolipiden Ausdruck einer Sarkolemm-Schädigung und Lipotoxizität sind. Gegenstand gegenwärtiger Untersuchungen ist deshalb die Bestimmung von Ceramiden, welche proapoptotisch wirken, während der Ceramid-Abkömmling Sphingosine-1-phosphat durch seine anti-apoptotisch und das Zellwachstum fördernde Funktion Hinweise für eine Adaptation liefert.

Die Transkriptomanalysen wurden durch genomweite miRNA Analysen des Herzens sowie ein miRNA-Serumprofilung der behandelten Tiere komplementiert. Neben der Findung von Biomarkern konnte mit Hilfe bioinformatischer Analysen die Pathogenese der Herzmuskelschädigung durch genregulatorische Netzwerke begründet werden.

Abbildung 2 ist eine schematische Darstellung der Herzmuskelzelle und beschreibt die Regulation von Genen des myofibrillären Apparates nach Behandlung. Grün bzw. rot markierte Gene sind reprimiert bzw. induziert in ihrer Expression.



**Abb. 2:** Regulation von Genen des myofibrillären Apparates nach Behandlung. Grün bzw. rot markierte Gene sind reprimiert bzw. induziert in ihrer Expression. Die Grafik wurde erstellt in der Software KEGG Mapper.

**Referenzen:**

(1) [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/26\\_12.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/26_12.pdf?__blob=publicationFile)

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Galapagos SASU, Frankreich; Förderung: Wirtschaft

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Virtual Liver

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Holzhütter, Hermann-Georg (Prof.), Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Biochemie; Förderung: BMBF

### 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

### Serum-Biomarker zur Vorhersage von Leberschäden in der Schmerztherapie mit Flupirtin

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Berg, Thomas (Prof.) Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Gastroenterologie und Rheumatologie; Förderung: Investigator Initiated Study, gefördert von der TEVA GmbH

### Molekular-toxikologische Untersuchungen zu der Sicherheit eines neuen Wirkstoffes für die Therapie des Cushing Syndroms

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Strongbridge Biopharma plc, USA; Förderung: Wirtschaft

### Molekular-toxikologische Untersuchungen zur Kardiotoxizität eines experimentellen Antibiotikums zur Behandlung nosokomialer Infektionen

■ Projektleitung: Borlak, Jürgen (Prof.); Kooperationspartner: Galapagos SASU, Frankreich; Förderung: Wirtschaft

### Originalpublikationen

Borlak J, Singh P, Gazzana G. Proteome mapping of epidermal growth factor induced hepatocellular carcinomas identifies novel cell metabolism targets and mitogen activated protein kinase signalling events. BMC Genomics 2015;16:124

Borlak J, Singh PK, Rittelmeyer I. Regulation of Liver Enriched Transcription Factors in Rat Hepatocytes Cultures on Collagen and EHS Sarcoma Matrices. PLoS One 2015;10(4):e0124867

Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. J Hepatol 2015;63(2):503-514

Ciribilli Y, Singh P, Spanel R, Inga A, Borlak J. Decoding c-Myc networks of cell cycle and apoptosis regulated genes in a transgenic mouse model of papillary lung adenocarcinomas. Oncotarget 2015;6(31):31569-31592

Zhang J, Doshi U, Suzuki A, Chang CW, Borlak J, Li AP, Tong W. Evaluation of multiple mechanism-based toxicity endpoints in primary cultured human hepatocytes for the identification of drugs

with clinical hepatotoxicity: Results from 152 marketed drugs with known liver injury profiles. Chem Biol Interact 2015;DOI: 10.1016/j.cbi.2015.11.008

### Abstracts

2015 wurden 2 Abstracts publiziert.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Borlak, Jürgen (Prof. Dr.): Forschungskooperation im Bereich der Arzneimittelsicherheit mit dem 'National Center for Toxicological Research' der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA; Borlak, Jürgen (Prof.): Mitglied im Gremium ESAC, dem Scientific Advisory Committee of the European Union Reference Laboratory for Alternative to Animal Testing (ECVAM); Member of the COST Action CM1106 - Chemical Approaches to Targeting Drug Resistance in Cancer Stem Cells.



## Institut für Klinische Pharmakologie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Jens Jordan

Tel.: 0511/532-2821 • E-Mail: [Jordan.Jens@mh-hannover.de](mailto: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 kardiovaskulären 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.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Auswirkungen einer pharmakologischen Blockade des HCN4 Schrittmacherkanals auf die Regulation des Herzkreislaufsystems durch das autonome Nervensystems**

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 wird in den aktuellen Leitlinien der kardiologischen Gesellschaften bereits zur Therapie bei Herzinsuffizienz empfohlen. Die Ergebnisse dieser Studien werfen jedoch Fragen auf, insbesondere in Bezug auf die fehlende positive Wirkung bei Patienten mit Angina pectoris und eine mögliche proarrhythmische Wirkung.

Um die Auswirkungen einer pharmakologischen Blockade des HCN4 Schrittmacherkanals auf die Regulation des Herzkreislaufsystems durch das autonome Nervensystems besser zu verstehen, haben wir im Rahmen eines von der DFG geförderten Projektes aufwendige Methoden zur kardiovaskulären Phänotypisierung in kontrollierten, randomisierten und placebokontrollierten klinischen Studien an gesunden Probanden eingesetzt. Die Auswertung dieser Studien war im Jahr 2015 weiterhin ein Forschungsschwerpunkt. Wichtige Fragestellungen sind dabei der mögliche Einfluss der HCN4 Blockade auf die Blutdruckreflexe sowie die mögliche arrhythmogene Wirkung.

Ein gesunder Baroreflex verhindert Blutdruckschwankungen durch kompensatorische Gegenregulation (negatives feed-back). 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 Efferen-

zen 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. Wir konnten zeigen, 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. Diese Ergebnisse wurden Ende 2015 veröffentlicht (J Am Heart Assoc. 2016;5:e002674 doi).

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. Eine andere wichtige Fragestellung für die breite klinische Anwendung ist die eventuelle proarrhythmische Wirkung einer HCN4 Blockade und welche Faktoren einen Einfluss darauf haben. Von besonderem Interesse ist dabei, wie schnell und zuverlässig der Sinusknoten nach starker Sympathikusaktivierung von sehr hohen Herzfrequenzen wieder zur Ruheherzfrequenz zurückkehrt. Wir haben dazu in einer klinischen Studie durch die Kombination der pharmakologischen Blockade der Noradrenalinwiederaufnahme und einer Kipptischbelastung mit zusätzlicher Anwendung von Unterdruck auf die untere Körperhälfte (LBNP) eine extreme Sympathikusaktivierung erzeugt. Diese Untersuchung wurde an gesunden Probanden als zweifach cross-over Studie durchgeführt wobei die Probanden entweder Placebo, oder Ivabradin oder Metoprolol bekamen. Unsere Hypothese ist, dass die Probanden beim Zurückkippen am Ende der Kipptischuntersuchung durch die Gabe von Ivabradin häufiger supraventrikuläre Tachykardien haben im Vergleich zur Gabe von Metoprolol oder Placebo. An der Auswertung dieser Daten arbeiten wir gemeinsam mit der Klinik für Kardiologie der MHH.

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Tank, Jens (Prof. Dr. med.), Heußner, Karsten (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Luft, Friedrich C. (Prof. Dr. med.), Charite, 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, USA; Förderung: DFG

### Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

#### **Regulation des Endocannabinoid-Systems bei Adipositas (Teilprojekt im Kompetenznetz ADIPOSITAS)**

■ Projektleitung: Engeli, Stefan (Prof. 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 (Prof. Dr. med. Dipl.-Biol.); Kooperationspartner: CRC Core Facility, Radiologie, Kardiologie, Biometrie, HCTC; Förderung: Wirtschaft (Boehringer Ingelheim)

**HYPEX-Studie: „Einfluss von körperlichen Training unter vermindertem Sauerstoffgehalt auf die Insulinempfindlichkeit älterer Menschen. Eine randomisierte, kontrollierte Studie**

■ Projektleitung: Projektleiter: Haufe, Sven (Dr. rer. medic.); Kooperationspartner: Eckel, Jürgen (Prof. Dr. med.), Deutsches Diabetes Zentrum Düsseldorf; Förderung: DFG (HA 7037/2-1)

**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

**A randomized, double-blind, parallel group study to evaluate metabolic effects of LCZ696 and amlodipine in obese hypertensive subjects (CLCZ696B2207)**

■ Projektleitung: Jordan, Jens (Prof. Dr. med.), Engeli, Stefan (Prof. Dr. med. Dipl.-Biol.); Förderung: Novartis Institutes for BioMedical Research

**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)

**Untersuchungen zur Interaktion von Herz- und großen Gefäßen während der individuellen Anpassung an die Bedingungen der Langzeitschwerelosigkeit**

■ Projektleitung: Tank, Jens (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Roman M. Baevsky (Prof. Dr. med.), IBMP, Moskau, Rußland; Förderung: BMBF Projekt, DLR Projekt 50WB1517

**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: IfBTx

**Originalpublikationen**

Barbic F, Heusser K, Marchi A, Zamuner AR, Gauger P, Tank J, Jordan J, Diedrich A, Robertson D, Dipaola F, Achenza S, Porta A, Furlan R. Cardiovascular parameters and neural sympathetic discharge variability before orthostatic syncope: role of sympathetic baroreflex control to the vessels. *Physiol Meas* 2015;36(4):633-641

Brinkmann J, Jordan J, Tank J. A pilot study comparison of a new method for aortic pulse wave velocity measurements using transt-

horacic bioimpedance and thigh cuff oscillometry with the standard tonometric method. *J Am Soc Hypertens* 2015;9(4):293-298

Budde S, Noll Y, Zieglschmid V, Schroeder C, Koch A, Windhagen H. Determination of the efficacy of EVICEL on blood loss in orthopaedic surgery after total knee replacement: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015;16:299

- Carmann C, Lilienthal E, Weigt-Usinger K, Schmidt-Choudhury A, Hörster I, Kayacelebi AA, Beckmann B, Chobanyan-Jürgens K, Tsikas D, Lücke T. The L-arginine/NO pathway, homoarginine, and nitrite-dependent renal carbonic anhydrase activity in young people with type 1 diabetes mellitus. *Amino Acids* 2015;47(9):1865-1874
- Feller S, Müller A, Mayr A, Engeli S, Hilbert A, de Zwaan M. What distinguishes weight loss maintainers of the German Weight Control Registry from the general population? *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(5):1112-1118
- Frenay AR, Kayacelebi AA, Beckmann B, Soedamah-Muhtu SS, de Borst MH, van den Berg E, van Goor H, Bakker SJ, Tsikas D. High urinary homoarginine excretion is associated with low rates of all-cause mortality and graft failure in renal transplant recipients. *Amino Acids* 2015;47(9):1827-1836
- Frenay AR, van den Berg E, de Borst MH, Beckmann B, Tsikas D, Feelisch M, Navis G, Bakker SJ, van Goor H. Plasma ADMA associates with all-cause mortality in renal transplant recipients. *Amino Acids* 2015;47(9):1941-1949
- Haghikia A, Kayacelebi AA, Beckmann B, Hanff E, Gold R, Haghikia A, Tsikas D. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of homoarginine, arginine, asymmetric and symmetric dimethylarginine, nitrite and nitrate in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Amino Acids* 2015;47(9):1837-1845
- Hanff E, Kayacelebi AA, Yanchev GR, Maassen N, Haghikia A, Tsikas D. Simultaneous stable-isotope dilution GC-MS measurement of homoarginine, guanidinoacetate and their common precursor arginine in plasma and their interrelationships in healthy and diseased humans. *Amino Acids* 2016;48(3):721-732
- Haufe S, Kaminski J, Utz W, Haas V, Mähler A, Daniels MA, Birkenfeld AL, Lichtinghagen R, Luft FC, Schulz-Menger J, Engeli S, Jordan J. Differential response of the natriuretic peptide system to weight loss and exercise in overweight or obese patients. *J Hypertens* 2015;33(7):1458-1464
- Hörster I, Weigt-Usinger K, Carmann C, Chobanyan-Jürgens K, Köhler C, Schara U, Kayacelebi AA, Beckmann B, Tsikas D, Lücke T. The L-arginine/NO pathway and homoarginine are altered in Duchenne muscular dystrophy and improved by glucocorticoids. *Amino Acids* 2015;47(9):1853-1863
- Icken D, Feller S, Engeli S, Mayr A, Müller A, Hilbert A, de Zwaan M. Caffeine intake is related to successful weight loss maintenance. *Eur J Clin Nutr* 2015;DOI: 10.1038/ejcn.2015.183
- Kayacelebi AA, Knöfel AK, Beckmann B, Hanff E, Warnecke G, Tsikas D. Measurement of unlabeled and stable isotope-labeled homoarginine, arginine and their metabolites in biological samples by GC-MS and GC-MS/MS. *Amino Acids* 2015;47(9):2023-2034
- Kayacelebi AA, Langen J, Weigt-Usinger K, Chobanyan-Jürgens K, Mariotti F, Schneider JY, Rothmann S, Frölich JC, Atzler D, Choe CU, Schwedhelm E, Huneau JF, Lücke T, Tsikas D. Biosynthesis of homoarginine (hArg) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) from acutely and chronically administered free L-arginine in humans. *Amino Acids* 2015;47(9):1893-1908
- Kayacelebi AA, Willers J, Pham VV, Hahn A, Schneider JY, Rothmann S, Frölich JC, Tsikas D. Plasma homoarginine, arginine, asymmetric dimethylarginine and total homocysteine interrelationships in rheumatoid arthritis, coronary artery disease and peripheral artery occlusion disease. *Amino Acids* 2015;47(9):1885-1891
- Langen J, Kayacelebi AA, Beckmann B, Weigt-Usinger K, Carmann C, Hörster I, Lilienthal E, Richter-Unruh A, Tsikas D, Lücke T. Homoarginine (hArg) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in short stature children without and with growth hormone deficiency: hArg and ADMA are involved differently in growth in the childhood. *Amino Acids* 2015;47(9):1875-1883
- Maass PG, Aydin A, Luft FC, Schächterle C, Weise A, Stricker S, Lindschau C, Vaegler M, Qadri F, Toka HR, Schulz H, Krawitz PM, Parkhomchuk D, Hecht J, Hollfingler I, Wefeld-Neuenfeld Y, Bartels-Klein E, Mühl A, Kann M, Schuster H, Chitayat D, Bialer MG, Wienker TF, Ott J, Rittscher K, Liehr T, Jordan J, Plessis G, Tank J, Mai K, Naraghi R, Hodge R, Hopp M, Hattenbach LO, Busjahn A, Rauch A, Vandeput F, Gong M, Rüschenhoff F, Hübner N, Haller H, Mundlos S, Bilginturan N, Movsesian MA, Klussmann E, Toka O, Bähring S. PDE3A mutations cause autosomal dominant hypertension with brachydactyly. *Nat Genet* 2015;47(6):647-653
- Marchi A, Bari V, De Maria B, Cerutti S, Heusser K, Tank J, Jordan J, Barbic F, Furlan R, Porta A. Evaluation of the correlation between cardiac and sympathetic baroreflex sensitivity before orthostatic syncope. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015;2015:2063-2066
- Mariotti F, Valette M, Lopez C, Fouillet H, Famelart MH, Mathe V, Airinei G, Benamouzig R, Gaudichon C, Tome D, Tsikas D, Huneau JF. Casein Compared with Whey Proteins Affects the Organization of Dietary Fat during Digestion and Attenuates the Postprandial Triglyceride Response to a Mixed High-Fat Meal in Healthy, Overweight Men. *J Nutr* 2015;145(12):2657-2664
- May M, Kayacelebi AA, Batkai S, Jordan J, Tsikas D, Engeli S. Plasma and tissue homoarginine concentrations in healthy and obese humans. *Amino Acids* 2015;47(9):1847-1852
- Porta A, Marchi A, Bari V, Heusser K, Tank J, Jordan J, Barbic F, Furlan R. Conditional symbolic analysis detects nonlinear influences of respiration on cardiovascular control in humans. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2015;373(2034):10.1098/rsta.2014.0096
- Scherbakov N, Bauer M, Sandek A, Szabo T, Töpfer A, Jankowska EA, Springer J, von Haehling S, Anker SD, Lainscak M, Engeli S, Düngen HD, Doehner W. Insulin resistance in heart failure: differences between patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015;17(10):1015-1021
- Schneider JY, Rothmann S, Schröder F, Langen J, Lücke T, Mariotti F, Huneau JF, Frölich JC, Tsikas D. Effects of chronic oral L-arginine administration on the L-arginine/NO pathway in patients with peripheral arterial occlusive disease or coronary artery disease: L-Arginine prevents renal loss of nitrite, the major NO reservoir. *Amino Acids* 2015;47(9):1961-1974

Sitar ME, Kayacelebi AA, Beckmann B, Kielstein JT, Tsikas D. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in human blood: effects of extended haemodialysis in the critically ill patient with acute kidney injury, protein binding to human serum albumin and proteolysis by thermolysin. *Amino Acids* 2015;47(9):1983-1993

Skopp A, May M, Janke J, Kielstein H, Wunder R, Flade-Kuthe R, Kuthe A, Jordan J, Engeli S. Regulation of G0/G1 Switch Gene 2 (G0S2) Expression in Human Adipose Tissue. *Arch Physiol Biochem* 2015;1-25

Tank J, Heusser K, Brinkmann J, Schmidt BM, Menne J, Bauersachs J, Haller H, Diedrich A, Jordan J. Spike rate of multi-unit muscle sympathetic nerve fibers after catheter-based renal nerve ablation. *J Am Soc Hypertens* 2015;9(10):794-801

Toka O, Tank J, Schächterle C, Aydin A, Maass PG, Elitok S, Bartels-Klein E, Hollfinger I, Lindschau C, Mai K, Boschmann M, Rahn G, Movsesian MA, Müller T, Doescher A, Gnoth S, Mühl A, Toka HR, Wefeld-Neuenfeld Y, Utz W, Töpfer A, Jordan J, Schulz-Menger J, Klussmann E, Bähring S, Luft FC. Clinical effects of phosphodiesterase 3A mutations in inherited hypertension with brachydactyly. *Hypertension* 2015;66(4):800-808

Tsikas D, Boehmer A, Trettin A, Kayacelebi A. Acid-free synthesis of S-nitrosothiols at neutral pH by shock-freezing in liquid nitrogen. *Turkish J Chem* 2015;39(3):676-682

Tsikas D, Hanff E, Kayacelebi AA, Bohmer A. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis of the tripeptide glutathione in the electron-capture negative-ion chemical ionization mode. *Amino Acids* 2016;48(2):593-598

Tsikas D, Pham VV, Suchy MT, van de Ree MA, Huisman MV, Frölich JC, Princen HM, DALI-Study Group. No effects of atorvastatin (10 mg/d or 80 mg/d) on nitric oxide, prostacyclin, thromboxane and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients of the DALI study. *Pharmacol Res* 2015;94:1-8

Tsikas D, Rothmann S, Schneider JY, Suchy MT, Trettin A, Modun D, Stuke N, Maassen N, Frölich JC. Development, validation and biomedical applications of stable-isotope dilution GC-MS and GC-MS/MS techniques for circulating malondialdehyde (MDA) after pentafluorobenzyl bromide derivatization: MDA as a biomarker of oxidative stress and its relation to 15(S)-8-iso-prostaglandin F and nitric oxide (NO). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2015;DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.10.009

Tsikas D, Suchy MT, Todter K, Heeren J, Scheja L. Utilizing immunoaffinity chromatography (IAC) cross-reactivity in GC-MS/MS exemplified at the measurement of prostaglandin E in human plasma using prostaglandin E-specific IAC columns. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2015;DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.04.026

Zinke M, Hanff E, Böhmer A, Supuran CT, Tsikas D. Discovery and microassay of a nitrite-dependent carbonic anhydrase activity by stable-isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *Amino Acids* 2016;48(1):245-255

Zwaan M, Engeli S, Müller A. Temperamental factors in severe

weight cycling. A cross-sectional study. *Appetite* 2015;91:336-342

## Übersichtsarbeiten

Chobanyan-Jürgens K, Jordan J. Electrical Carotid Sinus Stimulation: Chances and Challenges in the Management of Treatment Resistant Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2015;17(9):587

Gambaryan S, Tsikas D. A review and discussion of platelet nitric oxide and nitric oxide synthase: do blood platelets produce nitric oxide from L-arginine or nitrite? *Amino Acids* 2015;47(9):1779-1793

Jordan J. Pathophysiologie der Hypertonie: Was sind unsere aktuellen Vorstellungen? *Internist (Berl)* 2015;56(3):219-223

Jordan J, Nilsson PM, Kotsis V, Olsen MH, Grassi G, Yumuk V, Hauner H, Zahorska-Markiewicz B, Toplak H, Engeli S, Finer N. Joint scientific statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: Obesity and early vascular ageing. *J Hypertens* 2015;33(3):425-434

Jordan J, Shibao C, Biaggioni I. Multiple system atrophy: using clinical pharmacology to reveal pathophysiology. *Clin Auton Res* 2015;25(1):53-59

Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, Mancia G, Redon J, Luft F, Schmieder R, Engeli S, Stabouli S, Antza C, Pall D, Schlaich M, Jordan J, WG on Obesity Diabetes the High Risk Patient European Society of Hypertension. New developments in the pathogenesis of obesity-induced hypertension. *J Hypertens* 2015;33(8):1499-1508

Lanfermann H, Schindler C, Jordan J, Krug N, Raab P. Pharmacological MRI (phMRI) of the Human Central Nervous System. *Clin Neuroradiol* 2015;25 Suppl 2:259-266

Tank J, Jordan J. Mighty hearts in space. *J Physiol* 2015;593(3):485

## Abstracts

2015 wurden 28 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Boldt, Kerstin (Dr. P.H.): Entwicklung einer Vorgehensweise zur automatisierten Erkennung eines Bedarfs an klinisch-pharmazeutischer Betreuung aus GKV-Routinedaten mittels Data-Mining.

Braun Exner, Lousia (Dr. med.): Einfluss von Adipositas und Gewichtsreduktion auf Progranulin, PEDF, Betatrophin und Adipolin.

Friggemann, Nadine (Dr. med.): Rolle des Cannabinoidrezeptors Typ 1 für den Energiestoffwechsel humaner Adipozyten.

Hegemann, Katrin (Dr. med.): Sympathikusaktivität und Kreislaufreflexe bei Patienten mit intrakorporal implantierten Herzunterstützungssystemen im Vergleich zu gesunden Probanden.

## Master

Hanff, Erik (M.Sc.): Einfluss von Leistungssport auf die Blutkonzentration von Homoarginin, Guanidinoacetat und Arginin: Analytik, Biochemie, Physiologie und Pharmakologie.

### 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.

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 (Prof. Dr. med. Dipl.-Biol.): Associate Editor: Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism, Archives of Physiology and Biochemistry, Nutrition & Metabolism in Cardiovascular Disease. Editorial Board Member: ObesityFacts, Journal of Molecular Medicine. 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; Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism; Journal of Hypertension; Mitglied der Ethik-Kommission der MHH. Mitglied des wissenschaftlichen Beirats 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: Signal transduction; cyclic nucleotides, histamine H4-receptor, colitis, apoptosis

## Forschungsprofil

Der übergeordnete Forschungsschwerpunkt des Instituts für Pharmakologie im Jahr 2015 war wie im Jahr 2014 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 H4-Rezeptors in der Pathogenese der Colitis ulcerosa erhält Herr Prof. Dr. Detlef Neumann eine DFG-Sachbeihilfe. Die lange Publikationsliste dieses Forschungsberichtes zeigt die hohe wissenschaftliche Produktivität des Instituts für Pharmakologie auf.

In diesem Forschungsbericht wird das zyklische Pyrimidinnucleotid cCMP als Second Messenger ausführlicher dargestellt, weil im Jahr 2015 eine wichtige Publikation zur Funktion von cCMP 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) sowie Prof. Dr. Volkhard Kaever (Core Unit Metabolomics der MHH).

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“.

In seiner Funktion als Kulturbeauftragter der MHH war Roland Seifert maßgeblich an der musikalischen Gestaltung der 50-Jahrfeier der MHH, den Konzerten des MHH-Symphonieorchesters sowie der Promotionsfeier im November 2015 beteiligt.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### cCMP-induzierte Apoptose

#### Apoptose

Als Apoptose bezeichnet man den genetisch kontrollierten, programmierten Zelltod. Apoptose ist ein vielstufiger Prozess, an dem zahlreiche Enzyme und Proteine beteiligt sind. Zellen, die in Apoptose gehen, zeigen verschiedene charakteristische Merkmale: Die Kondensation des Chromatins, Fragmentierung der DNA und das Schrumpfen der Zellen, wobei Organellen und Membran intakt bleiben. Apoptose spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung, Homöostase von Organen und Geweben, der Immunabwehr und wahrscheinlich auch bei der Entstehung von Krebs- und Autoimmunerkrankungen. Apoptose kann auf verschiedene Arten induziert werden; so unterscheidet man die extrinsische, Rezeptor-vermittelte von der intrinsischen Apoptose. Auch über Stress des endoplasmatischen Retikulums (ER), verursacht u.a. durch falsch gefaltete Proteine, kann Apoptose ausgelöst werden. Wichtige Enzyme der Apoptose sind Caspasen, die in einer Enzymkaskade aktiviert werden. Man unterscheidet Initiator-Caspasen, die zu Beginn aktiviert werden, von den Effektor-Caspasen, die zelleigene Proteine spalten oder auch Enzyme, wie Nucleasen, aktivieren. Anhand der aktivierten Initiator-Caspasen ist es teilweise möglich, die verschiedenen apoptotischen Signalwege zu

unterscheiden. So ist die Aktivierung von Caspase 12 ein Hinweis auf die Aktivierung des ER-Stress-Signalweges, die von Caspase 8 für den extrinsischen und Caspase 9-Aktivierung für den intrinsischen Weg. Bei dem intrinsischen apoptotischen Signalweg kommt es zur Ausschleusung von Cytochrom c aus den Mitochondrien in das Zytosol.

Proteine der Bcl2-Familie sind entscheidend am programmierten Zelltod beteiligt, wobei pro- und anti-apoptotische Proteine unterscheidet. Pro-apoptotische Proteine sind u.a. an der Freisetzung von Cytochrom c beteiligt, und anti-apoptotische Bcl2-Proteine verhindern die Aktivierung von Caspasen. Apoptose wird schon seit einiger Zeit intensiv untersucht, aber eine vollständige Aufklärung der Mechanismen konnte noch nicht erreicht werden.

### Second Messenger und Apoptose

Die Purinnukleotide cAMP und cGMP sind klassische Second Messenger. Second Messenger sind intrazelluläre Signalmoleküle, die das extrazelluläre Signal eines First Messengers innerhalb einer Zelle weiterleiten und dadurch bestimmte Effekte auslösen. In den letzten Jahren konnten wir zeigen, dass es sich auch bei den Pyrimidinnukleotiden cCMP und cUMP um Second Messenger handelt (weitere Details siehe Forschungsbericht 2014).

Second Messenger, besonders cAMP, haben auch einen Einfluss auf die Apoptose, wobei cAMP abhängig von den Zellen und Gegebenheiten sowohl pro- als auch anti-apoptotisch wirken kann. Die pro-apoptotische Wirkung von cAMP wird hauptsächlich über die cAMP-abhängige Proteinkinase (PKA) vermittelt. Für Untersuchungen zur apoptotischen Wirkung von cAMP wurde die Maus-Lymphom-Zelllinie S49 verwendet. Bei diesen Zellen steht neben der Wildtyp (wt)-Zelllinie auch eine sog. kin-Linie zur Verfügung, die auf Proteinebene die katalytischen Untereinheiten der PKA nicht exprimiert und deswegen keinen PKA-Signalweg besitzt. Nach Aktivierung des PKA-Signalweges durch cAMP oder cAMP-Analoga reagieren die S49 wt-Zellen mit Apoptose, wohingegen die S49 kin-Zellen normal weiterwachsen.

### cCMP in Zellproliferation und Apoptose

Inzwischen stehen uns Membran-permeable cCMP-Analoga zur Verfügung. Wir verwendeten für die Versuche mit den S49 Zelllinien cCMP-Acetoxy-methylester (cCMP-AM). Nach Aufnahme in die Zelle wird der Acetoxy-methylester durch Esterasen abgespalten, und es entsteht cCMP. Nach Behandlung der S49 Zelllinien mit cCMP-AM stellten wir fest, dass cCMP-AM sowohl in den S49 wt- als auch den S49 kin-Zellen eine proliferationshemmende Wirkung besitzt. Db-cAMP führte nur zu einer verringerten Zellzahl in den S49 wt-Zellen, die Proliferation der S49 kin-Zellen blieb unverändert. Die Kontrollsubstanzen Natriumbutyrate und P04-AM3 hatten, genau wie das zellpermeable db-cCMP, keinen Einfluss auf das Zellwachstum der S49-Zellen.

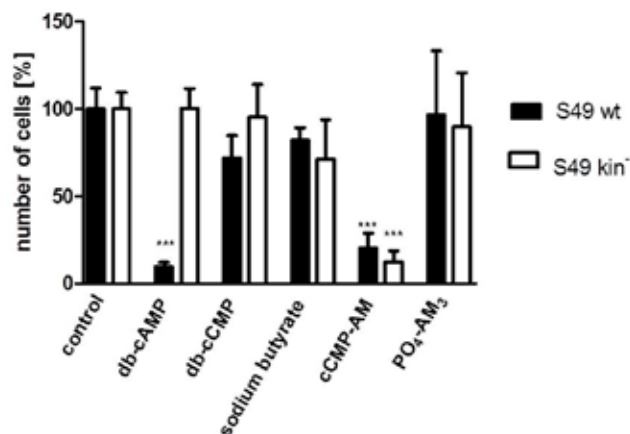


Abb. 1: Abnahme der Zellzahl nach Stimulation mit cCMP-AM in S49 wt- und S49 kin-Zellen.

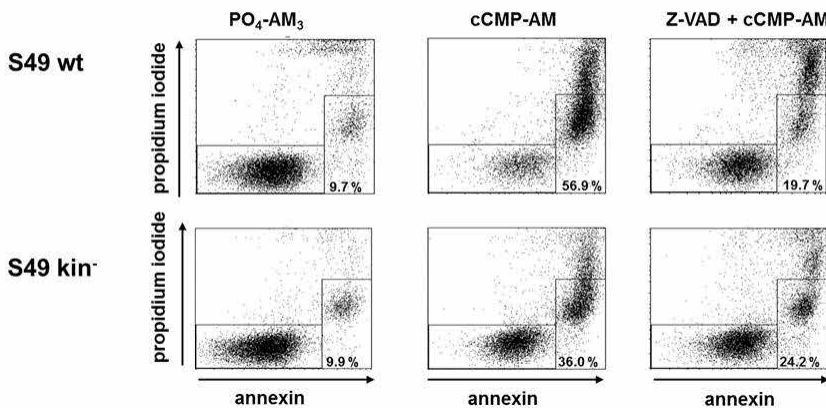


**Putative Zielmoleküle von cCMP**

In früheren Arbeiten konnten wir nachweisen, dass cCMP in vitro sowohl PKA als auch die cGMP-abhängige Proteinkinase (PKG) aktivieren kann. Inzwischen wurden auch von anderen Forschern weitere Zielmoleküle von cCMP identifiziert; die HCN-Kanäle 2 und 4 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel). Für die Untersuchungen bezüglich des Zielmoleküls von cCMP sind die S49-Zellen gut geeignet, da in diesen Zellen die bisher bekannten cCMP-Zielproteine ausgeschlossen werden können. Die mRNAs von PKG, HCN2 und HCN4 sind in den S49-Zellen nicht exprimiert und die S49 kin<sup>-</sup>-Zellen haben keinen PKA-Signalweg. Als weiteres mögliches Zielprotein konnten wir auch Epac (exchange protein activated by cAMP) ausschließen, da die Aktivierung von Epac in den S49-Zellen keine pro-apoptotische Wirkung zeigte. Weiter haben wir nachweisen können, dass der Effekt nicht Rezeptor-vermittelt ist, da nur zellpermeables cCMP-AM apoptotisch wirkt und cCMP, genau wie cAMP, cGMP und cUMP, keinen Einfluss auf die Proliferation der Zellen hat. Die anderen cNMP-AMs, die wir verwendeten (cAMP-AM, cGMP-AM und cUMP-AM), induzierten weder in den S49 wt- noch in den S49 kin<sup>-</sup>-Zellen Apoptose.

**Mechanismus der cCMP-AM induzierten Apoptose**

Mit durchflusszytometrischen Messungen konnten wir nachweisen, dass es sich bei dem durch cCMP-AM induzierten Mechanismus um Caspase-abhängige Apoptose handelt. Die Zellen wurden dazu mit Annexin V und Propidiumiodid gefärbt. Durch die Doppelfärbung können früh-apoptotische von spät-apoptotischen, bzw. nekrotischen Zellen unterschieden werden. Früh-apoptotische Zellen werden nur mit Annexin V gefärbt. Nekrotische Zellen lassen sich sowohl mit Annexin V, als auch mit Propidiumiodid anfärben. Nach Behandlung mit cCMP-AM wurden mehr apoptotische Zellen detektiert als in den Ansätzen, die mit der Kontrollsubstanz PO<sub>4</sub>-AM<sub>3</sub> behandelt wurden. Durch Zugabe eines pan-Caspase Inhibitors (Z-VAD-fmk) wurde der Anteil der apoptotischen Zellen nach Stimulation mit cCMP-AM reduziert [Abbildung 2].



**Abb. 2:** Durchflusszytometrische Analyse der S49 wt- und S49 kin<sup>-</sup>-Zellen nach Färbung mit Annexin V und Propidiumiodid. In Prozent ist der jeweilige Anteil der früh-apoptotischen Zellen angegeben.

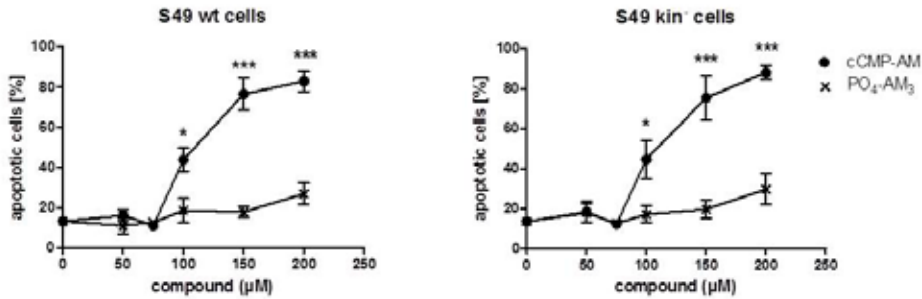


Abb. 3: Konzentrationsabhängige Zunahme der apoptotischen Zellen nach Behandlung mit cCMP-AM.

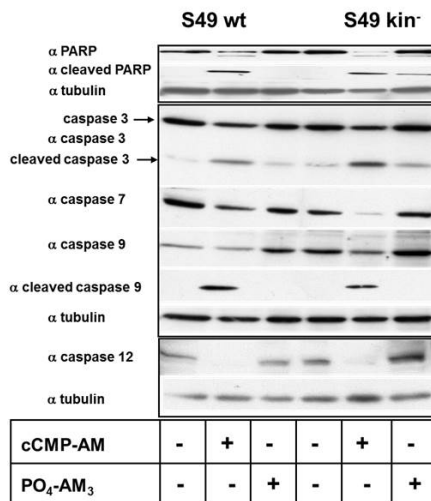


Abb. 4: Aktivierung der Caspasen 3, 7, 9 und 12 nach Behandlung mit cCMP-AM.

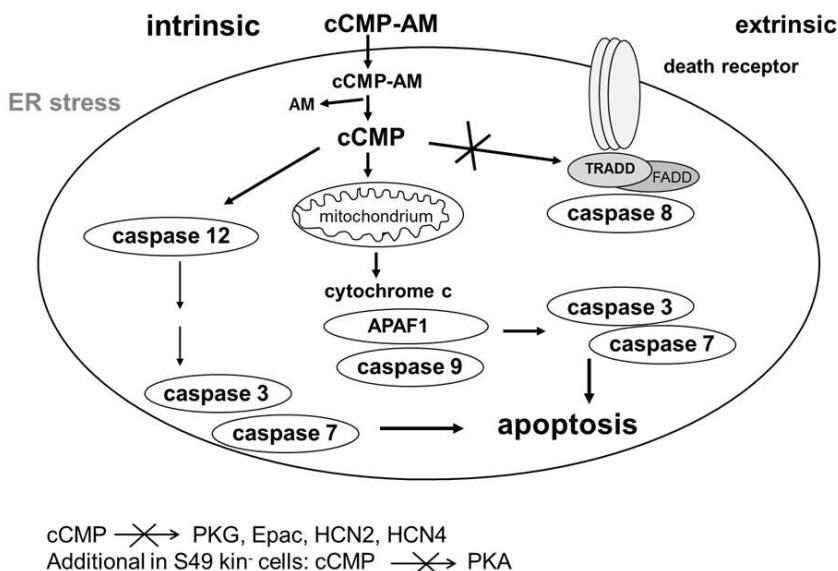
Die apoptotische Wirkung von cCMP-AM ist konzentrationsabhängig. Mit Western Blot-Analysen konnten wir die Aktivierung der Caspasen 3, 7, 9 und 12 nachweisen. Das bedeutet, dass durch cCMP-AM in den S49-Zellen neben dem intrinsischen Signalweg auch der ER-Stress-apoptotische Weg aktiviert wird. Auch die Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien in das Zytoplasma konnte mit durchflusszytometrischen Messungen nachgewiesen werden und ist charakteristisch für den intrinsischen Apoptose-Signalweg. Dagegen bewirkt cCMP-AM keine Aktivierung des extrinsischen Signalweges. Es wurde keine Caspase 8-Aktivierung nach cCMP-AM-Behandlung festgestellt.

Mittels Real-Time PCR wurde der Einfluss von cCMP-AM auf die Genexpression untersucht. Dabei zeigte sich, dass einige Gene, die im Zusammenhang mit Apoptose bekannt sind, durch cCMP-AM differentiell reguliert werden. cCMP-AM führte zur Hochregulation der Immediate-early-genes cFOS und Nr4a1 sowie Gadd45a in den S49 wt-Zellen. Dagegen war die Expression von Bcl2 und Bim, Proteine der Bcl2-Familie, die beide eine pro-apoptotische Funktion besitzen, nicht verändert (Daten hier nicht gezeigt).

### Schlussfolgerungen und klinische Relevanz

Das S49-System, insbesondere die S49 kin<sup>-</sup>-Zellen, eignet sich für die Aufklärung des cCMP-apoptotischen Effektes, da bisher bekannte Zielproteine ausgeschlossen werden können [Abbildung 6]. Daraus folgern wir, dass bisher nicht identifizierte Proteine vorhanden sein müssen, über die cCMP seine Funktion ausübt. Auch der Einfluss von cCMP

auf andere Proteine der Bcl2-Familie, auf mRNA und/oder Proteinexpression kann in diesen Zellen weiter untersucht werden. In der Zukunft erhoffen wir uns, mit Hilfe des cCMP-Signalweges Tumorerkrankungen oder Leukämien bekämpfen zu können.



**Abb. 5:** Apoptose-Signalwege. Dargestellt ist der extrinsische, intrinsische und ER-Stress apoptotische Signalweg mit den involvierten Proteinen und der Wirkung von cCMP-AM. In den S49 kin<sup>-</sup>-Zellen können PKA, PKG, Epac, HCN2 und HCN4 als Zielmoleküle von cCMP ausgeschlossen werden.

■ Projektleitung: Wolter, Sabine (Dr.); Seifert, Roland (Prof. Dr.)

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Rolle des Histamin H4-Rezeptors in der Pathogenese der Colitis ulcerosa

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bleich, Andre (Prof. Dr.), Institut für Versuchstierkunde, MHH; Förderung: DFG

### Originalpublikationen

Abbey M, Hakim C, Anand R, Lafera J, Schambach A, Kispert A, Taft MH, Kaever V, Kotlyarov A, Gaestel M, Menon MB. GTPase domain driven dimerization of SEPT7 is dispensable for the critical role of septins in fibroblast cytokinesis. *Sci Rep* 2016;6:20007

Bähre H, Hartwig C, Munder A, Wolter S, Stelzer T, Schirmer B, Beckert U, Frank DW, Tümmler B, Kaever V, Seifert R. cCMP and cUMP occur in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;460(4):909-914

Beermann S, Bernhardt G, Seifert R, Buschauer A, Neumann D. Histamine H1- and H4-receptor signaling cooperatively regulate MAPK activation. *Biochem Pharmacol* 2015;98(3):432-439

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. Erratum: De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells. *Nat Med* 2015;21(4):414

Blanka A, Düvel J, Dötsch A, Klinkert B, Abraham WR, Kaever V, Ritter C, Narberhaus F, Häussler S. Constitutive production of c-di-GMP is associated with mutations in a variant of *Pseudomonas aeruginosa* with altered membrane composition. *Sci Signal* 2015;8(372):ra36

Bridgeman A, Maelfait J, Davenne T, Partridge T, Peng Y, Mayer A, Dong T, Kaever V, Borrow P, Rehwinkel J. Viruses transfer

- the antiviral second messenger cGAMP between cells. *Science* 2015;349(6253):1228-1232
- Cohen D, Mechold U, Nevenzal H, Yarmiyuh Y, Randall TE, Bay DC, Rich JD, Parsek MR, Kaever V, Harrison JJ, Banin E. Oligoribonuclease is a central feature of cyclic diguanylate signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(36):11359-11364
- Corrigan RM, Bowman L, Willis AR, Kaever V, Gründling A. Cross-talk between two nucleotide-signaling pathways in *Staphylococcus aureus*. *J Biol Chem* 2015;290(9):5826-5839
- Dittmar F, Abdelilah-Seyfried S, Tschirner SK, Kaever V, Seifert R. Temporal and organ-specific detection of cNMPs including cUMP in the zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;468(4):708-712
- 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* 2015;17(6):893-909
- Gundlach J, Dickmanns A, Schröder-Tittmann K, Neumann P, Kaesler J, Kampf J, Herzberg C, Hammer E, Schwede F, Kaever V, Tittmann K, Stülke J, Ficner R. Identification, characterization, and structure analysis of the cyclic di-AMP-binding PII-like signal transduction protein DarA. *J Biol Chem* 2015;290(5):3069-3080
- Hartwig C, Munder A, Glage S, Wedekind D, Schenk H, Seifert R, Neumann D. The histamine H4-receptor (H4R) regulates eosinophilic inflammation in ovalbumin-induced experimental allergic asthma in mice. *Eur J Immunol* 2015;45(4):1129-1140
- Kagermeier N, Werner K, Keller M, Baumeister P, Bernhardt G, Seifert R, Buschauer A. Dimeric carbamoylguanidine-type histamine H receptor ligands: A new class of potent and selective agonists. *Bioorg Med Chem* 2015;23(14):3957-3969
- Lachmann N, Czarnecki K, Brenning S, Phaltane R, Heise M, Heinz N, Kempf H, Dilloo D, Kaever V, Schambach A, Heuser M, Moritz T. Deoxycytidine-kinase knockdown as a novel myeloprotective strategy in the context of fludarabine, cytarabine or cladribine therapy. *Leukemia* 2015;29(11):2266-2269
- Littmann T, Göttle M, Reinartz MT, Kälble S, Wainer IW, Ozawa T, Seifert R. Recruitment of beta-Arrestin 1 and 2 to the beta2-Adrenoceptor: Analysis of 65 Ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 2015;355(2):183-190
- Lübker C, Dove S, Tang WJ, Urbauer RJ, Moskovitz J, Urbauer JL, Seifert R. Different Roles of N-Terminal and C-Terminal Domains in Calmodulin for Activation of *Bacillus anthracis* Edema Factor. *Toxins (Basel)* 2015;7(7):2598-2614
- Lübker C, Seifert R. Effects of 39 Compounds on Calmodulin-Regulated Adenylyl Cyclases AC1 and *Bacillus anthracis* Edema Factor. *PLoS One* 2015;10(5):e0124017
- Lübker C, Urbauer RJ, Moskovitz J, Dove S, Weisemann J, Fedorova M, Urbauer JL, Seifert R. Membranous adenylyl cyclase 1 activation is regulated by oxidation of N- and C-terminal methionine residues in calmodulin. *Biochem Pharmacol* 2015;93(2):196-209
- Morrow KA, Seifert R, Kaever V, Britain AL, Sayner SL, Ochoa CD, Cioffi EA, Frank DW, Rich TC, Stevens T. Heterogeneity of Pulmonary Endothelial Cyclic Nucleotide Response to *Pseudomonas aeruginosa* ExoY Infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015;309(10):L1199-L1207
- Peltier J, Shaw HA, Couchman EC, Dawson LF, Yu L, Choudhary JS, Kaever V, Wren BW, Fairweather NF. Cyclic diGMP Regulates Production of Sortase Substrates of *Clostridium difficile* and Their Surface Exposure through ZmpI Protease-mediated Cleavage. *J Biol Chem* 2015;290(40):24453-24469
- Reichert O, Kolbe L, Terstegen L, Staeb F, Wenck H, Schmelz M, Genth H, Kaever V, Roggenkamp D, Neufang G. UV radiation induces CXCL5 expression in human skin. *Exp Dermatol* 2015;24(4):309-312
- Reinartz MT, Kälble S, Littmann T, Ozawa T, Dove S, Kaever V, Wainer IW, Seifert R. Structure-bias relationships for fenoterol stereoisomers in six molecular and cellular assays at the beta2-adrenoceptor. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2015;388(1):51-65
- Reinartz MT, Kälble S, Wainer IW, Seifert R. Interaction of fenoterol stereoisomers with beta2-adrenoceptor-G alpha fusion proteins: antagonist and agonist competition binding. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2015;388(5):517-524
- Ripperger T, Manukjan G, Meyer J, Wolter S, Schambach A, Bohne J, Modlich U, Li Z, Skawran B, Schlegelberger B, Steinemann D. The heteromeric transcription factor GABP activates the ITGAM/CD11b promoter and induces myeloid differentiation. *Biochim Biophys Acta* 2015;1849(9):1145-1154
- Rismondo J, Gibhardt J, Rosenberg J, Kaever V, Halbedel S, Commichau FM. Phenotypes Associated with the Essential Diadenylate Cyclase CdaA and Its Potential Regulator CdaR in the Human Pathogen *Listeria monocytogenes*. *J Bacteriol* 2015;198(3):416-426
- Rosenberg J, Dickmanns A, Neumann P, Gunka K, Arens J, Kaever V, Stülke J, Ficner R, Commichau FM. Structural and biochemical analysis of the essential diadenylate cyclase CdaA from *Listeria monocytogenes*. *J Biol Chem* 2015;290(10):6596-6606
- Schäper S, Krol E, Skotnicka D, Kaever V, Hilker R, Sogaard-Andersen L, Becker A. Cyclic Di-GMP Regulates Multiple Cellular Functions in the Symbiotic Alphaproteobacterium *Sinorhizobium meliloti*. *J Bacteriol* 2015;198(3):521-535
- Schirmer B, Rezniczek T, Seifert R, Neumann D. Proinflammatory role of the histamine H4 receptor in dextrane sodium sulfate-induced acute colitis. *Biochem Pharmacol* 2015;98(1):102-109
- Schirmer B, Wedekind D, Glage S, Neumann D. Deletion of IL-18 Expression Ameliorates Spontaneous Kidney Failure in MRLlpr Mice. *PLoS One* 2015;10(10):e0140173
- Skotnicka D, Petters T, Heering J, Hoppert M, Kaever V, Sogaard-Andersen L. Cyclic Di-GMP Regulates Type IV Pilus-Dependent Motility in *Myxococcus xanthus*. *J Bacteriol* 2015;198(1):77-90
- Tschernig T, Hartwig C, Jeron A, Dinh QT, Gereke M, Bruder D. First genomic analysis of dendritic cells from lung and draining

lymph nodes in murine asthma. *Int J Genomics* 2015;2015:638032

Tschirner SK, Gutzki F, Kaever V, Seifert R, Schneider EH. Altered histamine neurotransmission in HPRT-deficient mice. *Neurosci Lett* 2015;609:74-80

Visaggio D, Pasqua M, Bonchi C, Kaever V, Visca P, Imperi F. Cell aggregation promotes pyoverdine-dependent iron uptake and virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol* 2015;6:902

Werner K, Kälble S, Wolter S, Schneider EH, Buschauer A, Neumann D, Seifert R. Flow cytometric analysis with a fluorescently labeled formyl peptide receptor ligand as a new method to study the pharmacological profile of the histamine H2 receptor. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2015;388(10):1039-1052

Wifling D, Löffel K, Nordemann U, Strasser A, Bernhardt G, Dove S, Seifert R, Buschauer A. Molecular determinants for the high constitutive activity of the human histamine H4 receptor: functional studies on orthologues and mutants. *Br J Pharmacol* 2015;172(3):785-798

Wolter S, Kloth C, Golombek M, Dittmar F, Försterling L, Seifert R. cCMP causes caspase-dependent apoptosis in mouse lymphoma cell lines. *Biochem Pharmacol* 2015;98(1):119-131

Yang Y, Bucan V, Baehre H, von der Ohe J, Otte A, Hass R. Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes. *Int J Oncol* 2015;47(1):244-252

Zwadlo C, Schmidtman E, Szarozzyk M, Kattih B, Froese N, Hinz H, Schmitto JD, Widder J, Batkai S, Bähre H, Kaever V, Thum T, Bauersachs J, Heineke J. Antiandrogenic therapy with finasteride attenuates cardiac hypertrophy and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2015;131(12):1071-1081

## Übersichtsarbeiten

Michel MC, Seifert R. Selectivity of pharmacological tools: implications for use in cell physiology. A Review in the Theme: Cell Signaling: Proteins, Pathways and Mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015;308(7):C505-C520

Seifert R. cCMP and cUMP: emerging second messengers. *Trends Biochem Sci* 2015;40(1):8-15

Seifert R, Schneider EH, Bähre H. From canonical to non-canonical cyclic nucleotides as second messengers: pharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2015;148:154-184

Strasser A, Wittmann HJ, Schneider EH, Seifert R. Modulation of GPCRs by monovalent cations and anions. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2015;388(3):363-380

## Abstracts

2015 wurden 15 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Beckert, Christoph (Dr. med.): Enzymkinetische Analysen der humanen löslichen Adenyllylzyklase.

Czerner, Christoph Pascal (Dr. med.): Untersuchungen zur Funktion von Histamin auf murinen Makrophagen.D

Kleine, Robin Georg (Dr. med.): Einfluss von Histamin H1- und H4-Rezeptor-Antagonisten auf die Aktivierung von CD4+ T-Lymphozyten im Rahmen der allergischen Atemwegsentzündung der Maus.

Reinartz, Michael Thomas (Dr. rer. nat.): Molekulare, physiologische und pathophysiologische Analyse des  $\beta$ 2-Adrenorezeptors.

Schenk, Heiko Joachim (Dr. med.): Charakterisierung des Einflusses von Histamin auf die Funktion von murinen dendritischen Zellen.

## Master

Popoff, Alexander (M. Sc. Biochemie): Inhibitoren der Synthese von zyklischem Guanosinmonophosphat-Adenosinmonophosphat (cGAMP) als potentielle Wirkstoffe bei Autoimmunerkrankungen.

Wunschel, Eva (M. Sc. Biochemie): Untersuchung der Rolle des Histamin H4-Rezeptors bei der TNBS-induzierten Colitis im Mausmodell.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Seifert, Roland (Prof. Dr.): Gutachter für die Universität Zürich (Schweiz), Universität Oslo (Norwegen) und das Pasteur-Institut (Paris, Frankreich). Gutachter für die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die German-Israel-Foundation. Gutachter für den Külz-Preis der DGPT. Associate Editor für *J Pharmacol Exp Ther* sowie *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*. Mitglied des Editorial Boards von *J Biol Chem*. Gutachter für folgende Fachzeitschriften: *Biospektrum*, *Trends Pharmacol Sci*, *Mol Genetics Metab*, *Scientific Reports Nature*, *Circulation*, *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, *Mol Pharmacol*, *Nature*, *Biochemistry*, *Proc Natl Acad Sci USA*, *Hypertension*, *Exp Opin Ther Targets*, *Biochem Pharmacol*, *Cancer Res*, *Med Chem Commun*, *Nature Commun*, *Inflammation Res*, *Toxins*, *Cell-Chem Biol*, *Nucleosides*, *Nucleotides Nucleic Acids*; Herausgeber zweier Bände für das *Handbook of Experimental Pharmacology*.

Neumann, Detlef (Prof. Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: *Adv Drug Del Rev*, *Biochem Pharmacol*, *Clin Exp Allerg*, *Cytokine*, *Inflamm Bowel Dis*, *J Mol Cell Biol*, *J Pharmacol Exp Ther*, *Mol Cell Pediatr*, *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, *Plos One*.

Schneider, Erich (Prof. Dr.): Gutachter für folgende Fachzeitschriften: *J Pharmacol Exp Ther*, *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*, *Plos One*, *Neuropharmacology*, *Arch Pharm*, *Neurosci Lett*.

Wolter, Sabine (Dr.): Gutachter für die Fachzeitschrift *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol*.

## 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, glycosylierende Toxine, Clostridium difficile Toxine, Clostridium botulinum Toxine, Rho-GTPasen, Apoptose, Nekrose, Paralyse, Zwerchfell

## Forschungsprofil

Am Institut für Toxikologie werden bakterielle Proteintoxine - insbesondere die glycosylierenden 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.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

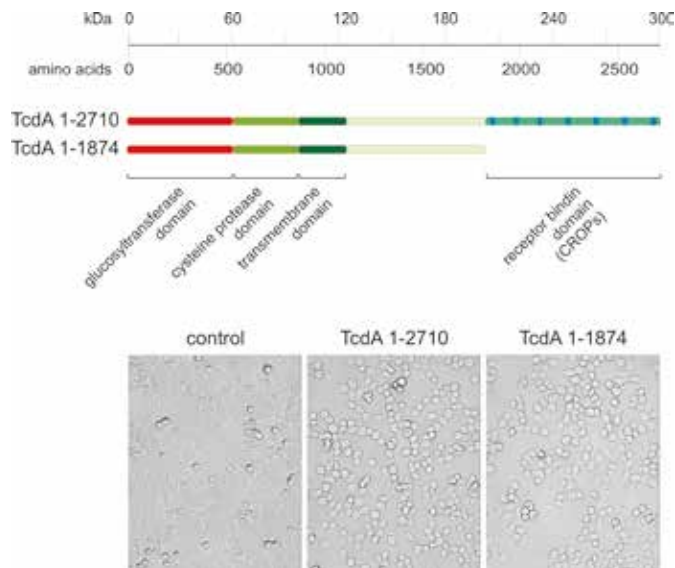
### Struktur-Wirkungsanalyse großer glycosylierender Proteintoxine

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 Breitspektrantantibiotika, Zytostatika oder Immunsuppressiva geschädigt, kann es zu einer Besiedlung des Colons mit Clostridium difficile kommen. Die Symptomatik einer C. difficile-Infektion variiert vom einfachen, selbstlimitierenden Durchfall über die schwere, blutige Diarrhöe bis hin zur pseudomembranösen Colitis (PMC). Die schwerste Verlaufsform stellt das toxische Megacolon dar. Pathogene Stämme von Clostridium difficile besitzen einen Pathogenitätsloкус im Genom, der für die Proteintoxine Toxin A (TcdA) und Toxin B (TcdB) kodiert. Beide Toxine werden von den vegetativen Formen der Clostridien gebildet und abgegeben. TcdA und TcdB (sowie das von einigen C. difficile-Stämmen gebildete C. difficile-Toxin CDT) sind essentiell für die Pathogenese der CDAD. TcdA und TcdB sind homologe, einkettige Proteintoxine, die aus zwei funktionellen Einheiten bestehen: der Transport- und der Glucosyltransferase-Domäne. Die Transport-Einheit besteht aus drei Domänen, der C-terminal gelegenen Rezeptorbinde-, der Transmembran- sowie der Cysteinprotease-Domäne (Abb. 1). Die Rezeptorbindedomäne besteht aus repetitiven Peptidsequenzen sowie einer weiteren N-terminal gelegenen Domäne, die an die bisher nicht identifizierten Toxinrezeptoren binden. Der Toxin-Rezeptor-Komplex wird anschließend in ein Vesikel internalisiert. Es wird angenommen, dass sich in Folge der Ansäuerung der Vesikel eine Toxin-Domäne in die Vesikelmembran einlagert und eine Pore bildet, durch die die Glucosyltransferase-Domäne in das Zytoplasma transloziert. Die inhärente Cysteinprotease trennt die Glucosyltransferase-Domäne autoproteolytisch vom Rest des Toxins, sodass sie frei im Zytoplasma die Substratproteine modifizieren kann. TcdA und TcdB mono-O-glycosylieren die kleinen GTP-bindenden Proteine Rho, Rac, Cdc42. Die Mono-Glycosylierung 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 Glycosylierung von Rho, Rac und Cdc42 führt somit zu Aktindepolymerisation und in Folge zu einem Verlust von Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktion sowie zur Hemmung der Zellzyklusprogression und der Proliferation und zu einer veränderten Genexpression. In kultivierten

Zelllinien bewirken niedrigere Konzentrationen von TcdA und TcdB zytopathische Wirkungen (basierend auf der Aktindepolymerisation) sowie bei hohen Toxinkonzentrationen zytotoxische Wirkungen (die Auslösung des Zelltodes). Welchen Anteil Toxin A und Toxin B an der Pathogenese der *C. difficile*-assoziierten Erkrankung im Menschen haben, wird derzeit diskutiert. Trotz eines vergleichbaren Spektrums an Substratproteinen unterscheiden sich TcdA (Enterotoxin) und TcdB (Zytotoxin) in ihrer zellspezifischen zytotoxischen Wirkung. Der Grund dafür ist vermutlich die Aufnahme der Toxine über unterschiedliche Rezeptoren sowie Unterschiede in der Glucosyltransferaseaktivität. Durch Domänenfunktionsanalysen konnten wir zeigen, dass die Bindung der Toxine über die Rezeptorbindedomäne (CROPs) zellspezifisch ist. Die isolierten CROPs binden sehr gut an Zellen, welche die Zuckerstruktur Gal-Gal-GlcNAc auf der Zelloberfläche präsentieren. Eine Behandlung der Zellen mit Glycosidasen führt zum Verlust der Bindung der CROPs, aber nicht zum Verlust der Toxinwirkung der Toxine. Ebenso sind Toxine, denen die CROPs fehlen, biologisch aktiv (Abbildung). Somit scheinen die Toxine über mehr als nur eine Domäne für die Bindung an den Zelloberflächenrezeptor zu verfügen. Diese Beobachtung schafft die Voraussetzung dafür, mit Hilfe von Deletionsmutanten der Toxine die Toxinrezeptoren zu identifizieren. Die pseudomembranöse Colitis zeichnet sich durch die Bildung von Pseudomembranen aus; das sind tote Colonozyten und tote myeloische Zellen in einer Matrix aus Fibrin und Mukus. Obwohl diese Pathologie einen nekrotischen Zelltod anzeigt, wird in Zellkulturmodellen zumeist der Toxin-induzierte apoptotische Zelltod untersucht. Wir zeigten kürzlich, dass TcdB spezifisch in proliferierenden Colonozyten Apoptose induziert. In nicht-proliferierenden G1-Phase-Colonozyten hingegen induziert TcdB einen nekrotischen Zelltod. Zellkulturmodelle, die non-proliferative Zellen enthalten, stellen somit das geeignete Modell für die Untersuchung der Wirkungen der *C. difficile*-Toxine in den terminal differenzierten Colonozyten der Colonwand dar. Basierend auf dem Paradigma, dass auch der nekrotische Zelltod einem Ablaufplan und einer Regulation unterliegt, werden diese Vorarbeiten die Charakterisierung der Signalwege erlauben, die den Toxin-induzierten nekrotischen Zelltod herbeiführen. Bisher wurden die zytotoxischen Wirkungen als Folge der Glucosylierung der Rho-GTPasen angesehen. Wir beschreiben eine neue zytotoxische Wirkung des TcdB, die Pyknose, die auch durch eine Glucosyltransferase-defiziente TcdB-Mutante und damit unabhängig von der Glucosyltransferase-Aktivität hervorgerufen wird. Die TcdB-induzierte Pyknose ist durch die extreme Kondensation des Chromatins, der Ausstülpung der Kernhülle und einer Permeabilitätserhöhung der Zellwand sowie der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies gekennzeichnet. Obwohl der Effekt unabhängig von einer Glucosylierung der Substrat-GTPasen ist, wird er dennoch durch die Glucosyltransferasedomäne hervorgerufen. Der zu Grunde liegende molekulare Wirkmechanismus wird derzeit untersucht. Nachweis der Glucosylierung von intrazellulären Substrat-GTPasen Die glucosylierenden Toxine mono-O-glucosylieren Rho-/Ras-GTPasen an Threonin-35/-37. Der Nachweis der Glucosylierung erfolgte bisher durch radioaktive Markierungsmethoden. Das Institut identifizierte 2006 mit dem Rac1(mAb clone 102) den ersten glucosylierungssensitiven Antikörper, der die Toxin-katalysierte Glucosylierung von Rac und Cdc42 detektiert. Dieser Antikörper wird inzwischen von den meisten Laboren weltweit (anstelle der radioaktiven Methoden) eingesetzt. Um die Glucosylierungskinetik verschiedener Substrat-GTPasen vergleichen zu können, wurde eine auf massenspektrometrischer Analyse beruhende Quantifizierung der glucosylierten Peptide etabliert, mit der direkt der Anteil modifizierter GTPasen aus dem Zellysate bestimmt werden kann. So konnten wir zeigen, dass die Toxine ein breiteres Spektrum von Substrat-GTPasen glucosylieren als aus *in vitro*-Untersuchungen bekannt. So gelang der Nachweis, dass TcdA und TcdB auch Ras-GTPasen glucosylieren. 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 Prote-

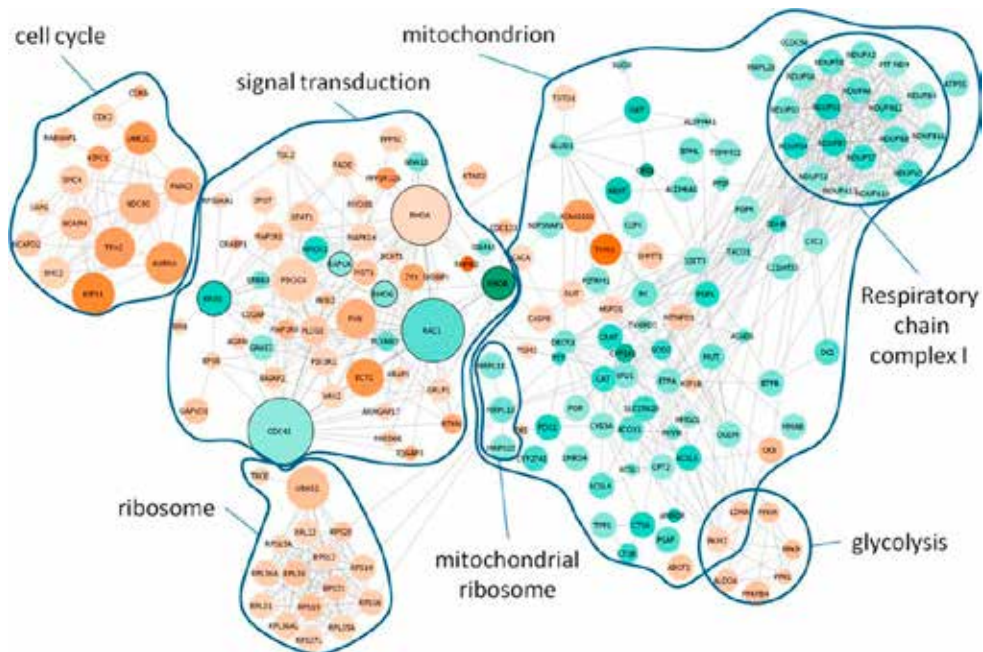
ine und die an der Regulation des Zellzyklus beteiligten Proteine. Die Proteomanalysen zeigen, dass die Zielzellen eine erhebliche Funktionsänderung zeigen, wenn sie nicht-zytotoxischen Toxin-Konzentrationen ausgesetzt werden. Sowohl das Proteom von Toxin-behandelten Zellen als auch die Domänen-Funktions-Analysen von Toxinen aus unterschiedlichen *C. difficile*-Stämmen werden im 2013 gegründeten Verbundprojekt „Cdiff: Epidemiology and systems biology of the bacterial pathogen *Clostridium difficile*“ untersucht, das durch das Niedersächsische Vorab gefördert wird. Die Erforschung der Wirkmechanismen von clostridialen Glucosyltransferasen ist dementsprechend eng mit der Aufklärung der Signaltransduktion von Rho GTPasen verknüpft. Dafür setzen wir die von uns aufgereinigten oder rekombinant hergestellten Toxine als zellbiologische Werkzeuge ein, um Rho GTPasen selektiv zu aktivieren oder zu inaktivieren. Hierdurch erhalten wir Kenntnisse über die Bedeutung der Rho GTPasen bei aktinvermittelten Prozessen, der Zelladhäsion, der Genregulation und der Zellzyklus-Kontrolle. Neutralisation der Wirkung der *C. difficile*- und *C. sordellii*-Toxine durch Gallensäuren Im Rahmen dieses Projekts werden Gallensäuren daraufhin untersucht, ob sie die biologischen Wirkungen der *C. difficile*- und *C. sordellii*-Toxine neutralisieren. Diese neutralisierende Wirkung könnte entweder auf einer Hemmung der Toxinaufnahme in die Zielzelle, auf einer Hemmung der Glucosylierung der Rho-/Ras-GTPasen oder auf einer Reaktivierung von Signalwegen unterhalb der glucosylierten Rho-/Ras-GTPasen beruhen. Die amphiphile Gallensäure 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



**Abb. 1:** A) Multidomänenmodell von TcdA und TcdB; B) Zytopathische Effekte von TcdA sowie der Deletionsmutante TcdAdeltaCROP. TcdA und TcdAdelta 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.





**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

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### 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

### Toxicoproteomics: Veränderung im Proteinmuster von Colonozyten nach Intoxikation mit clostridialen Zytotoxinen

■ Projektleitung: Pich, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Just, Ingo (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hans-Peter (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Pflanzengenetik der LUH, Mosaiques GmbH, Hannover, Dionex GmbH, Idstein; Förderung: Niedersächsisches Vorab (VW ZN2889)

### 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.) und 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)

#### Originalpublikationen

Bothe M, Dutow P, Pich A, Genth H, Klos A. DXD motif-dependent and -independent effects of the chlamydia trachomatis cytotoxin CT166. *Toxins (Basel)* 2015;7(2):621-637

Dorner BG, Rummel A. Preface biological toxins—ancient molecules posing a current threat. *Toxins* 2015;7(12):5320-5321

Emmrich S, Engeland F, El-Khatib M, Henke K, Obulkasim A, Schöning J, Katsman-Kuipers JE, Michel Zwaan C, Pich A, Stary J, Baruchel A, de Haas V, Reinhardt D, Fornerod M, van den Heuvel-Eibrink MM, Klusmann JH. miR-139-5p controls translation in myeloid leukemia through EIF4G2. *Oncogene* 2015;DOI: 10.1038/onc.2015.247

Haschemi Nassab M, Rhein M, Hagemeyer L, Kaeser M, Muschler M, Glahn A, Pich A, Heberlein A, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H, Hillemacher T. Impaired Regulation of ALDH2 Protein Expression Revealing a Yet Unknown Epigenetic Impact of rs886205 on Specific Methylation of a Negative Regulatory Promoter Region in Alcohol-Dependent Patients. *Eur Addict Res* 2016;22(2):59-69

Keller B, Mühlenkamp M, Deuschle E, Siegfried A, Mössner S, Schade J, Griesinger T, Katava N, Braunsdorf C, Fehrenbacher B, Jimenez-Soto LF, Schaller M, Haas R, Genth H, Retta SF, Meyer H, Böttcher RT, Zent R, Schütz M, Autenrieth IB, Bohn E. *Yersinia enterocolitica* exploits different pathways to accomplish adhesion and toxin injection into host cells. *Cell Microbiol* 2015;17(8):1179-1204

Korf-Klingebiel M, Reboll MR, Klede S, Brod T, Pich A, Polten F, Napp LC, Bauersachs J, Ganser A, Brinkmann E, Reimann I, Kempf T, Niessen HW, Mizrahi J, Schönfeld HJ, Iglesias A, Bobadilla M, Wang Y, Wollert KC. Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction. *Nat Med* 2015;21(2):140-149

Kull S, Schulz KM, Weisemann J, Kirchner S, Schreiber T, Bollenbach A, Dabrowski PW, Nitsche A, Kalb SR, Dorner MB, Barr JR, Rummel A, Dorner BG. Isolation and functional characterization of the novel *Clostridium botulinum* neurotoxin A8 subtype. *PLoS One* 2015;10(2):e0116381

Lee K, Lam KH, Kruegel AM, Mahrhold S, Perry K, Cheng LW, Rummel A, Jin R. Inhibiting oral intoxication of botulinum neurotoxin A complex by carbohydrate receptor mimics. *Toxicon* 2015;107(Pt.A):43-49

Nkuipou-Kenfack E, Bhat A, Klein J, Jankowski V, Mullen W, Vlahou A, Dakna M, Koeck T, Schanstra JP, Züribig P, Rudolph KL, Schumacher B, Pich A, Mischak H. Identification of ageing-associated naturally occurring peptides in human urine. *Oncotarget* 2015;6(33):34106-34117

Reichert O, Kolbe L, Terstegen L, Staeb F, Wenck H, Schmelz M, Genth H, Kaefer V, Roggenkamp D, Neufang G. UV radiation induces CXCL5 expression in human skin. *Exp Dermatol* 2015;24(4):309-312

Rohrbeck A, Stahl F, Hölting M, Hettwer T, Lindner P, Hagemann S, Pich A, Haastert-Talini K. C3-induced release of neurotrophic factors from Schwann cells - potential mechanism behind its regeneration promoting activity. *Neurochem Int* 2015;90:232-245

Rohrbeck A, von Elsner L, Hagemann S, Just I. Uptake of clostridium botulinum C3 exoenzyme into intact HT22 and J774A.1 cells. *Toxins (Basel)* 2015;7(2):380-395

Rummel A. The long journey of botulinum neurotoxins into the synapse. *Toxicon* 2015;107(Pt.A):9-24

Saul VV, Niedenthal R, Pich A, Weber F, Schmitz ML. 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

Schröder A, Rohrbeck A, Just I, Pich A. Proteome Alterations of Hippocampal Cells Caused by *Clostridium botulinum* C3 Exoenzyme. *J Proteome Res* 2015;14(11):4721-4733

Weldearegay YB, Pich A, Schieck E, Liljander A, Gicheru N, Wessonga H, Thiaucourt F, Kiirika LM, Valentin-Weigand P, Jores J, Meens J. Proteomic characterization of pleural effusion, a specific host niche of *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* from cattle with contagious bovine pleuropneumonia (CBPP). *J Proteomics* 2016;131:93-103

#### Buchbeiträge, Monografien

Genth H, Just I. Large clostridial glycosylating toxins modifying small GTPases: cellular aspects. In: Alouf JE, Ladant D, Popoff MR [Hrsg.]: *The comprehensive sourcebook of bacterial protein toxins*. 4. ed. Amsterdam [u.a.]: Elsevier, 2015. S. 441-462

### Abstracts

2015 wurden 44 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Schulze, Sebastian (Dr. med.): Design eines intraaxonalen Transporters auf Grundlage von clostridiellen Neurotoxinen.

### Master

Barschke, Peggy (M.Sc.): Biomedizin Entwicklung von MRM-Methoden für Plasmaproteine zur Verwendung als potentielle kardiale Biomarker.

Birgin, Gurbet (M.Sc.): Biomedizin LC-MC-basierte Untersuchungen zur Wirkung der großen clostridialen glukosylierenden Toxine.

Herkt, Markus (M.Sc.): Biomedizin Quantification of therapeutic oligonucleotides using MALDI-TOF mass spectrometry.

### Bachelor

Jahn, Christopher (B.Sc.): Biochemie Hemmung der zytopathischen Wirkungen von Clostridium sordellii letalem Toxin durch JNK Inhibitor II.

Prester, Andreas (B.Sc.): Biochemie Untersuchung der enzymatischen Hydrolyse von Syntaxin 1A aus Rattus norvegicus durch Botulinum Neurotoxin C.B.

### 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 unserer Forschung 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, die mittlerweile Prof. Immo Prinz innehat. Seit November 2014 hat Prof. 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. Prof. Dr. Krueger hat 2015 einen Ruf an die Goethe-Universität Frankfurt angenommen.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Interleukin-17 produzierende gamma-delta T-Zellen benutzen genetisch vorprogrammierte Antigen-Rezeptoren.**

Das Immunsystem verfügt über ein scheinbar unbegrenztes Repertoire an T-Zellen, die verschiedenartigste Fremdantigene erkennen und von körpereigenen Eiweißen unterscheiden können. Im Prinzip setzt jede einzelne T-Zelle im Laufe ihrer Reifung ihren eigenen einzigartigen T-Zellrezeptor aus einer Vielzahl von Gen-Bausteinen zusammen. So entsteht insgesamt ein sehr diverses und reaktionsfähiges zelluläres Immunsystem. Nur solche T-Lymphozyten, die auf ein dem Körper unbekanntes Fremdantigen treffen, werden über ihren individuellen T-Zellrezeptor aktiviert, teilen und vermehren sich und bekämpfen effizient die Quelle der Fremdantigene. Nach einer erfolgreich überstandenen Infektion bleiben solche Erreger-spezifischen T-Zellen vermehrt im Körper vorhanden und bilden ein immunologisches Gedächtnis. Dieses so genannte „erworbene Immunsystem“ entsteht erst nach Kontakt mit Pathogenen, insbesondere

in den ersten Lebensmonaten und Lebensjahren lernt es, auf Krankheitserreger zu reagieren.

Doch auch schon vor der Geburt, und damit in der Regel vor dem ersten Kontakt mit mikrobiellen Antigenen, schützt das sogenannte angeborene Immunsystem den Körper. Wie wir in früheren Arbeiten zeigen konnten, gehören bestimmte T-Lymphozyten eher zum angeborenen als zum erworbenen Immunsystem und wissen quasi instinktiv, wie sie auf etwaige Erreger reagieren sollen. Insbesondere gamma-delta T-Zellen, eine bisher wenig verstandene Form von T-Zellen, entwickelt sich bereits im Thymus, dem Ort ihrer Entstehung, zu aktivierten und dadurch „bewaffneten“ Effektor-T-Zellen. Diese vorab-aktivierten Zellen sind schon ohne vorherige Erkennung von spezifischem Antigen in der Lage, sehr schnell entzündungsfördernde Zytokine wie Interleukin-17 herzustellen und in ihre Umgebung auszuschütten.

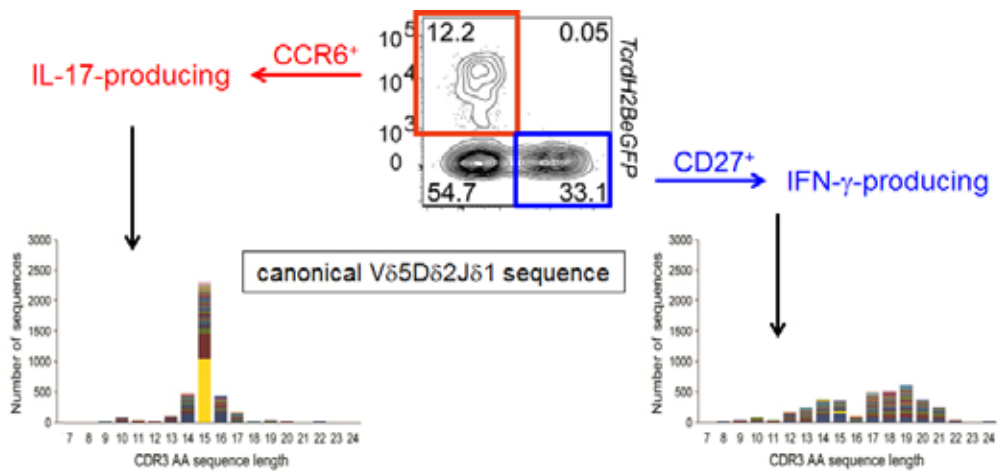
In einem in 2015 publizierten Projekt untersuchten wir nun die Diversität des Antigenrezeptor-Repertoires von gamma-delta T-Zellen in einer bisher unerreichten Genauigkeit.

In Kooperation mit Prof. Dr. Sebastian Suerbaum aus dem Institut für Mikrobiologie, und mithilfe der allen Arbeitsgruppen des Sonderforschungsbereichs 900 „Chronische Infektion“ zugänglichen Technologie-Plattform für Hochdurchsatzsequenzierung, sequenzierten wir im Mausmodell hunderttausende solcher in jeder T-Zelle individuell umgelagerten T-Zellrezeptor-Gene. Dabei zeigte sich, dass bestimmte gamma-delta-T-Zellen für ihren T-Zellrezeptor immer die gleichen Gen-Segmente in immer gleicher Reihenfolge kombinierten. Wir fanden in allen Proben von allen untersuchten Mäusen immer ein hochkonserviertes T-Zellrezeptor-Motiv bestehend aus den Segmenten V $\delta$ 5, D $\delta$ 2 und J $\delta$ . Wir fanden diese invariablen V $\delta$ 5D $\delta$ 2J $\delta$ 1-Sequenzen exklusiv in solchen gamma-delta-T-Zellen, die den Botenstoff Interleukin-17 ausschütten und damit Haut und Schleimhaut verteidigen können (Abbildung 1). In Kooperation mit Dr. Siegfried Weiß vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig konnten wir weiterhin zeigen, dass sich diese vorprogrammierten gamma-delta-T-Zellen bereits vor der Geburt entwickeln.

Zusammenfassend konnten wir durch die Hochdurchsatzsequenzierung von gamma-delta T-Zellrezeptoren also unsere Hypothese bestätigen, dass viele Interleukin-17 produzierende gamma-delta T-Zellen ihren T-Zellrezeptor nicht zufällig, sondern nach einem genetisch vorprogrammierten Bauplan zusammenbauen. Diese und zukünftige Erkenntnisse werden helfen, die Ausbildung und Regulation des zellulären Immunsystems von Neugeborenen besser zu verstehen. Noch offen bleibt bisher, welche Antigene solche gamma-delta T-Zellen genau erkennen. Dieser Frage werden wir in den kommenden Jahren verstärkt nachgehen.

Diese Ergebnisse der hier präsentierten Studie wurden in der Fachzeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht. Erstautorin ist Dr. Elham Kashani, die mit dieser Studie im Juli 2014 erfolgreich ihre Doktorarbeit im Graduiertenprogramm „Infektionsbiologie“ im Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) abgeschlossen hat. Projektleitung: PD Dr. Immo Prinz. Förderung: DFG-Einzelantrag PR727-4-1 und SFB 900/B8. Weitere Details in: Kashani et al., *Nature Communications* 2012, 37: 48

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Mikrobiologie der MHH; Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig; Förderung: DFG-Einzelverfahren, SFB900



**Abb. 1:** Konservierte invariablen Vdelta5Ddelta2Jdelta1-Sequenzen sind nur expandiert in Interleukin-17 produzierenden gamma-delta T-Zellen. Oben: Schema der Zellsortierung zur getrennten Sequenzierung CCR6+CD27- gamma-delta T-Zellen von (linke Seite, produzieren bevorzugt Interleukin-17) und CCR6-CD27+ gamma-delta T-Zellen von (rechte Seite, produzieren bevorzugt Interferon-gamma). Unten: In den Bar-Graphen sind nach 454-Hochdurchsatzsequenzierung alle produktiven Tcrd-Sequenzen nach Anzahl der Aminosäuren der CDR3-Region angeordnet. Individuelle Klone sind jeweils in einer Farbe dargestellt, die invariable Vdelta5Ddelta2Jdelta1-Sequenz in Gelb.

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Function and spatio-temporal distribution of tolerance-inducing cells during chronic organ rejection

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB738-B5

### Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort und Immunmodulation

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Messerle, Martin (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB900-B1

### 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: DFG KFO250-TP5

### Lymph node homing of immune cells via afferent lymphatics - mechanisms and immune response

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: EU ERC

### Dynamics and function of regulatory macrophages

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

### Die angeborene Immunität gegen Virusinfektionen des Nervensystems

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: N-RENNT

### Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Windhagen, Henning (Prof. Dr.), MHH; Stiesch, Meike (Prof. Dr.), MHH; Förderung: BioFabrication/NIFE

### Functional analysis of the adhesion receptor CD155 and its ligands

■ Projektleitung: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

**Untersuchungen follikulärer T-Zellen der Maus sowie die Bedeutung der antagonistischen CD155-Liganden CD226 und TIGIT für ihre Differenzierung und Funktion**

■ Projektleitung: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

**Untersuchung der Bedeutung enthesialer gammadelta T-Zellen für den Interleukin-23 - Interleukin-17 vermittelten Gewebsumbau in der Spondyloarthropathie**

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

**Die Bedeutung des gammadelta T-Zell-Rezeptors für die Selektion und für die periphere Diversität von gammadelta T-Zellen**

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

**Optimierung der Spezifität und Funktion regulatorischer T-Zellen zur Verhinderung der Graft-versus-Host Erkrankung**

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Könecke, Christian (PD Dr. med.); Förderung: DJCLS R 12/29

**Untersuchungen zur adoptiven T-Zell-Therapie mittels CMV-spezifischer gammadelta T-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation**

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Könecke, Christian (PD Dr. med.); Förderung: DFG SFB 900-B8

**Prevention of acute Graft-versus-Host Disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by molecular targeting of anti-apoptotic proteins in activated donor T cells**

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Eder, Matthias (Prof. Dr.), MHH; Förderung: DFG SFB738-A8

**Characterization of mast cell anatomy and function in primate airways - interaction with the nervous system**

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kaup, Fran-Joseph (Prof. Dr.), DPZ, Göttingen; Förderung: DFG SPP1394

**microRNA-Transkriptionsfaktor-Netzwerke in der T-Zellrekonstitution nach Knochenmarktransplantation**

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Naumann, Roland (Prof. Dr.), Transgenic Core Facility, MPI Dresden; Bohne, Jens (Dr. rer. nat.), Institut für Virologie der MHH; Förderung: DFG SFB738-A7

**Mapping the early thymic progenitor niche**

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr.), Experimentelle Hämatologie der MHH; Förderung: DFG-Einzelverfahren

**Originalpublikationen**

Andzinski L, Kasnitz N, Stahnke S, Wu CF, Gereke M, von Köckritz-Blickwede M, Schilling B, Brandau S, Weiss S, Jablonska J. Type I IFNs induce anti-tumor polarization of tumor associated neutrophils in mice and human. *Int J Cancer* 2016;138(8):1982-1993

Elhai M, Chiochia G, Marchiol C, Lager F, Renault G, Colonna M, Bernhardt G, Allanore Y, Avouac J. Targeting CD226/DNAX accessory molecule-1 (DNAM-1) in collagen-induced arthritis mouse models. *J Inflamm (Lond)* 2015;12:9

Fransen F, Zagato E, Mazzini E, Fosso B, Manzari C, El Aidy S, Chiavelli A, D'Erchia AM, Sethi MK, Pabst O, Marzano M, Moretti

S, Romani L, Penna G, Pesole G, Rescigno M. BALB/c and C57BL/6 Mice Differ in Polyreactive IgA Abundance, which Impacts the Generation of Antigen-Specific IgA and Microbiota Diversity. *Immunity* 2015;43(3):527-540

Georgiev H, Ravens I, Shibuya A, Förster R, Bernhardt G. CD155/CD226-interaction impacts on the generation of innate CD8 thymocytes by regulating iNKT-cell differentiation. *Eur J Immunol* 2015;DOI: 10.1002/eji.201546073

Hatzikirou H, Alfonso JC, Mühle S, Stern C, Weiss S, Meyer-Hermann M. Cancer therapeutic potential of combinatorial im-

muno- and vasomodulatory interventions. *J R Soc Interface* 2015;12(112):DOI: 10.1098/rsif.2015.0439

Holst K, Guseva D, Schindler S, Sixt M, Braun A, Chopra H, Pabst O, Ponomaskin E. The serotonin receptor 5-HT(7)R regulates the morphology and migratory properties of dendritic cells. *J Cell Sci* 2015;128(15):2866-2880

Kashani E, Fohse L, Raha S, Sandrock I, Oberdorfer L, Koenecke C, Suerbaum S, Weiss S, Prinz I. A clonotypic Vgamma4Jgamma1/Vdelta5Ddelta2Jdelta1 innate gammadelta T-cell population restricted to the CCR6(+)CD27(-) subset. *Nat Commun* 2015;6:6477

Kiermaier E, Mouscion C, Veldkamp CT, Gerardy-Schahn R, de Vries I, Williams LG, Chaffee GR, Phillips AJ, Freiberger F, Imre R, Taleski D, Payne RJ, Braun A, Förster R, Mechtler K, Mühlhoff M, Volkman BF, Sixt M. Polysialylation controls dendritic cell trafficking by regulating chemokine recognition. *Science* 2016;351(6269):186-190

Klemann C, Schröder A, Dreier A, Möhn N, Dippel S, Winterberg T, Wilde A, Yu Y, Thorenz A, Gueller F, Jorns A, Tolosa E, Leonhardt J, Haas JD, Prinz I, Vieten G, Petersen C, Kuebler JF. Interleukin 17, Produced by gammadelta T Cells, Contributes to Hepatic Inflammation in a Mouse Model of Biliary Atresia and Is Increased in Livers of Patients. *Gastroenterology* 2016;150(1):229-241.e5

Le DD, Funck U, Wronski S, Heck S, Tschernig T, Bischoff M, Sester M, Herr C, Bals R, Welte T, Braun A, Dinh QT. Steroid Treatment Reduces Allergic Airway Inflammation and Does Not Alter the Increased Numbers of Dendritic Cells and Calcitonin Gene-Related Peptide-Expressing Neurons in Airway Sensory Ganglia. *Neuroimmunomodulation* 2015;DOI: 10.1159/000440622

Lindner C, Thomsen I, Wahl B, Ugur M, Sethi MK, Friedrichsen M, Smoczek A, Ott S, Baumann U, Suerbaum S, Schreiber S, Bleich A, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Hazanov H, Mehr R, Boysen P, Rosenstiel P, Pabst O. Diversification of memory B cells drives the continuous adaptation of secretory antibodies to gut microbiota. *Nat Immunol* 2015;16(8):880-888

Motrich R, Bresler M, Sanchez L, Godoy G, Prinz I, Rivero V. IL-17 is Not Essential for Inflammation and Chronic Pelvic Pain Development in an Experimental Model of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Pain* 2016;157(3):585-597

Prinz I, Sandrock I. gammadelta T cells come to stay: Innate skin memory in the Aldara model. *Eur J Immunol* 2015;45(11):2994-2997

Regelin M, Blume J, Pommerenke J, Vakilzadeh R, Witzlau K, Łyszkiwicz M, Zietara N, Saran N, Schambach A, Krueger A. Responsiveness of Developing T Cells to IL-7 Signals Is Sustained by miR-17 approximately 92. *J Immunol* 2015;195(10):4832-4840

Sandrock I, Zietara N, Łyszkiwicz M, Oberdörfer L, Witzlau K, Krueger A, Prinz I. MicroRNA-181a/b-1 Is Not Required for Innate gammadelta NKT Effector Cell Development. *PLoS One* 2015;10(12):e0145010

Schreder A, Moschovakis GL, Halle S, Schlue J, Lee CW, Schippers A, David S, Bernhardt G, Ganser A, Pabst O, Förster R, Koenecke C.

Differential Effects of Gut-Homing Molecules CC Chemokine Receptor 9 and Integrin-beta7 during Acute Graft-versus-Host Disease of the Liver. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2069-2078

Schwinge D, Carambia A, Quaas A, Krech T, Wegscheid C, Tiegs G, Prinz I, Lohse AW, Herkel J, Schramm C. Testosterone suppresses hepatic inflammation by the downregulation of IL-17, CXCL-9, and CXCL-10 in a mouse model of experimental acute cholangitis. *J Immunol* 2015;194(6):2522-2530

Torow N, Yu K, Hassani K, Freitag J, Schulz O, Basic M, Brennecke A, Sparwasser T, Wagner N, Bleich A, Lochner M, Weiss S, Förster R, Pabst O, Hornef MW. Active suppression of intestinal CD4(+) TCRalpha beta(+) T-lymphocyte maturation during the postnatal period. *Nat Commun* 2015;6:7725

Turqueti-Neves A, Otte M, Schwartz C, Schmitt ME, Lindner C, Pabst O, Yu P, Voehringer D. The Extracellular Domains of IgG1 and T Cell-Derived IL-4/IL-13 Are Critical for the Polyclonal Memory IgE Response In Vivo. *PLoS Biol* 2015;13(11):e1002290

Yamashita-Kanemaru Y, Takahashi Y, Wang Y, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Bernhardt G, Shibuya A, Shibuya K. CD155 (PVR/Necl5) mediates a costimulatory signal in CD4+ T cells and regulates allergic inflammation. *J Immunol* 2015;194(12):5644-5653

Yang BH, Hagemann S, Mamareli P, Lauer U, Hoffmann U, Beckstette M, Föhse L, Prinz I, Pezoldt J, Suerbaum S, Sparwasser T, Hamann A, Floess S, Huehn J, Lochner M. Foxp3 T cells expressing RORgamma t represent a stable regulatory T-cell effector lineage with enhanced suppressive capacity during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2015;DOI: 10.1038/mi.2015.74

Zietara N, Łyszkiwicz M, Puchalka J, Witzlau K, Reinhardt A, Förster R, Pabst O, Prinz I, Krueger A. Multicongenetic fate mapping quantification of dynamics of thymus colonization. *J Exp Med* 2015;212(10):1589-1601

## Abstracts

2015 wurden 25 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Blume, Jonas Per (Dr. rer. nat. M.Sc.): Biochemie/Physiological and pathophysiological mechanisms of lymphocyte differentiation the role of microRNA and development of a novel humanized mouse model.

Regelin, Malte (Dr. rer. nat. Dipl.-Biochem.): miRNA / Transcription Factor Networks in Hematopoiesis.

Sandrock, Inga (Dr. rer. nat.): A new mouse model to investigate  $\gamma \delta$  T cell development and function.

Schreder, Alina (Dr. rer. nat. M.Sc.): Lack of donor-derived IL-17A and IL-17F accelerates graft-versus-host disease by alteration of recipient's intestinal barrier.

Zheng, Xiang (Dr. med.): Low mitochondrial priming in combination with T cell exhaustion allows cardiomyocyte survival in heart transplantation.



### **Master**

Meier, Sascha Pascal (M. Sc.): Differential cellular sources of interleukin-17 in experimental colitis Masterarbeit 2014 Wilharm, Anneke M. Sc. Analysis and characterization of rare tissue specific gammadelta T cells.

### **Bachelor**

Mueller, Marvin (B.Sc.): Analysis of gammadelta T cell subsets in TcrdCreERS x Rosa26tdRFP mice.

### **Wissenschaftspreise**

Schreder, Alina: Ernest McCulloch and James Till Award for the best Basic science article by a Young investigator 2015.

Sandrock, Inga: ZIB-Promotionpreis sponsored by NICON.

### **Auszeichnungen**

Prinz, Immo (Prof. Dr.): Honorary Member of the Georgian Association of Allergology & Clinical Immunology.

### **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 Leib-

nizgesellschaft, des Austrian ScienceFunds und der German-Israeli Foundation; Gutachter für zahlreiche Zeitschriften z.B. der Nature-Group, Immunity, Journal of Experimental Medicine und andere.

Krueger, Andreas (Prof. Dr.): Gutachter für die DFG, 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 Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT), der "Chronic Malignancies Working Party", der der DAG-KBT. Gutachter für Fachzeitschriften wie Haematologica, European Journal of Immunology, American Journal of Transplantation und andere.

Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.): Mitglied der DGfI; Gutachter für die DFG sowie nationaler und internationaler Forschungseinrichtungen; Gutachter für diverse internationale Zeitschriften.

## Institut für Klinische Chemie

### ■ Direktor: Prof. Dr. Korbinian Brand

Tel.: 0511/532-6614 • E-Mail: brand.korbinian@mh-hannover.de • [www.mh-hannover.de/zentrallabor.html](http://www.mh-hannover.de/zentrallabor.html)

- Keywords: Signalübertragung/Genregulation, Molekulare Diagnostik, Referenzsysteme/Drug Monitoring, Toleranz, Auflösung von Entzündung, Monozyten/Makrophagen, NF-kappaB, C/EBPbeta, Lymphozytenbiologie, Lungentzündung, 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 von Mechanismen dar, die an der Terminierung inflammatorischer Signalübertragung beteiligt sind. Ein weiteres Ziel ist die Analyse von Signalwegen, die zur monozytären Differenzierung beitragen. Diese Mechanismen besitzen eine Relevanz für akute und chronische 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. Brand, 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.

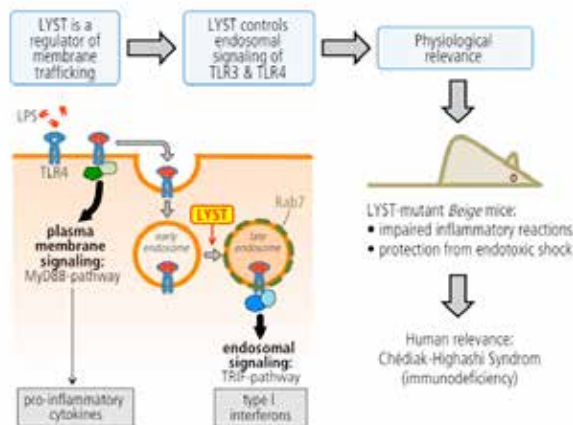
## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Identification of novel regulatory mechanisms for inflammatory responses and septic shock

The Inflammation Research Group (Head: Prof. Lee) for investigates novel regulatory principles that play a critical role for Toll-like receptor (TLR)-mediated inflammatory responses. Here the group is working intensively on a molecule called LYST, a lysosomal trafficking regulator that is defective in patients with Chédiak-Higashi syndrome (CHS). CHS and its orthologous murine disorder beige are characterized by defects in endolysosomal biogenesis that result in enlarged lysosome-related structures due to mutations in the LYST gene. CHS patients suffer from recurrent bacterial infections due to severe immune defects. The mechanistic link between altered lysosomal organization in LYST-mutant cells and the immunological pathophysiology of CHS is, however, still only poorly understood.

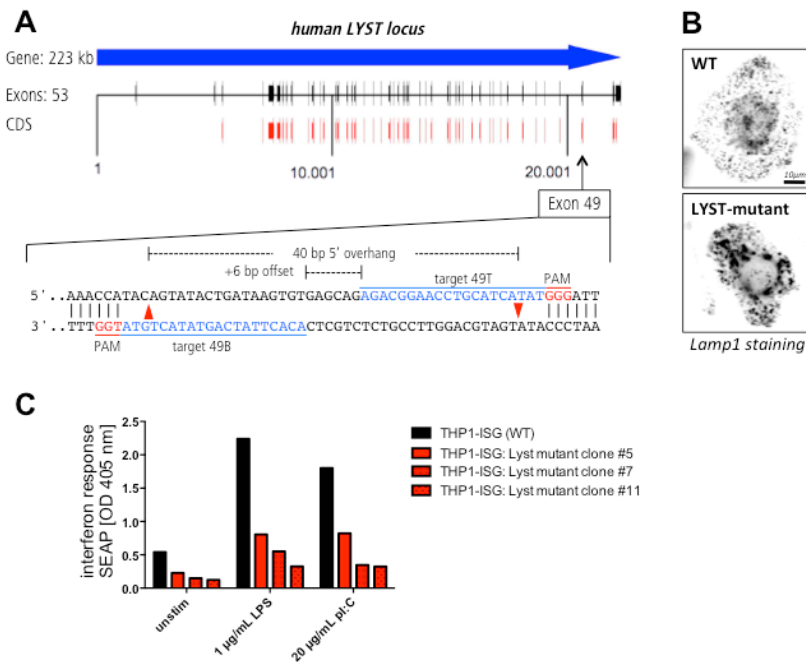
Our studies revealed that lysosomal trafficking regulator LYST links endolysosomal organization to specific TLR signaling pathways. By utilizing Lyst-mutant beige mice we could demonstrate in in vitro and in vivo experiments that LYST selectively controls TLR3- and TLR4-mediated pro-inflammatory responses. Consequently, Lyst mutant beige mice showed increased susceptibility to bacterial infection and were largely resistant to endotoxin-induced septic shock.

Mechanistic analysis in LYST-mutant cells showed defective TLR3- and TLR4-induced phosphorylation and nuclear translocation of IRF3, a key event in the so called TRIF-signaling pathway. The TRIF-pathway is transduced from endosomal structures and is an integral component of TLR3 and TLR4 signaling that is not utilized by any other TLR. While the relevance of TLR3/4-mediated TRIF pathways for protective immunity is well demonstrated for many infectious diseases, the specific subcellular localization of endosomal TRIF signaling is still not very well defined. Microscopy studies revealed that loss of functional LYST leads to dysregulated endolysosomal trafficking of TLR4 due to defective phagosomal maturation. LYST-mutant cells showed defective conversion from EEA1+ early phagosomes to Rab7+ late phagosomal compartments. In further imaging studies we were able to directly visualize the localization of TRIF-mediated signaling events at Rab7+ late endosomal/phagosomal compartments in primary macrophages. These studies provide first direct evidence that Rab7+ compartments serve as an important signaling platform for TRIF-mediated TLR signaling. Moreover, the data reveal a novel function of LYST that couples the regulation of endolysosomal trafficking to specific TLR-signaling pathways (TLR3- and TLR4-mediated endosomal TRIF signaling).



**Abb. 1:** Model: Regulation of TLR3- & TLR4-mediated endosomal signaling and inflammatory reactions by lysosomal trafficking regulator LYST.

To explore whether the immunoregulatory function of LYST on selected TLR pathways is conserved in human cells, we generated LYST-mutant human monocytic THP1 cells by utilizing the recently developed CRISPR/Cas9 genome editing technology. In our mutational approach we specifically targeted the WD40 domain of human LYST, as mutations within this region have been described in patients with CHS and the beige mutation in LYST-mutant mice also affects this domain. LYST-mutant THP1 cells displayed enlarged lysosome-related structures, a classic diagnostic feature of CHS. Importantly, consistent with our results in beige cells, LYST-mutant THP-1 cells were severely compromised in their ability to activate the TRIF-dependent interferon response upon stimulation with TLR3 or TLR4 ligands. Thus, by employing CRISPR/Cas9-mediated gene inactivation, we were able to confirm the immunoregulatory role of LYST on TLR-signaling pathways in human cells. Defects in TLR3- and TLR4-mediated endosomal TRIF-signaling likely also contribute to the high susceptibility of CHS patients to infections.



**Abb. 2:** CrispR/Cas9-mediated genome editing reveals impaired TLR3- and TLR4-induced interferon responses in LYST-mutant human cells. (A) Strategy for Cas9n-mediated double nicking (red arrows) in exon 49 of human LYST. Target sequences (blue) and protospacer-adjacent motifs (PAMs) (red) are indicated. (B) Immunofluorescence staining with anti-Lamp1 reveals enlarged lysosome-related structures in LYST-mutant human THP1 cells. (C) LYST-mutant THP1-ISG cells, that carry a SEAP reporter construct for interferon-stimulated genes, exhibit impaired interferon responses upon stimulation with Poly:C (TLR3 ligand) and LPS (TLR4 ligand).

Taken together, the identification of Lyst as a specific regulator of TLR3- and TLR4-mediated TRIF signaling pathways in mice and humans reveals how the regulation of the intracellular membrane trafficking network is functionally linked to specific TLR signaling pathways. Importantly, the results highlight the significance of this interrelation for inflammatory reactions in vivo. The findings do not only have implications for our understanding of normal and pathophysiological processes during inflammatory reactions, but may also open up prospects for future therapeutic interventions by specifically targeting intracellular TLR trafficking routes.

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.); Föger, Niko (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (LE 1254/3-1)

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Charakterisierung des LMTP-Signalprinzips in myelomonozytären Zellen am Beispiel von C/EBPbeta

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Förderung: DGKL

### Novel regulatory themes in TLR-receptor signal transduction and inflammation

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (LE 1254/3-1)

### The role of actin-regulatory proteins for mast cell mediated allergic reactions

■ Projektleitung: Föger, Niko (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (FO 688/2-1)

### Diagnostic and therapeutic potential of Toso-specific antibodies in inflammatory disease

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik

### Toso (Faim3) in T cell activation, survival and memory generation

■ Projektleitung: Lee, Kyeong-Hee (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (LE 1254/2-2)

### Entwicklung von Referenzsystemen für international standardisierte Messverfahren zur Bestimmung katalytischer Enzymkonzentrationen sowie für die Bestimmung von Pharmaka (z.B. Immunsuppressiva, Antiepileptika), Proteine (z.B. Gesamt-Hämoglobin), Elektrolyt- und Substratkonzentrationen bzw. die pH-Messung

■ Projektleitung: Grote-Koska, Denis (Dr. rer. nat.); Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Förderung: DGKL

### Entwicklung eines Referenzsystems zur Bestimmung der katalytischen Konzentration von Lipase im Serum

■ Projektleitung: Grote-Koska, Denis (Dr. rer. nat.); Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Förderung: IFCC, DGKL

### Systemic analysis of E3 ubiquitin ligases required for monocyte differentiation

■ Projektleitung: Christmann, Martin (Dr. rer. nat.); Förderung: DGKL

### Characterization of the effect of different anticoagulants on the regulation of matrix metalloprotease-9 and the identification of participating signaling pathways and transcription factors

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Abedalkhader, Rozan (M.Sc.); Kooperationspartner: Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med.); Förderung: DGKL

### Charakterisierung von molekularen Mechanismen der TNF-Toleranz

■ Projektleitung: Brand, Korbinian (Prof. Dr. med.); Förderung: DGKL

### Diagnostische und prognostische Marker unter Berücksichtigung multiparametrischer Ansätze bei chronischen Lebererkrankungen und beim Schlaganfall

■ Projektleitung: Lichtinghagen, Ralf (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Weißenborn, Karin (Prof. Dr. med.), Klinik für Neurologie, Worthmann, Hans (Dr. med.), Klinik für Neurologie; Förderung: Siemens

#### Originalpublikationen

Balzer MS, Gross MM, Lichtinghagen R, Haller H, Schmitt R. Got Milk? Breastfeeding and Milk Analysis of a Mother on Chronic Hemodialysis. PLoS One 2015;10(11):e0143340

Beckmann EA, Köhler AM, Meister C, Christmann M, Draht OW, Rakebrandt N, Valerius O, Braus GH. Integration of the catalytic subunit activates deneddylase activity in vivo as final step in fungal COP9 signalosome assembly. Mol Microbiol 2015;97(1):110-124

Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, Sibai J, Brückner T, Lichtinghagen R, Windhagen H, Lukas A. Circulating Biomarkers for Discrimination Between Aseptic Joint Failure, Low-Grade Infection And High-Grade Septic Failure. Clin Infect Dis 2015;61(3):332-341

Frenzel E, Wrenger S, Brügger B, Salipalli S, Immenschuh S, Aggarwal N, Lichtinghagen R, Mahadeva R, Marcondes AM, Dinarello CA, Welte T, Janciauskiene S. alpha1-Antitrypsin Combines with Plasma

Fatty Acids and Induces Angiotensin-like Protein 4 Expression. *J Immunol* 2015;195(8):3605-3616

Haufe S, Kaminski J, Utz W, Haas V, Mähler A, Daniels MA, Birkenfeld AL, Lichtinghagen R, Luft FC, Schulz-Menger J, Engeli S, Jordan J. Differential response of the natriuretic peptide system to weight loss and exercise in overweight or obese patients. *J Hypertens* 2015;33(7):1458-1464

Heberlein A, Büscher P, Schuster R, Kleimann A, Lichtinghagen R, Rhein M, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H, Hillemeier T. Do changes in the BDNF promoter methylation indicate the risk of alcohol relapse? *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(11):1892-1897

Huber R, Panterodt T, Welz B, Christmann M, Friesenhagen J, Westphal A, Pietsch D, Brand K. C/EBPbeta-LAP<sup>\*</sup>/LAP Expression Is Mediated by RSK/eIF4B-Dependent Signalling and Boosted by Increased Protein Stability in Models of Monocytic Differentiation. *PLoS One* 2015;10(12):e0144338

Kahl KG, Schweiger U, Pars K, Kunikowska A, Deuschle M, Gutberlet M, Lichtinghagen R, Bleich S, Hüper K, Hartung D. Adrenal gland volume, intra-abdominal and pericardial adipose tissue in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2015;58:1-8

Karlas T, Dietrich A, Peter V, Wittekind C, Lichtinghagen R, Garnov N, Linder N, Schaudinn A, Busse H, Prettin C, Keim V, Tröltzsch M, Schütz T, Wiegand J. Evaluation of Transient Elastography, Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI), and Enhanced Liver Function (ELF) Score for Detection of Fibrosis in Morbidly Obese Patients. *PLoS One* 2015;10(11):e0141649

Kubagawa H, Carroll MC, Jacob CO, Lang KS, Lee KH, Mak T, McAndrews M, Morse HC 3rd, Nolan GP, Ohno H, Richter GH, Seal R, Wang JY, Wiestner A, Coligan JE. Nomenclature of Toso, Fas apoptosis inhibitory molecule 3, and IgM FcR. *J Immunol* 2015;194(9):4055-4057

Lapke N, Tartz S, Lee KH, Jacobs T. The application of anti-Toso antibody enhances CD8(+) T cell responses in experimental malaria vaccination and disease. *Vaccine* 2015;33(48):6763-6770

Lau T, Wrann C, Hoffmann-Castendiek B, Pietsch D, Hubner L, Kielstein H. Altered NK cell function in obese healthy humans. *BMC Obesity* 2015;2(1):1

Schäfer T, Klintschar M, Lichtinghagen R, Plagemann I, Smith A, Budde E, Hagemeyer L. Xanthochromia of the skull bone associated with HbA1c. *Forensic Sci Int* 2016;260:54-58

Schrumpf C, Gillmann HJ, Sahlmann B, Meinders A, Larmann J, Wilhelm M, Aper T, Rustum S, Lichtinghagen R, Theilmeier G, Teebken OE. Renal function interferes with copeptin in prediction of major adverse cardiac events in patients undergoing vascular surgery. *PLoS One* 2015;10(4):e0123093

Witt L, Glage S, Lichtinghagen R, Pape L, Boethig D, Dennhardt N, Heiderich S, Leffler A, Sümpelmann R. Impact of high doses of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Paediatr Anaesth* 2016;26(3):259-265

Worthmann H, Tryck AB, Dirks M, Schuppner R, Brand K, Klawonn F, Lichtinghagen R, Weissenborn K. Lipopolysaccharide binding protein, interleukin-10, interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in acute ischemic stroke patients with post-stroke infection. *J Neuroinflammation* 2015;12(1):13-014-0231-2

Yee CS, Massaad MJ, Bainter W, Ohsumi TK, Föger N, Chan AC, Akarsu NA, Aytakin C, Ayvaz DC, Tezcan I, Sanal Ö, Geha RS, Chou J. Recurrent viral infections associated with a homozygous CORO1A mutation that disrupts oligomerization and cytoskeletal association. *J Allergy Clin Immunol* 2015;DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.020

### Abstracts

2015 wurden 9 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Panterodt, Thomas (Dr. rer. nat.): Die Regulation des Transkriptionsfaktors CEBP $\beta$  während monozytärer Differenzierung.

### Wissenschaftspreise

Andreas Westphal: 4th European Congress of Immunology 2015: Poster Award; Thema: Lysosomal trafficking regulator Lyst links membrane trafficking to Toll-like receptor-mediated inflammatory Responses.

Jinbo Yu: Symposium 50 Jahre MHH: Best Clinical and Translational Poster Award; Thema: Toso links regulatory B cell function to T cell-dependent immune responses during viral infection.

### 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: Proceedings of the National Academy of Sciences; Marine Drugs; Journal of Endocrinology and Diabetes; 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; Chair of the Education and Training Committee of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM); Mitglied im Editorial Board folgender Zeitschriften: Disease Markers (Hindawi Publishing Corporation); Gutachter für folgende Zeitschriften: Liver International; Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International; PLoS One; La Prensa Medica

Huber, René (Dr. rer. nat.): Gutachter für folgende Institutionen: DGKL; Gutachter für folgende Zeitschriften: Rheumatology; British Journal of Haematology; MedChemComm; Journal of Biological Chemistry

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. Eine Standardisierung der Messmethode stellt für die Bestimmung in der Patientenversorgung ein wichtiges Qualitätsmerkmal dar;

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 Zeitschriften: Journal of Clinical Laboratory Analysis

## 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 sechs wissenschaftliche Arbeitsgruppen, die ausnahmslos international angesehen und in bestehende Forschungsverbände der MHH eingebunden sind. Schwerpunkt der Arbeitsgruppe von Prof. Suerbaum ist die genetische Variabilität von *Helicobacter pylori* sowie die molekulare Pathogenese der *Helicobacter hepaticus*-Infektion. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Franz-Christoph Bange untersucht die Mechanismen der Persistenz von *Mycobacterium tuberculosis*. Die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Christine Josenhans untersucht Erreger-Wirtsinteraktionen und angeborene Immunantwort in den Modellsystemen der chronischen *Helicobacter pylori*- und *Helicobacter hepaticus*-Infektion sowie das wirtsspezifische Erregerverhalten in *Campylobacter*-Infektionen. Prof. Dr. Andreas Klos charakterisiert mit seiner Gruppe Pathomechanismen von obligat intrazellulären Chlamydien, deren Interaktion mit dem Immunsystem, 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 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. Der Schwerpunkt von Prof. Dr. Dirk Hofreuters Forschungsarbeiten sind die Auswirkungen metabolischer Unterschiede bei *Campylobacter jejuni* und verwandten Spezies auf den Infektionsverlauf sowie die Persistenz in verschiedenen Wirtsorganismen. Prof. Dr. Guntram Graß hat eine W2-Schwerpunktprofessur „Medizinische Mikrobiomforschung“ und der Schwerpunkt seiner Forschungsarbeiten sind Wirt-Pathogen-Mikrobiota Interaktionen. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Mathias Hornef arbeitete bis zum Umzug an das Universitätsklinikum der RWTH nach Aachen im Februar 2015 am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der MHH. Schwerpunkte der Arbeitsgruppe sind die Interaktion zwischen kommensalen und pathogenen Mikroorganismen und dem Darmepithel mit besonderem Fokus auf die Situation im neugeborenen Wirt.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

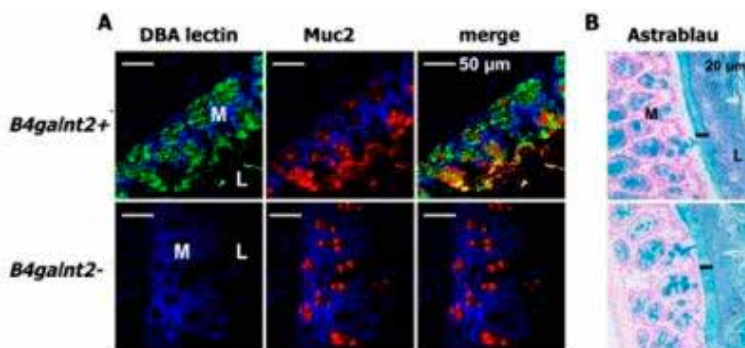
#### Rolle von Glykosyltransferasen bei der Suszeptibilität gegenüber Salmonellen

Salmonellen gehören zu den wichtigsten Erregern von gastrointestinalen Infektionen. Es gibt mehr als 2600 verschiedene Serovare der Spezies *Salmonella enterica*. Die sogenannten nicht-typhoidalen Serovare (z.B. die Serovare *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis* oder *S. Infantis*) verursachen meist lokale Darmentzündungen mit Durchfall und Erbrechen, wogegen die typhoidalen Serovare (*S. Typhi* und *S. Paratyphi*) systemische und oft lebensbedrohliche Erkrankungen wie Typhus hervorrufen. Während die Durchfallerreger weltweit verbreitet sind, bereiten Typhuserkrankungen vor allem in



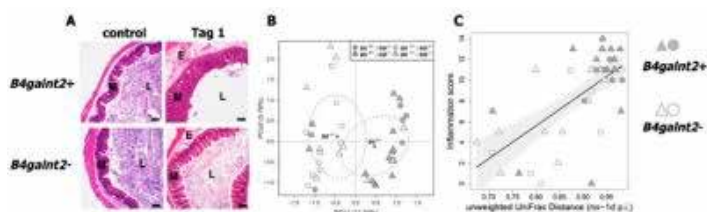
Südamerika, Afrika und Südostasien die größten Probleme. Salmonellen werden mit kontaminierten Nahrungsmitteln aufgenommen, penetrieren im Darm die stark glykosylierte Mukusschicht und invadieren mit Hilfe von Adhesinen und Virulenzfaktoren in die Epithelzellen des Wirts. Infektionen mit Salmonellen sind meist selbstlimitierend, wobei manche Serovare allerdings auch chronisch persistierende Infektionen auslösen können. Die Zusammensetzung der kommensalen intestinalen Mikrobiota spielt eine herausragende Rolle bei der Suszeptibilität gegenüber Infektionen. Die kommensalen Mikroorganismen können dabei schützend sein oder aber eine Infektion begünstigen. Die Glykosylierungsmuster im Mukus und auf den Epithelzellen im Darm beeinflussen diese Zusammensetzung der kommensalen Bakterien und Glykane spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogen-Wirts-Interaktion. Die meisten Blutgruppen-verwandten Glykosyltransferasen werden nicht nur im Blutgefäßsystem sondern auch im Darm exprimiert. Die Expression der Glykosyltransferase  $\beta$ -1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase 2 (B4galnt2) ist gewebsspezifisch variabel in Wildmäusen, d.h. sie wird entweder im Blutgefäßsystem oder im Darm gebildet. B4galnt2 ist verantwortlich für die Bildung der Sd(a) und Cad Blutgruppenantigene, indem es einen terminalen N-Acetylgalaktosaminrest an Glykoproteine anhängt. Beim Menschen ist B4galnt2 bei Patienten mit Kolonkarzinom stark herunterreguliert, was mit einer verstärkten Metastasierung einhergeht. Bei Mäusen führt die Expression im Blutgefäßsystem zur Glykosylierung des von Willebrand Faktors, wodurch dieser schneller abgebaut wird. Dies hat zur Folge, dass die betroffenen Mäuse eine Bluterkrankheit ausbilden, was einen starken Selektionsnachteil bedeutet. Unsere Hypothese ist, dass durch unterschiedliche gewebsspezifische B4galnt2-Expression die Suszeptibilität gegenüber enteropathogenen Bakterien verändert wird. Um diese Frage zu beantworten, haben wir ein etabliertes Modell der *Salmonella enterica* serovar Typhimurium-induzierten Kolitis benutzt.

Zuerst stellten wir fest, dass Mucin-2, das Hauptmucin im Dickdarm, von B4galnt2 glykosyliert wird, die Dicke der Mukusschicht und die Barriereintegrität aber von der B4galnt2-Expression unabhängig ist.



**Abb. 1:** Expression von B4galnt2 führt zur Glykosylierung von Mucin-2 im Darm. A. Immunfluoreszenzfärbung mit dem Lectin *Dolichus Biflorus* Agglutinin (färbt spezifisch GalNAc, grün), Muc-2 (Hauptbestandteil der Mukusschicht, rot) und Zellkernmarker DAPI (blau). Zu sehen ist eine teilweise Ko-lokalisierung von Muc-2 und DBA-lectin und die Abwesenheit der GalNAc Reste in den B4galnt2-defizienten Mäusen. B. Die B4galnt2-Expression hat keinen Einfluss auf die Mukusdicke. Astrablaufärbung des Mukus in Carnoy's-Lösung fixiertem Gewebe zeigt die Becherzellen in der Mukosa (M) und die innere Mukusschicht im Lumen (L). Aus Rausch, Steck et al., PLoS Pathogens, 2015

Des Weiteren fanden wir, dass Mäuse, die kein B4galnt2 im Darmepithel exprimieren, resistenter gegenüber einer Salmonelleninfektion sind als Mäuse, die B4galnt2 im Blutgefäßsystem oder gar nicht exprimieren. Die verminderte Entzündung im Darm der B4galnt2-defizienten Mäuse war auch begleitet von einer geringeren Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und einer schwächer ausgebildeten Einwanderung von Immunzellen in den infizierten Darm. Des Weiteren fanden wir heraus, dass sich die Zusammensetzung der Mikrobiota in Abhängigkeit der gewebsspezifischen Expression von B4galnt2 ändert. Hierbei zeigte sich, dass die Diversität der Bakteriengemeinschaft stark vom Genotyp der Tiere abhängt. Auch ist die Gemeinschaft in den B4galnt2-defizienten Mäusen stabiler (höhere „community resistance“) als in den Wildtyp-Mäusen, was mit einer niedrigeren Entzündung korreliert.



**Abb. 2:** Die veränderte Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota in B4galnt2-defizienten Mäusen führt zu einer gesteigerten Resistenz gegenüber Infektionen mit *Salmonella Typhimurium*. A. H&E Färbung eines Darmschnitts an Tag 1 nach Infektion zeigt eine starke Entzündung in Wildtyp-Mäusen (B4galnt2+), die gekennzeichnet ist durch die Gegenwart von nekrotischen Epithelzellen im Lumen (L), einer teilweisen Zerstörung der Kryptenarchitektur und Einwanderung von Makrophagen und Neutrophilen in die Mukosa (M) sowie Ödembildung in der Submukosa (E). B. Die Beta-Diversität der Bakteriengemeinschaften ist abhängig vom B4galnt2 Genotyp. Principle Coordinate Analysis (unweighted UniFrac) der Mikrobiota von Wildtyp and B4galnt2-defizienten Geschwistertieren. C. Die „community resistance“ vom Zeitpunkt bevor Infektion zum Tag 1 nach Infektion ist stärker in B4galnt2-defizienten Mäusen (d.h. kleineres  $\Delta$ unweighted UniFrac). Außerdem korreliert die niedrige „community resistance“ in Wildtyp Mäusen stark mit erhöhter Entzündung. Aus Rausch, Steck et al., PLoS Pathogens, 2015

Um zu zeigen, ob die veränderte Glykosylierung alleine oder aber die veränderte Mikrobiotakomposition für die erhöhte Resistenz in B4galnt2-defizienten Tieren verantwortlich war, führten wir Fäkaltransplantationen durch. Dazu wurden frische Kotproben von Wildtyp und B4galnt2-defizienten Tieren entnommen und das Homogenisat in keimfreie C57Bl/6 Mäuse gegeben. Dabei siedelt sich die unterschiedliche Mikrobiota in den Tieren mit gleichem Glykosylierungshintergrund an. Nach drei Wochen bildet sich eine normale Mukusschicht, die in den keimfreien Mäusen nur unvollständig ausgebildet ist, und eine stabile Mikrobiota. Infektion der transplantierten Tiere mit *Salmonella* zeigte, dass die glykosylierungsabhängige Zusammensetzung der Mikrobiota ausschlaggebend für die erhöhte Resistenz der B4galnt2-defizienten Tiere ist.

Unsere Ergebnisse zeigen, welche herausragende Rolle spezifische Glykane für die Zusammensetzung der Mikrobiota und für die Suszeptibilität gegenüber bakteriellen Infektionen spielen.

■ Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Baines, John (Prof. Dr. rer. nat.), CAU Kiel und Max-Planck Institut für Evolutionsbiologie, Plön; Bleich, Andre (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Versuchstierkunde, MHH; Vallance, Bruce (Prof. Dr. rer. nat.), University of British Columbia, Vancouver; Johnsen, Jill (Prof. Dr. rer. nat.), Puget Sound Blood Center, Seattle; Förderung: DFG SPP 1656 Gr 2666/5-1

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### 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; Höltscher, Christopher (Prof. Dr. rer. nat.), FZ Borstel; Richter, Elvira (PD Dr. rer. nat.), FZ Borstel; Förderung: BMBF, HZI

**Identifizierung und Charakterisierung von mykobakteriellen Zielstrukturen für die Entwicklung neuer Medikamente zur Behandlung der Tuberkulose**

■ 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 "Antibiotika-resistenz, Hygiene und Nosokomiale Infektionen"**

■ Projektleitung: Chaberny, Iris (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: von Lengerke, Thomas (PD Dr. phil.), Forschungs- und Lehrinheit Med. Psychologie, MHH; Lange, Karin (Prof. Dr. rer. nat.), Forschungs- und Lehrinheit Med. Psychologie, MHH; Krauth, Christian (PD Dr. rer. pol.), Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH; Förderung: Bundesministerium für Gesundheit

**The role of blood-group related glycosyltransferases in shaping diversity of the intestinal microbiota and susceptibility to inflammation**

■ Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Baines, John (Prof. Dr. rer. nat.), CAU Kiel und Max-Planck Institut für Evolutionsbiologie, Plön; Bleich, Andre (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Versuchstierkunde, MHH; Vallance, Bruce (Prof. Dr. rer. nat.) University of British Columbia, Vancouver; Johnsen, Jill (Prof. Dr. rer. nat.), Puget Sound Blood Center, Seattle; Förderung: DFG SPP 1656 Gr 2666/5-1

**Molecular and cellular characterization of Salmonella enterica serovar infantis pathogenicity**

■ Projektleitung: Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gal-Mor, Ohad (Dr. rer. nat.), Sheba Medical Center, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Israel; Förderung: German Israeli Foundation for Scientific Research and Development

**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

**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 1273/3 Auslauffinanzierung

**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

**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 1273/3 Auslauffinanzierung

### **Characterization of energy tactic abilities of *Helicobacter pylori* and their role in host colonization and gene regulation**

■ Projektleitung: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Johnson, Mark (Prof., Ph.D.), Watts, Kylie (Prof., Ph.D.), Loma Linda University, USA; McMurry, Jonathan (Prof., Ph.D.), Kennesaw University, USA; Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), Zelluläre Chemie, MHH; Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Mikrobiologie, MHH; Förderung: DFG NV

### **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; Brönstrup, Mark (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

### **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

### **Konsiliarlabor Mukoviszidose**

■ Projektleitung: Sedlacek, Ludwig (Dr. med.); Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: 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 of host adaptation during chronic infection with *Helicobacter pylori***

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG, IRTG 1273/1

**Epidemiology and systems biology of the bacterial pathogen *Clostridium difficile* (CDIFF), TP 12 Genomic adaptations of *C. difficile***

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.)/Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.); Förderung: NMWK über TU Braunschweig (Niedersächsisches Vorab)

**Deutsches Zentrum für Infektionsforschung 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.), Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; 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 06.803.8.3, 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 06.702 Associate professorship Medical Microbiomics**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZ

**Deutsches Zentrum für Infektionsforschung TTU 06.703 Clinical Young Investigator Group**

■ Projektleitung: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF, HZI

**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

### Originalpublikationen

Bothe M, Dutow P, Pich A, Genth H, Klos A. DXD motif-dependent and -independent effects of the chlamydia trachomatis cytotoxin CT166. *Toxins (Basel)* 2015;7(2):621-637

Boyle EC, Dombrowsky H, Sarau J, Braun J, Aepfelbacher M, Lautenschläger I, Grassl GA. Ex vivo perfusion of the isolated rat small intestine as a novel model of Salmonella enteritis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;310(2):G55-G63

Dutow P, Wask L, Bothe M, Fehlhaber B, Laudeley R, Rheinheimer C, Yang Z, Zhong G, Glage S, Klos A. An optimized, fast-to-perform mouse lung infection model with the human pathogen Chlamydia trachomatis for in vivo screening of antibiotics, vaccine candidates and modified host-pathogen interactions. *Pathog Dis* 2015;DOI: 10.1093/femspd/ftv120

Eichhorn I, Heidemanns K, Semmler T, Kinnemann B, Mellmann A, Harmsen D, Anjum MF, Schmidt H, Fruth A, Valentin-Weigand P, Heesemann J, Suerbaum S, Karch H, Wieler LH. Highly Virulent Non-O157 Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC) Serotypes Reflect Similar Phylogenetic Lineages, Providing New Insights into the Evolution of EHEC. *Appl Environ Microbiol* 2015;81(20):7041-7047

Ericksen TJ, Vonberg RP, Lenzen H, Negm AA, Helfritz FA, Emmanouilidis N, Manns MP, Wedemeyer J, Suerbaum S, Lankisch TO. Microbiological Analysis of Fluids in Postsurgical Gastroesophageal Intrathoracic Leaks Obtained by Endoscopy: A New Way to Optimize Antibiotic Therapy. *Digestion* 2015;91(3):202-207

Faber E, Gripp E, Maurischat S, Kaspers B, Tedin K, Menz S, Zuraw A, Kershaw O, Yang I, Rautenschlein S, Josenhans C. Novel Immunomodulatory Flagellin-Like Protein FlaC in Campylobacter jejuni and Other Campylobacteriales. *mSphere* 2015;1(1):e00028

Ferreira RB, Valdez Y, Coombes BK, Sad S, Gouw JW, Brown EM, Li Y, Grassl GA, Antunes LC, Gill N, Truong M, Scholz R, Reynolds LA, Krishnan L, Zafer AA, Sal-Man N, Lowden MJ, Auweter SD, Foster LJ, Finlay BB. A Highly Effective Component Vaccine against Nontyphoidal Salmonella enterica Infections. *MBio* 2015;6(5):e01421-e01415

Fischer S, Klockgether J, Losada PM, Chouvarine P, Cramer N, Davenport CF, Dethlefsen S, Dorda M, Goemann A, Hilker R, Mielke S, Schönfelder T, Suerbaum S, Türk O, Woltemate S, Wiehlmann L, Tümmler B. Intracloacal genome diversity of the major Pseudomonas aeruginosa clones C and PA14. *Environ Microbiol Rep* 2015;DOI: 10.1111/1758-2229.12372

Ginzel M, Yu Y, Klemann C, Feng X, von Wasielewski R, Park JK, Hornef MW, Torow N, Vieten G, Ure BM, Kuebler JF, Lacher M. The viral dsRNA analogue poly (I:C) induces necrotizing enterocolitis

in neonatal mice. *Pediatr Res* 2015;DOI: 10.1038/pr.2015.261

Hagel S, Epple HJ, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, Marth T, Meyer E, Mielke M, Moos V, von Müller L, Nattermann J, Nothacker M, Pox C, Reisinger ER, Salzberger B, Salzer HJF, Weber M, Weinke T, Suerbaum S, Lohse AW, Stallmach A. S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. *Z Gastroenterol* 2015;53(5):418-459

Hampel A, Huber C, Geffers R, Spona-Friedl M, Eisenreich W, Bange FC. Mycobacterium tuberculosis Is a Natural Ornithine Aminotransferase (rocD) Mutant and Depends on Rv2323c for Growth on Arginine. *PLoS One* 2015;10(9):e0136914

Hernandez PP, Mahlakoiv T, Yang I, Schwierzeck V, Nguyen N, Guendel F, Gronke K, Ryffel B, Hölscher C, Dumoutier L, Renaud JC, Suerbaum S, Staeheli P, Diefenbach A. Interferon-lambda and interleukin 22 act synergistically for the induction of interferon-stimulated genes and control of rotavirus infection. *Nat Immunol* 2015;16(7):698-707

Horst SA, Itzek A, Klos A, Beineke A, Medina E. Differential Contributions of the Complement Anaphylotoxin Receptors C5aR1 and C5aR2 to the Early Innate Immune Response against Staphylococcus aureus Infection. *Pathogens* 2015;4(4):722-738

Janik K, Bode J, Dutow P, Laudeley R, Geffers R, Sommer K, Glage S, Klos A. Temperature and host cell-dependent changes in virulence of Chlamydia pneumoniae CWL029 in an optimized mouse infection model. *Pathog Dis* 2015;73(1):1-8

Kashani E, Fohse L, Raha S, Sandrock I, Oberdorfer L, Koenecke C, Suerbaum S, Weiss S, Prinz I. A clonotypic Vgamma4Jgamma1/Vdelta5Ddelta2Jdelta1 innate gammadelta T-cell population restricted to the CCR6(+)/CD27(-) subset. *Nat Commun* 2015;6:6477

Lindner C, Thomsen I, Wahl B, Ugur M, Sethi MK, Friedrichsen M, Smoczek A, Ott S, Baumann U, Suerbaum S, Schreiber S, Bleich A, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Hazanov H, Mehr R, Boysen P, Rosenstiel P, Pabst O. Diversification of memory B cells drives the continuous adaptation of secretory antibodies to gut microbiota. *Nat Immunol* 2015;16(8):880-888

Lutze B, Chaberny IF, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtke L, Stahmeyer J, von Lengerke T. Intensive care physicians' and nurses' perception that hand hygiene prevents pathogen transmission: Belief strength and associations with other cognitive factors. *J Health Psychol* 2015;DOI: 10.1177/1359105315595123

Montano V, Didelot X, Foll M, Linz B, Reinhardt R, Suerbaum S, Moodley Y, Jensen JD. Worldwide Population Structure, Long Term Demography, and Local Adaptation of Helicobacter pylori. *Genetics* 2015;200(3):947-963

Müller F-M, Bend J, Huttegger I, Möller A, Schwarz C, Abele-Horn M, Ballmann M, Bargon J, Baumann I, Bremer W, Bruns R, Brunsmann F, Fischer R, Geidel C, Hebestreit H, Hirche TO, Hogardt M, Illing S, Koitschev A, Kohlhäufel M, Mahlberg R, Mainz JG, Pfeiffer-Auler S, Puderbach M, Riedler J, Schulte-Hubbert B, Sedlacek L, Sitter H, Smaczny C, Staab D, Tümmler B, Vonberg R-P, Wagner TOF, Zerlik J, Rietschel E. S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(6):590-599

Pape L, Hartmann H, Bange FC, Suerbaum S, Bueltmann E, Ahlenstiel-Grunow T. Eculizumab in Typical Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) With Neurological Involvement. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(24):e1000

Pilloux L, Casson N, Sommer K, Klos A, Stehle JC, Pusztaszeri M, Greub G. Severe pneumonia due to *Parachlamydia acanthamoebae* following intranasal inoculation: A mice model. *Microbes Infect* 2015;17(11-12):755-760

Rausch P, Steck N, Suwandi A, Seidel JA, Künzel S, Bhullar K, Basic M, Bleich A, Johnsen JM, Vallance BA, Baines JF, Grassl GA. Expression of the Blood-Group-Related Gene B4galnt2 Alters Susceptibility to Salmonella Infection. *PLoS Pathog* 2015;11(7):e1005008

Rücker N, Billig S, Bücken R, Jahn D, Wittmann C, Bange FC. Acetate Dissimilation and Assimilation in *Mycobacterium tuberculosis* Depend on Carbon Availability. *J Bacteriol* 2015;197(19):3182-3190

Schaubeck M, Clavel T, Calasan J, Lagkouvardos I, Haange SB, Jehmlich N, Basic M, Dupont A, Hornef M, Bergen MV, Bleich A, Haller D. Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut* 2016;65(2):225-237

Sedlacek L, Graf B, Schwarz C, Albert F, Peter S, Wurstl B, Wagner S, Klotz M, Becker A, Haase G, Laniado G, Kahl B, Suerbaum S, Seibold M, Tintelnot K. Prevalence of *Scedosporium* species and *Lomentospora prolificans* in patients with cystic fibrosis in a multicenter trial by use of a selective medium. *J Cyst Fibros* 2015;14(2):237-241

Selle J, Asare Y, Köhncke J, Alampour-Rajabi S, Shagdarsuren G, Klos A, Weber C, Jankowski J, Shagdarsuren E. Atheroprotective role of C5ar2 deficiency in apolipoprotein E-deficient mice. *Thromb Haemost* 2015;114(4):848-858

Torow N, Yu K, Hassani K, Freitag J, Schulz O, Basic M, Brennecke A, Sparwasser T, Wagner N, Bleich A, Lochner M, Weiss S, Förster R, Pabst O, Hornef MW. Active suppression of intestinal CD4(+) TCRalpha-beta(+) T-lymphocyte maturation during the postnatal period. *Nat Commun* 2015;6:7725

Voigtlander T, Leuchs E, Vonberg RP, Solbach P, Manns MP, Suerbaum S, Lankisch TO. Microbiological analysis of bile and its impact in critically ill patients with secondary sclerosing cholangitis. *J Infect* 2015;70(5):483-490

von Lengerke T, Lutze B, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtke L, Stahmeyer J, Chaberny IF. Psychosocial determinants of self-reported hand hygiene behaviour: a survey comparing physicians

and nurses in intensive care units. *J Hosp Infect* 2015;91(1):59-67

Vorwerk H, Huber C, Mohr J, Bunk B, Bhuju S, Wensel O, Spröer C, Fruth A, Flieger A, Schmidt-Hohagen K, Schomburg D, Eisenreich W, Hofreuter D. A transferable plasticity region in *Campylobacter coli* allows isolates of an otherwise non-glycolytic food-borne pathogen to catabolize glucose. *Mol Microbiol* 2015;98(5):809-830

Yang BH, Hagemann S, Mamareli P, Lauer U, Hoffmann U, Beckstette M, Föhse L, Prinz I, Pezoldt J, Suerbaum S, Sparwasser T, Hamann A, Floess S, Huehn J, Lochner M. Foxp3+ T cells expressing RORgamma represent a stable regulatory T-cell effector lineage with enhanced suppressive capacity during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2015;DOI: 10.1038/mi.2015.74

## Übersichtsarbeiten

Zhang K, Hornef MW, Dupont A. The intestinal epithelium as guardian of gut barrier integrity. *Cell Microbiol* 2015;17(11):1561-1569

## Abstracts

2015 wurden 64 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Bindseil, Alexander Christian (Dr. med. dent.): Methicillin resistente *Staphylococcus aureus* Punkt-Prävalenzstudie in einem deutschen Universitätsklinikum.

Köster, Eike Christian (Dr. med.): Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* Epidemiologie nosokomialer Transmissionen und Epidemiestamm-assoziiierter Infektionen an einem Universitätskrankenhaus mit Hilfe der spa-Typisierung.

Mohr, Juliane (Dr. rer. nat.): Characterizing the metabolism of *Campylobacter* and its influence on host interaction.

Schulke, Claudia Theresia (Dr. rer. biol. hum.): Effekte der Implementierung einer gesteuerten antibakteriellen Therapie (Antibiotic Stewardship) auf die Versorgung von Patienten einer chirurgischen Intensivstation eine retrospektive Fall-Kontrollstudie.

Torow, Natalia (Dr.rer.nat.): Active suppression of intestinal CD4+TCR  $\alpha$   $\beta$  + T lymphocyte maturation during the postnatal period.

Vorwerk, Hanne (Dr. rer. nat.): Analysis of the nutritional and metabolic requirements that contribute to the proliferation of the food-borne pathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*.

Weiner, Viktoria (Dr. med.): Aspergillose-Surveillance und Erfassung antimykotischer Substanzen an einem Universitätsklinikum.

## Master

Fazel Modares, Nastaran (M.Sc.): The response of the neonatal epithelium to bacterial challenge.

## Wissenschaftspreise

Solbach, Philipp (Dr. med.): 2. Preis bei der Jahrestagung der Norddeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie e.V. mit der Kasuistik „Gutes Aussehen“ - Nicht um jeden Preis.

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Preisträger beim MHH-Lehrpreis Humanmedizin für Dozentinnen und Dozenten im Sommersemester 2015 für das 3. Studienjahr.

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Preisträger beim AStA-Lehrpreis Humanmedizin für Dozentinnen und Dozenten im Sommersemester 2015 für das 3. Studienjahr.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.): Mitglied 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; 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.; Editor-in-Chief des International Journal of Medical Microbiology; Editorial Board Member Scientific Reports (Nature Publishing Group).

Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.): Mitglied im „Netzwerk Zukunft Hygiene“; Mitglied im „MRSA Plus Netzwerk“, Region Hannover; Benannter Prüfer für die „Kurse zum technischen Sterilisationsassistenten für Fachkunde I + II, Endoskopie, Ärztliche Praxis sowie Zahnärztliche Praxis“ am Braunschweiger Studieninstitut für Gesundheitspflege.

Graßl, Guntram (Prof. Dr. rer. nat.): Vorstandsmitglied der Fachgruppe 'Microbiota, Probiota und Wirt' der der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Editorial Board Mitglied von Frontiers in Molecular Innate Immunity.

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; Gutachter Agence Nationale de Recherche (ANR, 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 (Academic Editor).

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).

Solbach, Philipp (Dr. med.): Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM); Mitglied Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM).

Vonberg, Ralf-Peter (Prof. Dr. med.): Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Mitglied des Arbeitskreises „S3-Leitlinie Perioperative Prophylaxe“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Associate Editor für BMC Infectious Diseases.

Ziesing, Stefan (Dr. med.): Stellvertretender 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, Zebrafisch, Endokardium, Herzmorphogenese, endotheliale Pathophysiologie, BMP, VEGF, CCM, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Ebola, Virologie

## Forschungsprofil

Der Arbeitsschwerpunkt der Abt. liegt auf der Analyse molekularer Mechanismen, die der Ausbildung des Körperplans sowie der Zelldifferenzierung und Organogenese zugrunde liegen. Innerhalb dieser Thematik werden musterbildende Prozesse, die Entwicklung einzelner Organe und ihrer differenzierten Zelltypen sowie zellbiologische Aspekte der Ziliogenese mit molekularbiologisch-molekulargenetischen Techniken untersucht. Als Modellorganismen dienen die Maus und der Zebrafisch. Darüber hinaus ist die Infektion der Leber und anderer epithelialer Gewebe durch humanpathogene Viren Thema einer Arbeitsgruppe, die in Kooperation mit der Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie besteht.

## Forschungsprojekte

### Analyse der funktionellen Äquivalenz der Notchliganden DLL1 und DLL4

Signale zwischen benachbarten Zellen, die vom evolutionär konservierten Notch Signalübertragungsweg vermittelt werden, sind für eine Vielzahl entwicklungsbiologischer Prozesse essentiell. Die Interaktion von Ligand mit Rezeptor führt zu dessen proteolytischer Spaltung und der Freisetzung seiner intrazellulären Domäne, die in den Zellkern wandert und dort im Komplex mit anderen Proteinen die Expression von Zielgenen aktiviert.

In Säugern gibt es vier Notch-aktivierende Liganden, sogenannte DSL Proteine, zwei des Jagged und zwei des Delta Typs. 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). Beide sind in verschiedenen Tests funktionell und aktivieren Notch und wirken kontextabhängig entweder redundant, oder haben spezifische Funktionen. Dies wirft die Frage auf, wie ähnlich diese beiden Liganden wirklich sind, und welche Mechanismen für die anscheinend kontext-abhängige funktionelle Ungleichheit verantwortlich sind. Mit Hilfe zweier Mausmodelle zeigten wir, dass DLL4 nicht in der Lage ist, den Verlust von DLL1 während der Somitogenese zu kompensieren. Weiterführende Arbeiten zielen zur Zeit darauf ab, die spezifischen Proteindomänen von DLL1 und DLL4, die diesen Liganden unterschiedliche biochemische Eigenschaften verleihen zu identifizieren und die dadurch beeinflussten biochemischen Eigenschaften im Hinblick auf die Aktivierung und cis-Inhibierung verschiedener Notch Rezeptoren zu charakterisieren.

■ Projektleiter: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH), GA

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Funktionelle Charakterisierung neuer ziliärer Faktoren

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hegermann, Jan (Dr. rer. nat.), Wrede,

Christoph (Dr. rer. nat.), MHH, Anatomie, Ueffing, Marius (Prof. Dr. rer. nat.), Boldt, Karsten (Dr. rer. nat.) Universität Tübingen; Förderung: REBIRTH

### **Struktur-Funktions Analysen des Notch-Liganden Dll1**

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Normalverfahren, REBIRTH

### **Identification and characterization of novel components required for cilia formation and function**

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.), Stauber, Michael (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bengal, Eyal (Prof.), Keren, Aviad (Ph.D.), The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; Förderung: Land Niedersachsen

### **Untersuchungen zur Funktion und Regulation des Wnt/b-Catenin Signalwegs in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus**

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Molekulare Kontrolle der Glattmuskeldifferenzierung in der Entwicklung des murinen Harnleiters**

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Transcriptional control of organogenesis**

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG/REBIRTH

### **Mobilization and differentiation of the coelomic epithelium in the development of the lung and the haematopoietic system**

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: Niedersachsen-Israel Förderung

### **Die Funktion der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung und Aufrechterhaltung des oberen Harntrakts in der Maus**

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Die Funktion der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung des Innenohrs in der Maus**

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Analyse der Regulation und molekularen Funktion der beiden T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung der murinen Lunge**

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Analyse der molekularen Funktion des Wnt/b-Catenin Signalwegs in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus**

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Development and disease of the renal tract "Renal tract"**

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: EU-ITN

### **Analysis of the functional divergence of the Notch ligands Delta1 and Delta4 in vitro and in vivo**

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Notch signaling and ciliogenesis**

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG/REBIRTH

### **Identification and characterization of novel components required for cilia formation and function**

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: Niedersachsen-Israel Förderung

### **Viral Infection of Hepatocytes**

- Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med); Förderung: Emmy Noether (DFG)

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

- Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med); Förderung: DZIF (BMBF)

### **Immunological and viral determinants of graft hepatitis C after liver transplantation in the context of novel antiviral therapies**

- Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med); Förderung: SFB 738

### **Impact of host variation in the SCARB1 gene and SR-BI ligands on the development and maintenance of chronic hepatitis C**

- Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med); Förderung: SFB 900

### **Zebrafish Cardiovascular Developmental Genetics**

- Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: DFG/REBIRTH

### **Zebrafish Cardiovascular Developmental Genetics**

- Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: MWK/REBIRTH

### **Untersuchungen zur Funktion und Regulation des Wnt/b-Catenin Signalwegs in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Molekulare Kontrolle der Glattmuskeldifferenzierung in der Entwicklung des murinen Harnleiters**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Transcriptional control of organogenesis**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG/REBIRTH

### **Mobilization and differentiation of the coelomic epithelium in the development of the lung and the haematopoietic system**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: Niedersachsen-Israel Förderung

### **Die Funktion der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung und Aufrechterhaltung des oberen Harntrakts in der Maus**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Die Funktion der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung des Innenohrs in der Maus**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Analyse der Regulation und molekularen Funktion der beiden T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung der murinen Lunge**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### **Analyse der molekularen Funktion des Wnt/b-Catenin Signalwegs in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus**

- Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

### Development and disease of the renal tract "Renal tract"

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat)EU-ITN

### Analysis of the functional divergence of the Notch ligands Delta1 and Delta4 in vitro and in vivo

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat)DFG

### Notch signaling and ciliogenesis

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat)DFG/REBIRTH

### Identification and characterization of novel components required for cilia formation and function

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat)Niedersachsen-Israel Förderung

### Viral Infection of Hepatocytes

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med)Emmy Noether (DFG)

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

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med)DZIF (BMBF)

### Immunological and viral determinants of graft hepatitis C after liver transplantation in the context of novel antiviral therapies

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med)SFB 738 (DFG)

### Impact of host variation in the SCARB1 gene and SR-BI ligands on the development and maintenance of chronic hepatitis C

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med)SFB 900 (DFG)

### Zebrafish Cardiovascular Developmental Genetics

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer.nat.)DFG/REBIRTH

### Zebrafish Cardiovascular Developmental Genetics

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer.nat.)MWK/REBIRTH

#### Originalpublikationen

Abbey M, Hakim C, Anand R, Lafera J, Schambach A, Kispert A, Taft MH, Kaever V, Kotlyarov A, Gaestel M, Menon MB. GTPase domain driven dimerization of SEPT7 is dispensable for the critical role of septins in fibroblast cytokinesis. *Sci Rep* 2016;6:20007

Andre P, Song H, Kim W, Kispert A, Yang Y. Wnt5a and Wnt11 regulate mammalian anterior-posterior axis elongation *Development* 2015;142(8):1516-1527

Cui H, Schlesinger J, Schoenhals S, Tönjes M, Dunkel I, Meierhofer D, Cano E, Schulz K, Berger MF, Haack T, Abdelilah-Seyfried S, Bulyk ML, Sauer S, Sperling SR. Phosphorylation of the chromatin remodeling factor DPF3a induces cardiac hypertrophy through releasing HEY repressors from DNA *Nucleic Acids Res* 2015;DOI: 10.1093/nar/gkv1244

Dittmar F, Abdelilah-Seyfried S, Tschirner SK, Kaever V, Seifert R. Temporal and organ-specific detection of cNMPs including cUMP in the zebrafish *Biochem Biophys Res Commun* 2015;468(4):708-712

Häfner R, Bohnenpoll T, Rudat C, Schultheiss TM, Kispert A. Fgfr2 is required for the expansion of the early adrenocortical primordium *Mol Cell Endocrinol* 2015;413:168-177

Klintonworth A, Nolden T, Westhaus S, Rohrmann K, David S, Manns MP, Finke S, Ciesek S, von Hahn T. Cationic amphiphilic drugs enhance entry of lentiviral particles pseudotyped with rabies virus glycoprotein into non-neuronal cells *Antiviral Res* 2015;124:122-131

Kosfeld A, Kreuzer M, Daniel C, Brand F, Schäfer AK, Chadt A, Weiss AC, Riehmer V, Jeanpierre C, Klintschar M, Bräsen JH, Amann K, Pape L, Kispert A, Al-Hasani H, Haffner D, Weber RG. Whole-exome sequencing identifies mutations of TBC1D1 encoding a Rab-GTPase-activating protein in patients with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) *Hum Genet* 2016;135(1):69-87

Lee KY, Singh MK, Ussar S, Wetzel P, Hirshman MF, Goodyear LJ, Kispert A, Kahn CR. Tbx15 controls skeletal muscle fibre-type determination and muscle metabolism *Nat Commun* 2015;6:8054

Lombardo VA, Otten C, Abdelilah-Seyfried S. Large-scale zebrafish embryonic heart dissection for transcriptional analysis J Vis Exp 2015;95:e52087

Preusse K, Tveriakhina L, Schuster-Gossler K, Gaspar C, Rosa AI, Henrique D, Gossler A, Stauber M. Context-Dependent Functional Divergence of the Notch Ligands DLL1 and DLL4 In Vivo PLoS Genet 2015;11(6):e1005328

Renz M, Otten C, Faurobert E, Rudolph F, Zhu Y, Boulday G, Duchene J, Mickoleit M, Dietrich AC, Ramspacher C, Steed E, Manet-Dupe S, Benz A, Hassel D, Vermot J, Huisken J, Tournier-Lasserre E, Felbor U, Sure U, Albiges-Rizo C, Abdelilah-Seyfried S. Regulation of beta1 integrin-Klf2-mediated angiogenesis by CCM proteins. Dev Cell 2015;32(2):181-190

Serth K, Beckers A, Schuster-Gossler K, Pavlova MN, Müller J, Paul MC, Reinhardt R, Gossler A. Generation of an 870 kb deletion encompassing the Skt/Etl4 locus by combination of inter- and intra-chromosomal recombination. BMC Genet 2015;16(1):143

Serth K, Schuster-Gossler K, Kremmer E, Hansen B, Marohn-Köhn B, Gossler A. O-fucosylation of DLL3 is required for its function during somitogenesis. PLoS One 2015;10(4):e0123776

Solbach P, Westhaus S, Deest M, Herrmann E, Berg T, Manns MP, Ciesek S, Sarrazin C, von Hahn T. Oxidized Low-Density Lipoprotein Is a Novel Predictor of Interferon Responsiveness in Chronic Hepatitis C Infection. CMGH 2015;1(3):285-294.e1

Stöhr S, Costa R, Sandmann L, Westhaus S, Pfaender S, Anggakusuma, Dazert E, Meuleman P, Vondran FW, Manns MP, Steinmann E, von Hahn T, Ciesek S. Host cell mTORC1 is required for HCV RNA replication. Gut 2015;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308971

Veloso Alves Pereira I, Buchmann B, Sandmann L, Sprinzl K, Schla-phoff V, Döhner K, Vondran F, Sarrazin C, Manns MP, Pinto Marques Souza de Oliveira, C., Sodeik B, Ciesek S, von Hahn T. Primary biliary acids inhibit hepatitis D virus (HDV) entry into human hepatoma

cells expressing the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) PLoS One 2015;10(2):e0117152

Vivante A, Kleppa MJ, Schulz J, Kohl S, Sharma A, Chen J, Shril S, Hwang DY, Weiss AC, Kaminski MM, Shukrun R, Kemper MJ, Lehnhardt A, Beetz R, Sanna-Cherchi S, Verbitsky M, Gharavi AG, Stuart HM, Feather SA, Goodship JA, Goodship TH, Woolf AS, Westra SJ, Doody DP, Bauer SB, Lee RS, Adam RM, Lu W, Reutter HM, Kehinde EO, Mancini EJ, Lifton RP, Tasic V, Lienkamp SS, Jüppner H, Kispert A, Hildebrandt F. Mutations in TBX18 Cause Dominant Urinary Tract Malformations via Transcriptional Dysregulation of Ureter Development Am J Hum Genet 2015;97(2):291-301

### Übersichten

Weiss AC, Kispert A. Eph/ephrin signaling in the kidney and lower urinary tract Pediatr Nephrol 2016;31(3):359-371

von Hahn T, Ciesek S. Cyclophilin polymorphism and virus infection Curr Opin Virol 2015;14:47-49

### Dissertationen

Preuße, Kristina Annemarie Charlotte (Dr. rer. nat.): Functional divergence of the Notch ligands DLL1 and DLL4 caused by different cis-inhibitory potentials.

Weiss, Anna-Carina (Dr. rer. nat.): Molecular control of ureter development in the mouse.

### Masterarbeiten

Feraric, Sarah (M.Sc.): Analyse der molekularen und zellulären Funktion des Wnt-Signalwegs in der Entwicklung des Ureters in der Maus.

Kaiser, Marina (M.Sc.): Funktionelle Analyse der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Morphogenese des Innenohrs der Maus.

Przykopanski, Adina (MSc Biochemie): Charakterisierung von M33, einem potentiellen Effektor des Transkriptionsfaktors FOXJ1.

## 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 hämatopoetischen Stammzelltransplantationen sowie Zell-, Gewebe- und Organtransplantationen. Es bestehen die Forschungsschwerpunkte adoptive Immuntherapie, regenerative Zelltherapie, molekulare Immungenetik, chronische Transplantatabstoßung und Zytaphereseverfahren.

Der Schwerpunkt adoptive Immuntherapie befasst sich mit der vor allem bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen bedeutsamen Therapieoption mit Antigen-spezifischen T-Zellen gegen Virus- und Tumorantigene. Hierzu werden zum einen mit genomischen und proteomischen Techniken MHC-präsentierte Peptidkandidaten als Targets für Peptid-selektive T-Zellen ermittelt und zum anderen Verfahren für die ex vivo Identifizierung, Selektion und Expansion der Effektor-T-Zellen entwickelt. Dabei spielen Untersuchungen zur Beeinflussung von Crosspräsentationen zwischen den Pathways der MHC Klasse I und II Moleküle eine zentrale Rolle. Zur Translation in die klinische Anwendung wurde für mehrere Peptide die Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen unter GMP-Bedingungen umgesetzt, so dass eine Herstellungserlaubnis nach Arzneimittelgesetz erteilt werden konnte, die die Initiierung klinischer Studien ermöglicht.

Der Schwerpunkt regenerative Zelltherapie befasst sich mit Strategien zur Toleranzinduktion für ein verbessertes Engraftment von zellulären Therapeutika, Geweben und Organen im Rahmen allogener regenerativer Therapiekonzepte und Transplantationen. Durch gentechnische Modifikationen in Stammzellen und primären Zellen wird zur Erzielung einer immunologischen Unsichtbarkeit 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 an pluripotenten Stammzellen konzentrieren sich derzeit auf daraus differenzierte universell einsetzbare Endothelzellen für die Entwicklung bioartifizielle Organe sowie hämatopoetische Zellen für diagnostische und therapeutische Zwecke. Zudem werden Bioreaktoren für die Massenproduktion von in vitro generierten Zellprodukten entwickelt. Eine Anwendung ist die Herstellung Antigen-freier Thrombozyten zur universellen klinischen Anwendung. Auch in allogenen Geweben und Organen soll mit den gentechnischen Modifikationen eine immunologische Unsichtbarkeit erreicht werden. Dazu werden zum einen komplette Corneas verwendet, die derzeit in einem Mausmodell dahingehend untersucht werden, inwieweit diese modifizierten Corneas immunologisch inert sind und einer verminderten Abstoßung unterliegen. Zum anderen wird die Technologie zur Herstellung unsichtbarer Organe in einem Organ Care System verwendet und im Kleintiertransplantationsmodell für Herzen und Nieren sowie im Schweinetransplantationsmodell für Lungen untersucht.

Der Schwerpunkt molekulare Immungenetik befasst sich mit der Strukturanalyse humaner MHC Moleküle durch massenspektrometrische Peptidanalytik und röntgenkristallographische Proteinanalytik zur Prädiktion von Funktionsunterschieden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen, die in bioinformatische Tools einfließen, können dazu beitragen, einzelnen Aminosäurepositionen individuelle Gewichtungen hinsichtlich ihres Einflusses auf das Peptidselektionsverhalten zuzuordnen zu können, so dass ein Ranking für HLA-Mismatche entstehen kann, auf dessen Basis Spender mit dem geringsten GvHD Risiko identifiziert werden können. Die Arbeitsgruppe arbeitet eng mit dem Schwerpunkt

Strukturbiologie zusammen, in dem neben röntgenkristallographischen Untersuchung von Proteinkristallen immunologischer Schlüsselproteine insbesondere Proteine für die Kontrolle von Proliferation und Seneszenz identifiziert sowie deren Interaktionen untereinander und mit definierten Substanzen charakterisiert werden.

Der Schwerpunkt chronische Transplantatabstoßung befasst sich mit einer Verbesserung der Detektion von Antikörpern bei allogener Organtransplantation unter Verwendung rekombinanter Designer-Proteine sowie mit einer Verbesserung der funktionellen Charakterisierung dieser Antikörper. Zudem werden Untersuchungen von non-HLA Antikörpern durchgeführt, die auch die transplantationsbiologische Relevanz von Antikörpern gegen MHC class I-related chain (MIC)-A und MIC-B einschließt. Ein Focus dieser Untersuchungen beschäftigt sich mit der Rolle von HLA-Antikörpern bei der Pathogenese der chronisch humoralen Abstoßung nach Nieren-, Herz- und Lungentransplantation.

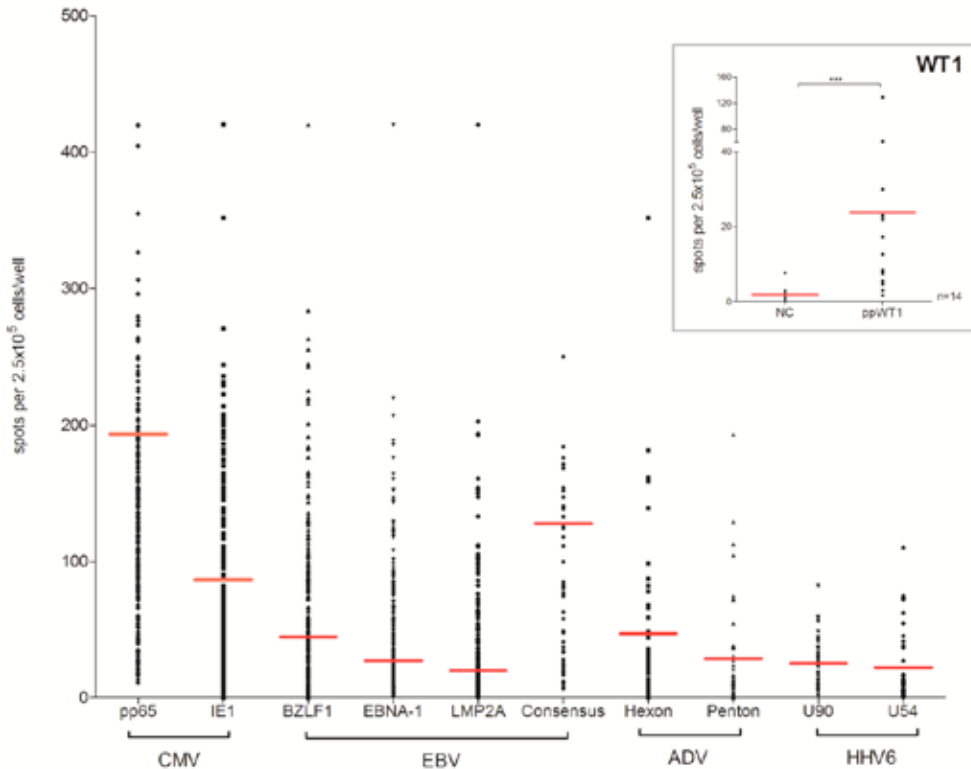
Der Schwerpunkt Zytaphereseverfahren befasst sich mit verschiedenen Methoden, die bei der Bereitstellung definierter Zellpopulationen wie Blutstammzellen, Granulozyten, Lymphozytensubpopulationen, Monozyten und Thrombozyten zum Einsatz kommen. Im Rahmen klinischer Studien wird hierbei untersucht, inwieweit der Zellertrag dieser Verfahren gesteigert werden kann und gleichzeitig Belastungen und Risiken für gesunde Blutspender vermindert werden können. Eine Optimierung dieser Verfahren spielt auch eine bedeutsame Rolle für die Herstellung Antigen-spezifischer T-Zellen innerhalb des immuntherapeutischen Forschungsschwerpunkts.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **AlloCELL: Wie Virusinfektionen nach Transplantation durch innovative zelluläre Therapien behandelt werden können**

Infektionen oder Reaktivierungen durch persistierende Viren wie z.B. dem humanen Cytomegalievirus (CMV) und dem Epstein-Barr-Virus (EBV) oder durch lytische Viren, wie z.B. Adenoviren (ADV), nach Organ- oder Stammzelltransplantationen sind trotz moderner Virostatika mit schweren klinischen Verläufen und hoher Mortalität verbunden. Der adoptive Transfer mit Antigen- bzw. Virus-spezifischen T-Lymphozyten von seropositiven Spendern in diesen Patienten rekonstituiert die spezifische Immunität und bereits die Gabe einer geringen Zahl dieser T-Zellen kann zu einer deutlichen klinischen Besserung führen. Mit einem T-Zelltransfer ist allerdings ein hohes Risiko für die Entwicklung einer schwerwiegenden Graft-versus-Host Reaktion (GvHD) verbunden. Eine hohe Reinheit Antigen-selektiver T-Zellen ist damit essentielle Voraussetzung, um den Anteil GvHD-auslösender T-Zellen zu minimieren. In einem mehrstufigen Projekt wurden zunächst umfassende Untersuchungen zur Peptid-selektiven T-Zellstimulation durchgeführt, um geeignete virale Epitope zu identifizieren und eine präzise T-Zellrezeptor- und Patienten-/Spendercharakterisierung zu erreichen.

Im Rahmen der Spendercharakterisierung wurde das weltweit erste Register mit gesunden Spendern für Virus-spezifische T-Zellen etabliert ([www.alloCELL.org](http://www.alloCELL.org)). Die Initiative geht auf eine erfolgreiche Kooperation von Frau Prof. Britta Eiz-Vesper und Frau Prof. Britta Maecker-Kolhoff (Klinik für pädiatrische Hämatologie und Onkologie) zurück. In einem von der Deutschen Kinderkrebsstiftung geförderten Projekt wurden über drei Jahre die T-Zellantworten bei Kindern mit Adenovirus-, EBV- oder CMV-Infektion nach Stammzelltransplantation untersucht. Ließ sich keine Antwort feststellen, nahm die Suche nach einem geeigneten T-Zellspender häufig (zu) viel Zeit in Anspruch: der Stammzellspender wurde kontaktiert und musste untersucht werden. Alternativ kommen nahe Verwandte in Frage, die in einem Teil der Gewebemerkmale (HLA-Merkmale) übereinstimmen, oder eben unverwandte Spender mit einer teilweise passenden HLA-Übereinstimmung, sogenannte Third-Party-Spender. Das Register basiert auf dem HLA-Profil der Spender sowie der infektionsserologischen und ELISpot-basierten Charakterisierung der Frequenzen Virus-spezifischer Memory T-Zellen. Das Register umfasst derzeit fast 1600 gut charakterisierte Spender [Abbildung 1].



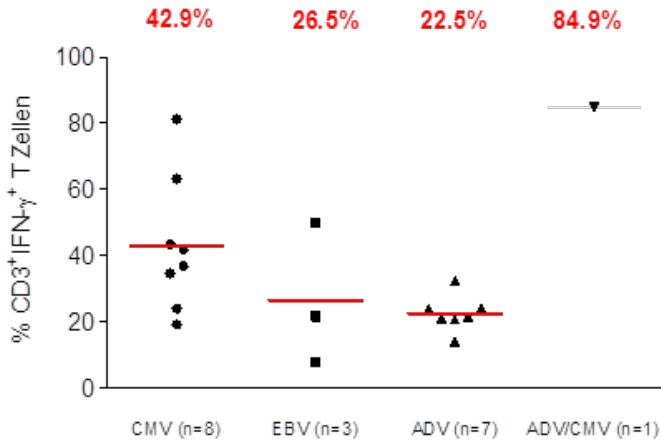
**Abb. 1:** Frequenz virusspezifischer T-Zellen in gesunden Spendern (n = 545) nach kurzer Stimulation mit überlappenden Peptidpools gegen CMV, EBV, ADV, humanes Herpesvirus 6 (HHV6) und Wilms-Tumor Protein 1(WT1)

AlloCell wird durch kontinuierliche Spenderrekrutierung im Institut für Transfusionsmedizin (PD Dr. Hans-Gert Heuft, Dr. Lilia Goudeva) laufend erweitert und auf zusätzliche Viren ausgedehnt. So ist eine schnelle Identifizierung eines geeigneten Spenders für einen individuellen Patienten möglich geworden. Das Register wird seit Inbetriebnahme von Transplantationszentren in Deutschland und Europa intensiv als Third-Party-Registry für personalisierte Therapiemaßnahmen genutzt. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn der für eine allogene Stammzelltransplantation ausgewählte Spender als T-Zellspender ungeeignet oder nicht verfügbar ist, oder wenn es sich um eine Organtransplantation mit einem postmortalen Spender handelt.

Zur Translation des im Labormaßstab etablierten Verfahrens zur Aufreinigung der T-Zellen in die klinische Anwendung wurde in Kooperation mit dem Zentrum für Zelltherapien der MHH (CTC, Prof. Dr. Ulrike Köhl) und mit der Förderung durch das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx) die Herstellung Virus-spezifischer T-Zellen aus Lymphozytapheresen durch Peptid-selektive Stimulation mit synthetischen Viruspeptiden und nachfolgender magnetischer Isolation unter Verwendung des Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) Cytokine Capture Systems (CCS) und eines CliniMACS Gerätes etabliert. Aufgrund der mit der Stimulation der T-Zellen verbundenen substanzialen Veränderung der Zellen unterliegt dieses biologische Arzneimittel der Verordnung EG 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien, die einen Rechtsrahmen für Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte (= Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) festlegt. ATMPs sind mit besonderen zulassungsrechtlichen Anforderungen verbunden, die seit 2009 dem europaweit zentralisierten Zulassungsverfahren



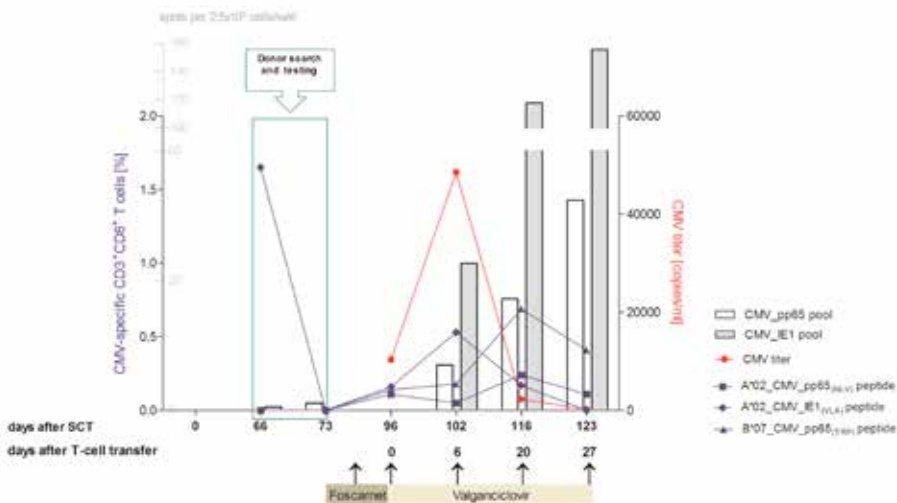
durch die European Medicinal Agency (EMA) unterliegen. Das Verfahren wurde in einem aufwändigen Prozess mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und dem staatlichen Gewerbeaufsichtsamt Niedersachsen zur Erlangung der Herstellerlaubnis abgestimmt. Die Reinheit der Präparate variiert derzeit zwischen 14 - 85% CD3+IFN- $\gamma$  - positiver T-Zellen.



**Abb. 2:** Frequenz virusspezifischer T-Zellen in T-Zellpräparaten zur klinischen Anwendung.

Die Herstellerlaubnis für antivirale T-Zellen unter Verwendung des Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) Cytokine Capture Systems (CCS) wurde erstmalig 2014 für CMV-spezifische T-Zellen erteilt und ist seitdem ständig weiterentwickelt worden. Seit Herbst 2015 besitzt das Institut für Transfusionsmedizin eine umfassende Herstellerlaubnis sowohl für mono- als auch für multi-viruspezifische T-Zellpräparate.

Bislang wurden 19 T-Zellpräparate (CMV,- ADV, EBV, und CMV/ADV-spezifisch) von Familien- und alloCELL-Spendern hergestellt, von denen 11 Präparate im Haus und extern angewendet wurden. In allen Patienten wurde vor und nach T-Zellgabe die Frequenz der virusspezifischen T-Zellen untersucht.



**Abb. 3:** Bestimmung der Frequenz CMV-spezifischer T-zellen vor und nach allogener T-Zelltherapie mittels IFN- $\gamma$  ELISpot Assay und Multimer-Färbung.

Somit besteht jetzt eine neue Möglichkeit, bislang therapierefraktäre Infektionserkrankungen nach Organ- oder Stammzelltransplantation mit einer neuartigen und nebenwirkungsarmen Zelltherapie zu behandeln. Sie verbindet die MHH-Therapieschwerpunkte Regeneration & Transplantation mit Immunität & Infektion und stärkt die MHH als Supramaximalversorger in der Krankenversorgung. In einer Kooperation von drei verschiedenen Abteilungen der MHH und unter Beteiligung verschiedenster Berufsgruppen ist es gelungen, eine neuartige Zelltherapie für bestimmte schwerstkranke Patienten zu etablieren. Diese Entwicklungen sind der erste Schritt für weitere neuartige Zelltherapien für andere Infektionserkrankungen und spezielle Tumorerkrankungen. Im Rahmen des Projekts ist das weltweit erste Spenderregister für Virus-spezifische T-Zellen etabliert worden (derzeit für ADV, BKV, CMV, EBV und HHV 6), das kontinuierlich für weitere Antigene ausgebaut wird. Dementsprechend wird in modularer Weise auch die behördliche Herstellungserlaubnis kontinuierlich erweitert werden.

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF IFB-Tx

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Identification of adenoviral-specific T cell epitopes and generation of adenovirus-specific T cells for adoptive immunotherapy**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff, Britta (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)

### **Monitoring virus-spezifischer T-Zellen bei Kindern nach Stammzelltransplantation zur Therapiesteuerung bei Virusinfektionen**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Maecker-Kolhoff, Britta (Prof. Dr. med.); Förderung: Elternverein für krebskranke Kinder Hannover e.V.

### **Effects of G-CSF mobilization on antiviral T-cell characteristics: New aspects of adoptive immunotherapy**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: Deutsche Jose Carreras Leukämie Stiftung

### **Examination of monoclonal antibody MARB8 to control Epstein-Barr Virus- associated tumors**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Britta Maecker-Kolhoff (Prof. Dr. med.); Förderung: Stiftung Immuntherapie

### **Identifizierung von HLA-A\*03:01-präsentierten Epitopen des Epstein-Barr-Virus (EBV) zur Erkennung durch MARB8**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

### **Dynamics of antigen presentation during infection with human adenovirus (ADV): Evaluation of ADV-specific T-cell responses to newly identified target antigens**

■ Projektleitung: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF (IFB-Tx)

### **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)

### 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)

### Genetische Modifikation und Langzeitlagerung von mesenchymalen Stammzellen aus Knochenmark und Plazenta für klinische Anwendungen

■ Projektleitung: Müller, Thomas (PD Dr. rer. nat.); Förderung: BMBF

### Heme oxygenase-1 as a therapeutic target in anti-HLA antibody-triggered transplant vasculopathy

■ Projektleitung: Immenschuh, Stephan (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG (Einzelförderung)

### 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)

### Originalpublikationen

Badrinath S, Kunze-Schumacher H, Blasczyk R, Huyton T, Bade-Doeding C. A Micropolymorphism Altering the Residue Triad 97/114/156 Determines the Relative Levels of Tapasin Independence and Distinct Peptide Profiles for HLA-A(\*)24 Allotypes. *J Immunol Res* 2015;2015:298145

Bhushan S, Tchatalbachev S, Lu Y, Frohlich S, Fijak M, Vijayan V, Chakraborty T, Meinhardt A. Differential activation of inflammatory pathways in testicular macrophages provides a rationale for their subdued inflammatory capacity. *J Immunol* 2015;194(11):5455-5464

Bunse CE, Fortmeier V, Tischer S, Zilian E, Figueiredo C, Witte T, Blasczyk R, Immenschuh S, Eiz-Vesper B. Modulation of heme oxygenase-1 by metalloporphyrins increases anti-viral T cell responses. *Clin Exp Immunol* 2015;179(2):265-276

Celik AA, Kraemer T, Huyton T, Blasczyk R, Bade-Döding C. The diversity of the HLA-E-restricted peptide repertoire explains the

immunological impact of the Arg107Gly mismatch. *Immunogenetics* 2016;68(1):29-41

Daenthanasanmak A, Salguero G, Sundarasetty BS, Waskow C, Cosgun KN, Guzman CA, Riese P, Gerasch L, Schneider A, Ingendoh A, Messerle M, Gabaev I, Woelk B, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, von Kaisenberg C, Ganser A, Stripecke R. Engineered dendritic cells from cord blood and adult blood accelerate effector T cell immune reconstitution against HCMV. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015;1:14060

Dorresteijn MJ, Paine A, Zilian E, Fenten MG, Frenzel E, Janciauskienė 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

- Freimüller C, Stemberger J, Artwohl M, Germeroth L, Witt V, Fischer G, Tischer S, Eiz-Vesper B, Knippertz I, Dörrie J, Schaft N, Lion T, Fritsch G, Geyeregger R. Selection of adenovirus-specific and Epstein-Barr virus-specific T cells with major histocompatibility class I streptamers under Good Manufacturing Practice (GMP)-compliant conditions. *Cytotherapy* 2015;17(7):989-1007
- Frenzel E, Wrenger S, Brügger B, Salipalli S, Immenschuh S, Aggarwal N, Lichtinghagen R, Mahadeva R, Marcondes AM, Dinarello CA, Welte T, Janciauskiene S. alpha1-Antitrypsin Combines with Plasma Fatty Acids and Induces Angiopoietin-like Protein 4 Expression. *J Immunol* 2015;195(8):3605-3616
- Gras C, Ratuszny D, Hadamitzky C, Zhang H, Blasczyk R, Figueiredo C. miR-145 Contributes to Hypertrophic Scarring of the Skin by Inducing Myofibroblast Activity. *Mol Med* 2015;21:296-304
- Gryshkov O, Hofmann N, Lauterboeck L, Mueller T, Pogozhykh D, Glasmacher B. Multipotent stromal cells derived from common marmoset *Callithrix jacchus* within alginate 3D environment: Effect of cryopreservation procedures. *Cryobiology* 2015;71(1):103-111
- Ius F, Sommer W, Kieneke D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Erdfelder C, Verboom M, Kielstein J, Tecklenburg A, Greer M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. IgM-Enriched Human Intravenous Immunoglobulin-Based Treatment of Patients With Early Donor Specific Anti-HLA Antibodies After Lung Transplantation. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001027
- Ius F, Sommer W, Kieneke D, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Greer M, Hallensleben M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Haverich A, Warnecke G. Human Intravenous Immunoglobulins With Rituximab vs. Therapeutic Plasma Exchange With Rituximab for Pre-Emptive Treatment of Early Donors Specific Antibodies After Lung Transplantation: Preliminary Result. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(4, Supplement):S121
- Junge N, Tiedau M, Verboom M, Hallensleben M, Blasczyk R, Schlue J, Goldschmidt I, Pfister ED, Baumann U. Human leucocyte antigens and pediatric autoimmune liver disease: diagnosis and prognosis. *Eur J Pediatr* 2015;DOI: 10.1007/s00431-015-2662-x
- Kirstein MM, Metzler F, Geiger E, Heinrich E, Hallensleben M, Manns MP, Vogel A. Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2015;62(5):1524-1535
- Kraemer T, Celik AA, Huyton T, Kunze-Schumacher H, Blasczyk R, Bade-Döding C. HLA-E: Presentation of a Broader Peptide Repertoire Impacts the Cellular Immune Response-Implications on HSCT Outcome. *Stem Cells Int* 2015;2015:346714
- Lachmann N, Ackermann M, Frenzel E, Liebhaber S, Brenning S, Happel C, Hoffmann D, Klimenkova O, Lüttge D, Buchegger T, Kühnel MP, Schambach A, Janciauskiene S, Figueiredo C, Hansen G, Skokowa J, Moritz T. Large-scale hematopoietic differentiation of human induced pluripotent stem cells provides granulocytes or macrophages for cell replacement therapies. *Stem Cell Reports* 2015;4(2):282-296
- Lauterboeck L, Hofmann N, Mueller T, Glasmacher B. Active control of the nucleation temperature enhances freezing survival of multipotent mesenchymal stromal cells. *Cryobiology* 2015;71(3):384-390
- Nabokow A, Dobronravov VA, Khrabrova M, Gröne HJ, Gröne E, Hallensleben M, Kieneke D, Weithofer P, Smirnov AV, Kliem V. Long-term kidney allograft survival in patients with transplant glomerulitis. *Transplantation* 2015;99(2):331-339
- Oruçaj G, Karnati S, Vijayan V, Kotarkonda LK, Boateng E, Zhang W, Ruppert C, Gunther A, Shi W, Baumgart-Vogt E. Compromised peroxisomes in idiopathic pulmonary fibrosis, a vicious cycle inducing a higher fibrotic response via TGF-beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(16):E2048-57
- Pogozhykh D, Prokopyuk V, Pogozhykh O, Mueller T, Prokopyuk O. Influence of Factors of Cryopreservation and Hypothermic Storage on Survival and Functional Parameters of Multipotent Stromal Cells of Placental Origin. *PLoS One* 2015;10(10):e0139834
- Pogozhykh O, Pogozhykh D, Neehus AL, Hoffmann A, Blasczyk R, Müller T. Molecular and cellular characteristics of human and non-human primate multipotent stromal cells from the amnion and bone marrow during long term culture. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:150
- Ratuszny D, Gras C, Bajor A, Börger AK, Pielen A, Börgel M, Framme C, Blasczyk R, Figueiredo C. miR-145 is a promising therapeutic target to prevent cornea scarring. *Hum Gene Ther* 2015;26(10):698-707
- Rother S, Hundrieser J, Pokoyski C, Kollrich S, Borns K, Blasczyk R, Poehner D, Klemmner J, Schwitzer R. The c.503T>C Polymorphism in the Human KLRB1 Gene Alters Ligand Binding and Inhibitory Potential of CD161 Molecules. *PLoS One* 2015;10(8):e0135682
- Skaik Y. Laboratory medicine: let's say it is the mirror of science (and medicine). *Clin Chem Lab Med* 2015;53(11):e283-e284
- Skaik Y. The panacea statistical toolbox of a biomedical peer reviewer. *Pak J Med Sci* 2015;31(4):999-1001
- Skaik Y. The panacea toolbox of a PhD biomedical student. *Pak J Med Sci* 2014;30(6):1420-1421
- Sundarasetty BS, Chan L, Darling D, Giunti G, Farzaneh F, Schenck F, Naundorf S, Kuehlcke K, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Hoon DS, Gerasch L, Figueiredo C, Koehl U, Blasczyk R, Gutzmer R, Striepecke R. Lentivirus-induced 'Smart' dendritic cells: Pharmacodynamics and GMP-compliant production for immunotherapy against TRP2-positive melanoma. *Gene Ther* 2015;22(9):707-720
- Sundarasetty BS, Kloess S, Oberschmidt O, Naundorf S, Kuehlcke K, Daenthannanmak A, Gerasch L, Figueiredo C, Blasczyk R, Ruggiero E, Fronza R, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Ganser A, Koehl U, Striepecke R. Generation of lentivirus-induced dendritic cells under GMP-compliant conditions for adaptive immune reconstitution against cytomegalovirus after stem cell transplantation. *J Transl Med* 2015;13:240

Zhang H, Goudeva L, Immenschuh S, Schambach A, Skokowa J, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Figueiredo C. miR-155 is associated with the leukemogenic potential of the class IV granulocyte colony-stimulating factor receptor in CD34(+) progenitor cells. *Mol Med* 2015;20:736-746

Zilian E, Saragih H, Vijayan V, Hiller O, Figueiredo C, Aljabri A, Blasczyk R, Theilmeier G, Becker JU, Larmann J, Immenschuh S. Heme Oxygenase-1 Inhibits HLA Class I Antibody-Dependent Endothelial Cell Activation. *PLoS One* 2015;10(12):e0145306

### Übersichtsarbeiten

Figueiredo C, Blasczyk R. A future with less HLA: potential clinical applications of HLA-universal cells. *Tissue Antigens* 2015;85(6):443-449

Heuft HG, Pruss A. Autoimmune Hemolytic Anemia - Fascinating from a Laboratory as well as from a Clinical Point of View. *Transfus Med Hemother* 2015;42(5):276-277

Maecker-Kolhoff B, Eiz-Vesper B. Broad spectrum antiviral T cells for viral complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Transl Med* 2015;3(Suppl 1):S4

Süsal C, Seidl C, Schönemann C, Heinemann FM, Kauke T, Gombos P, Kelsch R, Arns W, Bauerfeind U, Hallensleben M, Hauser IA, Einecke G, Blasczyk R. Determination of unacceptable HLA antigen mismatches in kidney transplant recipients: recommendations of the German Society for Immunogenetics. *Tissue Antigens* 2015;86(5):317-323

### Abstracts

2015 wurden 32 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Badrinath, Soumya (PhD): MRes Tissue Engineering and Regenerative Medicine The molecular and functional basis for peptide selection and presentation by distinct HLA class I allotypes.

Bunse, Carola E. (Dr. rer. nat. M.Sc. Biochemistry): Effects of G-CSF administration on phenotypic and functional properties of antiviral T cells new aspects for adoptive immunotherapy.

Manandhar, Trishna (Dr. rer. nat.): The molecular basis of micro-polymorphism at residue 156 and its functional role in peptide selection by HLA-B\*35 allotypes.

Yuzefovych, Yuliia (PhD): Mutations in ANP32A and ANP32C influence on function and potential implication in cancer.

Zhang, Haijiao (Dr. med.): Characterization of the leukemogenic potential of class IV G-CSF receptor in CD34+ hematopoietic progenitor cells.

### Master

Celik, Alexander (M.Sc.): Analysis of HLA-E\*01:03 restricted immune effector cells Masterarbeit 93 S.

### 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.

Pogozhykh, Denys (Dr. rer. nat.): Stipendiat des BMBF.

Pogozhykh, Olena (Dr. rer. nat.): Stipendiatin des BMBF.

### Wissenschaftspreise

Bunse, Carola: Travel Grant for Early Career Scientists der European Federation of Immunological Societies (EFIS) für den 4. European Congress of Immunology (ECI), Wien (Österreich).

Celik, Alexander: Travel Award für die 39. Asia-Pacific Histocompatibility and Immunogenetics Association (APHIA) Conference, Bangkok (Thailand).

Figueiredo, Constanca: Zwei Best Abstract Awards der European Federation for Immunogenetics (EFI), Geneva (Switzerland).

Figueiredo, Constanca: Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), Basel (Schweiz).

Kunze-Schumacher, Heike: Best Abstract Award der European Federation for Immunogenetics (EFI), Geneva (Switzerland).

Tischer, Sabine: Travel Award der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI) für das 23. Jahrestreffen der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), Lübeck.

Tischer, Sabine: Best Abstract Award der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI) 2015, Lübeck.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.): 1. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI), 2. Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Immunogenetik (DGI), 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.

Heuft, Hans-Gert (PD Dr. med.): ist Associate Editor der Zeitschrift *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 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. rer. nat.): ist als Gutachter für zahlreiche wissenschaftliche Fachzeitschriften tätig.

### **Patente**

Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.), Gras, Christine (Dr. rer. nat.): EP 2 388 339 Method for determination of and medicament for influencing the activity of the immune System.

## Institut für Versuchstierkunde

### ■ Direktor: Prof. Dr. André Bleich

Tel.: 0511/532-6568 • E-Mail: bleich.andre@mh-hannover.de • 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 Stämmen, überwiegend mit identischer (schwarzer) Fellfarbe, kann leicht zu unbewussten genetischen Kontaminationen durch Fehlverpaarungen führen. Hier ist sowohl bei der Eingangsuntersuchung möglichst eine Überprüfung der Authentizität als auch nachfolgend eine permanente genetische Überwachung erforderlich. Dazu sind praktikable und ökonomisch tragbare Lösungen zu erarbeiten und bereitzustellen. Wir bieten die Untersuchung von SNPs und STRs sowie bei Bedarf weitere geeignete Kontrollverfahren zur Genotypisierung bzw. zur Authentizitätskontrolle an.

Die Erkennung, Vermeidung, und/oder Behandlung von Schmerzzuständen bei den Versuchstieren ist eine unverzichtbare und eine durch die Tierschutzgesetzgebung geforderte Aufgabe. Die Abteilung Versuchstierkunde schenkt diesem Aspekt besondere Beachtung, berät und unterstützt im Sinne des Refinements durch optimale Narkose- und Analgesieverfahren.

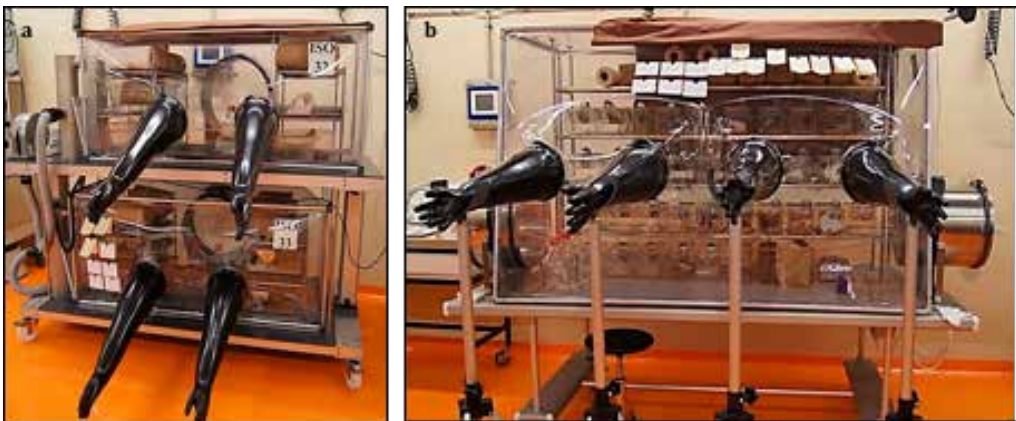
Ein weiterer Aufgabenschwerpunkt wird in der Identifizierung, Entwicklung und Beschreibung neuer Tiermodelle gesehen, die pathophysiologische Prozesse bei Menschen analog oder homolog abbilden. Diese Modelle sollen zur Aufklärung der fundamentalen Ursachen dieser Funktionsstörungen bzw. Erkrankungen beitragen. Ihre funktionelle und genetische Charakterisierung steht dabei im Mittelpunkt. Viele dieser Tiermodelle beruhen auf spontanen oder induzierten Veränderungen im Genom der jeweiligen Spezies, bzw. in der Interaktion von mutierten Allelen mit dem Restgenom und/oder Umweltfaktoren, wodurch ggf. besondere Haltungsmethoden (axenisch, gnotoxenisch) erforderlich werden und bereitgestellt werden können.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Eine Gnotobiologie-Einheit im SPP 1656 (A gnotobiology unit within the SPP 1656)

Das Interesse an Arbeit mit keimfreien (KF) Tiermodellen hat in den letzten 10 Jahren vor allem im Hinblick auf Mikrobiom-Studien erheblich zugenommen. Viele chronische Krankheitszustände wie beispielsweise Typ I Diabetes, das metabolische Syndrom, autoimmune Arthritis und chronisch entzündliche Darmerkrankungen werden in Zusammenhang mit Veränderungen der intestinalen Mikroflora gebracht. Gnotobiotische und axenische Tiermodelle eignen sich besonders gut zur Untersuchung solch komplexer Interaktionen zwischen Wirt und intestinalen Mikroorganismen. Eine gezielte Analyse dieser Interaktionen gibt Aufschluss über wichtige genetische-, mikrobiologische- und Umweltfaktoren, die in ihrer Gesamtheit entweder für den Erhalt eines physiologischen Gleichgewichtszustandes beitragen oder die Entwicklung von pathologischen Veränderungen herbeiführen. Dieses Wissen stellt einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung neuer Therapieansätze dar.

Das Institut für Versuchstierkunde und Zentrales Tierlaboratorium der Medizinischen Hochschule Hannover (Ztm) blickt auf eine lange Tradition bei der Arbeit mit gnotobiotischen Modellen zurück. Seit ihrer Gründung in der frühen 80er Jahren werden in der Gnotobiologie-Einheit des Instituts zahlreiche verschiedene KF Maus- und Rattenstämme gezüchtet und Experimentatoren bei der Arbeit mit keimfreien Tiermodellen unterstützt. Im Jahr 2013 wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft ein Schwerpunktprogramm unter dem Titel - "INTESTINAL MICROBIOTA - a Microbial Ecosystem at the Edge between Immune Homeostasis and Inflammation" (SPP1656) - ins Leben gerufen, welches dem Zweck dienen soll, die molekularen Mechanismen funktioneller Darm-Mikroflora-Interaktionen unter normalen-, infektiösen- und chronisch entzündlichen Bedingungen näher zu charakterisieren. Das Ztm dient seit Beginn Teil dieses Schwerpunktprogrammes als zentrale gnotobiotische Einheit für teilnehmende Wissenschaftler.



**Abb. 1:** Isolator „Typ Hannover“ zur Haltung keimfreier Tiere - a) kleiner flexibler Plastikisolator mit einer Kapazität von bis zu 8 Käfigen, b) großer Plastikisolator mit einer Kapazität von bis zu 50 Käfigen.

Die Anzahl betriebener Isolatoren und keimfrei gehaltener Stämme ist seit Gründung der gnotobiotischen Einheit stetig gestiegen und umfasst heute 34 Isolatoren (Abb. 1), die z.T. eine Kapazität von bis zu 50 Käfigen aufweisen, z.B. für die Zucht von C57BL/6J Mäusen. Die Ziele der gnotobiotischen Einheit umfassen sowohl die Schaffung technischer Voraussetzungen als auch die Bereitstellung von „Know-How“ für teilnehmende Forschergruppen, die mit keimfreien Tieren arbeiten wollen. Des Weiteren bietet sie im Rahmen einer Kooperation Hilfe bei der Durchführung gnotobiotischer Experimente und der Generierung und Haltung keimfreier- und gnotobiotischer Tiermodelle.





**Abb. 2:** Erzeugung keimfreier Mäuse durch die "Kaiserschnitt-Methode" (Hysterektomie) - a, b) terminierte Verpaarung; c, d) Hysterektomie des zu sanierenden Stammes; e) steriler Transfer in den Isolator; f) Brutpflege durch die keimfreie Amme

In unserer Einrichtung wird die keimfreie Sanierung eines Stammes hauptsächlich mithilfe der "Kaiserschnitt-Methode" (Hysterektomie) (Abb. 2) durchgeführt. Zusätzlich existiert noch die Methode des „sterilen Embryotransfers“.

Zur Zeit werden in mehr als 80% der verfügbaren Isolatoren Mäuse gehalten. Zu den hier gehaltenen Stämmen gehören sowohl Wildtypstämme (wie z.B. C57BL6/J, C57BL6/N, NMRI, BALB/cJ, C3H/HeJ) wie auch gentechnisch veränderte Linien. Zusätzlich existieren zwei keimfreie Rattenstämme. Weiterhin beinhaltet unsere Einheit Isolatoren zu Lehr- und Forschungszwecken sowie Isolatoren zur Haltung von Mausstämmen, die eine definierte Bakterienflora aufweisen („Altered Schaedler Flora“ und „Segmented Filamentous Bacteria“). Im Rahmen von Kooperationsprojekten wurden im letzten Jahr insgesamt sieben verschiedene Mausstämme erfolgreich keimfrei saniert und als Zucht etabliert, verschiedene keimfreie Mausmodelle charakterisiert sowie fäkale Transplantationsexperimente, Infektionsversuche und Kolonisierungsstudien mit definierten Bakterienspezies durchgeführt. Für die Durchführung kurzzeitiger gnotobiotischer Experimente sind speziell in Hannover entwickelte „Gnotocages“ im Gebrauch (Abb. 3). Diese können außerdem für den Transport keimfreier Tiere verwendet werden.



**Abb. 3:** Hannover "Gnotocage" - der Käfigdeckel beinhaltet HEPA-Filterwatte und kann für den Transport keimfreier Tiere oder kurzzeitige gnotobiotische Experimente verwendet werden.

Zusammenfassend konnte die gnotobiotische Einheit des Ztm in den letzten Jahren durch ihre Expertise und bewährte Technik in der Isolatorhaltung deutschland- als auch weltweite Kooperationen aufbauen und intensivieren.

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Kooperationspartner: Haller, Dirk (Prof. Dr.), Universität München, Autenrieth, Ingo (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Tübingen; Förderung: DFG Schwerpunktprogramm 1656

## **Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)**

### **Entwicklung eines automatisierten Verhaltenstestsystems zur Analyse von Belastung in Labormäusen**

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM); Kooperationspartner: Preclinics GmbH, PhenoSys GmbH; Förderung: ZIM

### **Charakterisierung eines neuen immundefizienten Rattenmodells, der LEW-Rag1em1/Ztm Ratte.**

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM); Förderung: Rebirth 2

### **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: Rebirth 2

### **Experimentelle Pathologie**

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM), Glage, Silke (Dr. med. vet., DipECLAM); Förderung: Rebirth 2

### **Der Einfluss von Lymphknoten spezifischen Stromazellen auf die Funktion der darm-drainierenden Lymphknoten unter fettreicher Ernährung**

■ Projektleitung: Büttner, Manuela (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, BO 1866/3-1

### **In vivo studies of biodegradable magnesium based implant materials (MetBioMat)**

■ Projektleitung: Meier, Martin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Witte, F. (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: Meier, Martin (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: REBIRTH; Förderung: Rebirth2

### **Charakterisierung des Hauptsuszeptibilitätslocus Cdc5l für chronisch entzündliche Darmerkrankungen**

■ Projektleitung: Bleich, André (Prof., PhD, DipECLAM)

### **Einfluss der Superovulation auf die Embryonalentwicklung und den Erfolg der Kryokonservierung**

■ Projektleitung: Dorsch, Martina (PD Dr. rer. nat.)

### **Quantifizierung der Narkosetiefe mittels computergestützter EEG-Analyse**

■ Projektleitung: Otto, Klaus (Prof. Dr. med. vet., DACVAA, Dip. ECVAA, Dip. ECLAM)

### **Funktionelle und genetische Charakterisierung der LEW.1AR1-iddm Ratte - Ein Tiermodell für den T1D**

■ Projektleitung: Wedekind, Dirk (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Jörns, Anne (Prof. Dr. med)

### **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, Wedekind D, Jörens A, Tsiavalariis G, Cuppen E, Hedrich HJ, Lenzen S. A novel Dock8 gene mutation confers diabetogenic susceptibility in the LEW.1AR1/Ztm-iddm rat, an animal model of human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015;58(12):2800-2809
- Bleich A, Fox JG. The Mammalian Microbiome and Its Importance in Laboratory Animal Research. *ILAR J* 2015;56(2):153-158
- Duda F, Bradel S, Bleich A, Abendroth P, Heemeier T, Ehlert N, Behrens P, Esser KH, Lenarz T, Brandes G, Prenzl NK. Biocompatibility of silver containing silica films on Bioverit(R) II middle ear prostheses in rabbits. *J Biomater Appl* 2015;30(1):17-29
- Dutow P, Wask L, Bothe M, Fehlhaber B, Laudeley R, Rheinheimer C, Yang Z, Zhong G, Glage S, Klos A. An optimized, fast-to-perform mouse lung infection model with the human pathogen *Chlamydia trachomatis* for in vivo screening of antibiotics, vaccine candidates and modified host-pathogen interactions. *Pathog Dis* 2015;DOI: 10.1093/femspd/ftv120
- Garrels W, Mukherjee A, Holler S, Cleve N, Talluri TR, Barg-Kues B, Diederich M, Köhler P, Petersen B, Lucas-Hahn A, Niemann H, Izsak Z, Ivics Z, Kues WA. Identification and re-addressing of a transcriptionally permissive locus in the porcine genome. *Transgenic Res* 2016;25(1):63-70
- Garrels W, Talluri TR, Ziegler M, Most I, Forcato DO, Schmeer M, Schleef M, Ivics Z, Kues WA. Cytoplasmic injection of murine zygotes with Sleeping Beauty transposon plasmids and minicircles results in the efficient generation of germline transgenic mice. *Biotechnol J* 2016;11(1):178-184
- Häger C, Glage S, Held N, Bleich EM, Burghard A, Mähler M, Bleich A. Detection of antibodies against Theiler's murine encephalomyelitis virus GDVII strain in experimental guinea pigs. *Lab Anim* 2015;DOI: 10.1177/0023677215623148
- Häger C, Kubler LM, Biernot S, Dietrich J, Buchheister S, Buettner M, Bleich A. Time to Integrate to Nest Test Evaluation in a Mouse DSS-Colitis Model. *PLoS One* 2015;10(12):e0143824
- Hoseini SS, Hapke M, Herbst J, Wedekind D, Baumann R, Heinz N, Schiedmeier B, Vignali DA, van den Brink MR, Schambach A, Blazar BR, Sauer MG. Inducible T-cell receptor expression in precursor T cells for leukemia control. *Leukemia* 2015;29(7):1530-1542
- Janik K, Bode J, Dutow P, Laudeley R, Geffers R, Sommer K, Glage S, Klos A. Temperature and host cell-dependent changes in virulence of *Chlamydia pneumoniae* CWL029 in an optimized mouse infection model. *Pathog Dis* 2015;73(1):1-8
- Jörens A, Ertekin UG, Arndt T, Terbish T, Wedekind D, Lenzen S. TNF-alpha Antibody Therapy in Combination With the T-Cell-Specific Antibody Anti-TCR Reverses the Diabetic Metabolic State in the LEW.1AR1-iddm Rat. *Diabetes* 2015;64(8):2880-2891
- Lindner C, Thomsen I, Wahl B, Ugur M, Sethi MK, Friedrichsen M, Smoczek A, Ott S, Baumann U, Suerbaum S, Schreiber S, Bleich A, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Hazanov H, Mehr R, Boyesen P, Rosenstiel P, Pabst O. Diversification of memory B cells drives the continuous adaptation of secretory antibodies to gut microbiota. *Nat Immunol* 2015;16(8):880-888
- Milanez-Almeida P, Ulas T, Pasztoi M, Glage S, Schughart K, Lutz MB, Schultze JL, Huehn J. CD11b(+)Ly6C(++)Ly6G(-) Cells with Suppressive Activity Towards T Cells Accumulate in Lungs of Influenza A Virus-Infected Mice. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2015;5(4):246-255
- Otto KA. Differential effects of propofol and isoflurane on the relationship between EEG Narcotrend index and clinical stages of anaesthetic depth in sheep undergoing experimental cardiac surgery. *Vet J* 2016;208:87-89
- Out C, Patankar JV, Doktorova M, Boesjes M, Bos T, de Boer S, Havinga R, Wolters H, Boverhof R, van Dijk TH, Smoczek A, Bleich A, Sachdev V, Kratyk D, Kuipers F, Verkade HJ, Groen AK. Gut microbiota inhibit Asbt-dependent intestinal bile acid reabsorption via Gata4. *J Hepatol* 2015;63(3):697-704
- Petkov S, Glage S, Nowak-Imialek M, Niemann H. Long-Term Culture of Porcine iPSC-Like Cells Under Feeder-Free Conditions in the Presence of Histone Deacetylase Inhibitors. *Stem Cells Dev* 2016;25(5):386-394
- Pfefferkorn C, Kalfass C, Lienenklaus S, Spanier J, Kalinke U, Rieder M, Conzelmann KK, Michiels T, Staeheli P. Abortively infected astrocytes appear to represent the main source of interferon-beta in the virus-infected brain. *J Virol* 2015;90(4):2031-2038
- Rausch P, Steck N, Suwandi A, Seidel JA, Künzel S, Bhullar K, Basic M, Bleich A, Johnsen JM, Vallance BA, Baines JF, Grassl GA. Expression of the Blood-Group-Related Gene B4galnt2 Alters Susceptibility to Salmonella Infection. *PLoS Pathog* 2015;11(7):e1005008
- Schaubeck M, Clavel T, Calasan J, Lagkouvardos I, Haange SB, Jehmlich N, Basic M, Dupont A, Hornef M, Bergen MV, Bleich A, Haller D. Dysbiotic gut microbiota causes transmissible Crohn's disease-like ileitis independent of failure in antimicrobial defence. *Gut* 2016;65(2):225-237
- Schirmer B, Wedekind D, Glage S, Neumann D. Deletion of IL-18 Expression Ameliorates Spontaneous Kidney Failure in MRLpr Mice. *PLoS One* 2015;10(10):e0140173
- Talluri TR, Kumar D, Glage S, Garrels W, Ivics Z, Debowski K, Behr R, Niemann H, Kues WA. Derivation and characterization of bovine induced pluripotent stem cells by transposon-mediated reprogramming. *Cell Reprogram* 2015;17(2):131-140
- Torow N, Yu K, Hassani K, Freitag J, Schulz O, Basic M, Brennecke A, Sparwasser T, Wagner N, Bleich A, Lochner M, Weiss S, Förster R, Pabst O, Hornef MW. Active suppression of intestinal CD4(+)TCRalphabeta(+) T-lymphocyte maturation during the postnatal period. *Nat Commun* 2015;6:7725
- Volynets V, Reichold A, Bárdos G, Rings A, Bleich A, Bischoff SC. Assessment of the Intestinal Barrier with Five Different Permeability Tests in Healthy C57BL/6J and BALB/cJ Mice. *Dig Dis Sci* 2016;61(3):737-746

Witt L, Glage S, Lichtinghagen R, Pape L, Boethig D, Dennhardt N, Heiderich S, Leffler A, Sümpelmann R. Impact of high doses of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Paediatr Anaesth* 2016;26(3):259-265

### Übersichtsarbeiten

Keubler LM, Buettner M, Häger C, Bleich A. A Multihit Model: Colitis Lessons from the Interleukin-10-deficient Mouse. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(8):1967-1975

Nicklas W, Keubler L, Bleich A. Maintaining and Monitoring the Defined Microbiota Status of Gnotobiotic Rodents. *ILAR J* 2015;56(2):241-249

Otto KA. Therapeutic hypothermia applicable to cardiac surgery. *Vet Anaesth Analg* 2015;42(6):559-569

### Abstracts

2015 wurden 16 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Michael, Svenja (Dr. med.): Phänotypisierung experimenteller Darmentzündung im IL10-defizienten Mausmodell durch nicht-invasive Magnetresonanztomographie.

### Stipendien

Brüsch, Inga: Cdc1-Determined Colitis Susceptibility: Immunological and Microbial Factors.

Meier, Sascha Pascal: Genetic factors of Cdc5-1-determined colitis susceptibility.

### 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.

Dorsch, Martina (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); Board member of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) as Representative of the GV-SOLAS; Tätigkeiten als Reviewer für; *Laboratory Animals*; *The international Journal of Laboratory Animal Science and Welfare*; *JAALAS*; *Journal of the American Association für Laboratory Animal Science*; *Reproduction in Domestic Animals*; Mitglied des Arbeitskreises „wissenschaftliche Tagungen“ der GV-SOLAS seit 2009; stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH; 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); 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); Chairman, ACVAA Nomination Committee for President elect and Executive Secretary; Reviewer; *International Journal of Anesthetics and Anesthesiology*, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 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, seit 2015 Mitglied im Vorstand der GV-SOLAS, seit 2016 Vorsitzender des Ausschuss Genetik und Labortierzucht. 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 and Welfare*, *Immunology*, *Mammalian Genome*, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2016 Gutachter Akkreditierung Experimentelle Medizin (M.sc.) Uni Münster. Stellvertretender Tierschutzbeauftragter der MHH und Tierschutzbeauftragter der Justus von Liebigschule; Standort Höfestr., stellvertretender Strahlenschutzbeauftragter für das ZTL.

Glage, Silke (Dr. med. vet, DipECLAM): Mitglied der European Society for Laboratory Animal Veterinarians (ESLAV), Mitglied des Education Boards, 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*; stellvertretende Strahlenschutzbeauftragte (RöVO) für das ZTL; stellvertretende Tierschutzbeauftragte der MHH.

Meier, Martin (Dr. rer. nat.): Mitglied in der ESMI European Society for Molecular Imaging. 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.

Büttner, Manuela (Dr. rer.nat.): Mitglied in der Dgfi (Deutsche Gesellschaft für Immunologie), 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: Virologie, Herpesviren, Latenzregulation, Immunregulation, Strukturbiologie, Zellbiologie

### 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 2015 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 Immun- und Neuromodulation) - Prof. Dr. Thomas Krey (Hepatitis C Virus / Strukturelle Virologie) - und mit Gaststatus Dr. med. Benno Wölk (Hepatitis C Virus, Hepatotrope Viren). In den Jahren 2012 bis 2014 wurden durchschnittlich 1,7 Mio. € begutachtete Drittmittel von der DFG, der EU, dem BMBF, dem Land Niedersachsen, der Helmholtz-Gesellschaft, dem Robert-Koch-Institut und dem DAAD ausgegeben. An dem im Jahr 2010 konstituierten DFG-Sonderforschungsbereich SFB 900 „Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle“ war das Institut in 2015 mit 5 Projekten beteiligt (M. Messerle einmal als alleiniger Projektleiter, einmal zusammen mit Prof. Förster, Institut für Immunologie; B. Sodeik; T. F. Schulz; A. 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; M. 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‘ (T. Krey, T.F. Schulz, B. Sodeik und M. Messerle) und ‚Emerging Infections‘ vertreten. Im Institut forschten 29 naturwissenschaftliche Doktoranden (mit Förderung von der DFG, dem DAAD, dem BMBF, dem Ministerium für Wissenschaft und Kultur, 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, T. Krey) 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, T. Krey), der Zellbiologie von DNA- (B. Sodeik) und RNA-Viren (T. Krey), der Virusgenetik (J. Bohne, M. Messerle, A. Viejo-Borbolla), der strukturellen Virologie (T. Krey), modernsten bildgebenden Verfahren zur Darstellung intrazellulärer Virusstrukturen (B. Sodeik) und der molekularen Diagnostik von Virusinfektionen (T. Ganzenmüller, A. Heim). Mehrere Arbeitsgruppen des Instituts (M. Messerle, T. F. Schulz, B. Sodeik, T. Krey) sind an Projekten des im Jahr 2012 gegründeten „Deutschen Zentrums für Infektionsforschung“ (DZIF) beteiligt. Hierzu gehören insbesondere ein gemeinsames 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).

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Konformationelle Variabilität in der CD81 Bindungsstelle als Evasionsmechanismus des Hepatitis C Virus

Das Hepatitis C Virus (HCV) ist ein humanpathogener Erreger aus der Familie Flaviviridae, der chronische Leberschädigungen wie Leberzirrhose und Leberzellkarzinom hervorrufen kann. Laut WHO sind ca. 170.000.000 Menschen weltweit mit dem Virus infiziert, die überwiegende Mehrheit davon in Entwicklungsländern. Während der meist subklinischen akuten Infektion können nur ca. 20-30% der infizierten Patienten das Virus kontrollieren - bei den übrigen 70-80% wird die Infektion chronisch. Sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort werden für eine effiziente Kontrolle des Virus benötigt, der Grund für den hohen Anteil an chronischen Infektionen bleibt jedoch bislang unklar.

Der jüngste Durchbruch in der HCV Therapie - als Ergebnis der vereinten Anstrengungen von 25 Jahren weltweiter HCV Forschung - hat die HCV Infektion therapierbar gemacht, dennoch stellen die hohen Kosten und die mangelnde Verfügbarkeit der neuen antiviralen Medikamente insbesondere in Entwicklungsländern eine massive Einschränkung für die HCV Bekämpfung dar. Daher hat die Entwicklung einer effizienten präventiven und/oder therapeutischen HCV Vakzine, die eine B- und T-Zellimmunantwort stimuliert, einen hohen Stellenwert. Voraussetzung für die Entwicklung eines solchen B-Zell-Impfstoffes ist ein detailliertes Verständnis der Antikörper-vermittelten Virusneutralisation und der räumlichen Anordnung der verschiedenen Epitope, die von neutralisierenden Antikörpern erkannt werden. Im Falle von HCV ist die überwiegende Mehrheit der neutralisierenden Epitope im Glykoprotein E2 lokalisiert, das auch an die zellulären Rezeptoren Scavenger receptor B1 (SR-B1) und CD81 bindet. Die meisten neutralisierenden Epitope überlappen mit der CD81-Bindungsstelle, die daher von zentraler Bedeutung für die Impfstoffentwicklung gegen HCV ist. Diese CD81-Bindungsstelle ist aus drei in der Primärstruktur nicht zusammenhängenden E2 Segmenten zusammengesetzt, (das "Epitop I" - Aminosäuren (AS) 412-423; das "Epitop II" - AS 435-446; und der "CD81 binding loop" - AS 519-535).

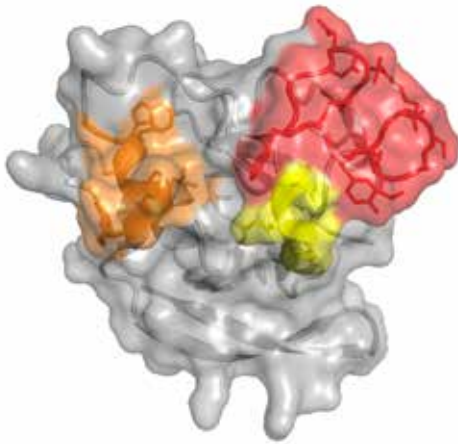
Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, die räumliche Anordnung der CD81-Bindungsstelle im Glykoprotein E2 von HCV zu verstehen, um dieses Wissen dann zur Optimierung einer B-Zell Vakzine einsetzen zu können, die neutralisierende Antikörper induziert. Strukturelle Informationen über die CD81-Bindungsstelle stammen aus zwei verschiedenen Quellen: 1) die Struktur eines Fragment von E2 in Komplex mit zwei verschiedenen Antikörpern wurde kürzlich beschrieben, von denen einer mit der CD81-Bindungsstelle überlappt (Abbildung 1; Kong et al., 2013) und 2) eine Reihe von neutralisierenden Antikörpern wurde mit synthetischen Peptiden, die dem betreffenden Epitop entsprechen, ko-kristallisiert (Abbildung 2).

Ausgehend von den hieraus resultierenden 3D-Strukturen wurde postuliert, dass Epitop I eine landeklappenartige Struktur hat (Abbildung 2 unten), die flexibel mit dem Protein verbunden ist und der "CD81 binding loop" Teil einer kompakten "immunoglobulin-like" (Ig-like) Domäne ist. Wir haben weitergehende Studien zur Konformation der CD81-Bindungsstelle durchgeführt und dazu drei weitere neutralisierende und nicht-neutralisierende Antikörper mit synthetischen Epitop-Peptiden ko-kristallisiert. Zwei dieser Antikörper (3/11 und HC33.4) erkennen Epitop I und die Strukturen beider Komplexe zeigen eine vollständig andere Konformation dieses konservierten Epitops (Abbildung 2 oben+mitte; Meola et al., 2014; Keck et al., 2016) als die vorher beschriebene landeklappenartige Struktur. Diese unterschiedlichen Konformationen und die Tatsache, dass beide Antikörper die Virusinfektion neutralisieren, d.h., an das Viruspartikel binden, demonstrieren eine überraschende konformationelle Flexibilität des Epitops I in der Virushülle. Zusammen mit der Tatsache, dass Antikörper gegen das Epitop I trotz eines sehr hohen Konservierungsgrades und einer guten Zugänglichkeit (da in der Rezeptorbindungsstelle gelegen) nur in geringem Maße in Patienten gefunden wurden, legen unsere Ergebnisse nahe, dass das Virus die konformationelle Flexibilität dieses konservierten Epitops als Evasionsmechanismus gegen neutralisierende Antikörper einsetzt.

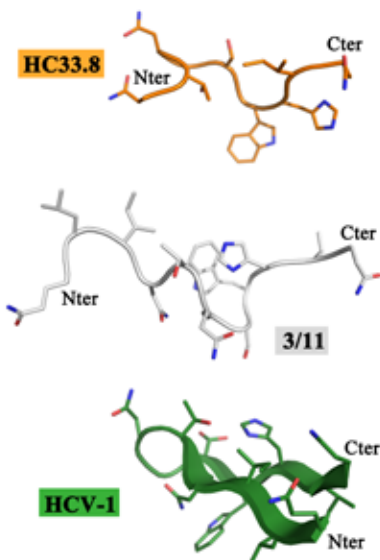
Der dritte Antikörper (DAO5) bindet an den "CD81 binding loop" und die Struktur dieses nicht-neutralisierenden Antikörpers in Komplex mit einem Epitop-Peptid legt eine weitergehende konformationelle Flexibilität auch in der "Ig-like" Domäne nahe, welche entweder eine "geschlossene" Konformation annehmen kann (wie in der E2 Kristall-

struktur; Abbildung 3, links) oder eine "offene" (Abbildung 3, rechts). Diese Flexibilität äußert sich nicht nur durch eine Änderung der Sekundärstruktur von einem kurzen  $\beta$ -Faltblatt zu einer  $\alpha$ -Helix, sondern bringt auch einen Flip zweier hydrophober Aminosäurereste aus dem hydrophoben Zentrum der "Ig-like" Domäne nach außen mit sich. Obwohl der betreffende Antikörper die Virusinfektion nicht neutralisiert, konnten wir zeigen, dass er an infektiöse Viruspartikel bindet, dass also die "offene" E2 Konformation ebenfalls in der Virushülle vorhanden ist.

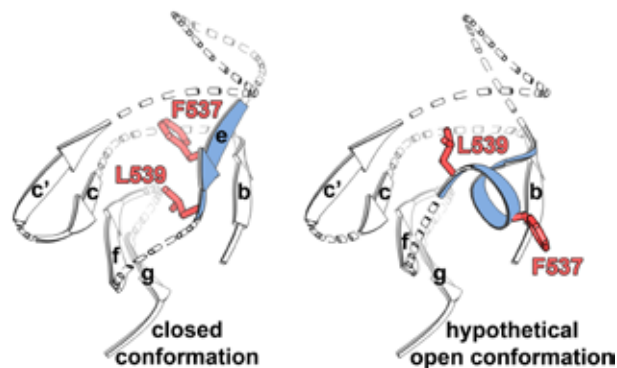
Unsere Ergebnisse zeigen, dass breit und effizient neutralisierende Antikörper gegen HCV möglicherweise durch eine aus rekombinatem E2 bestehende Subunit-Vakzine nicht einfach zu induzieren sind und dass eine struktur-basierte Stabilisierung von E2 dessen Fähigkeit, neutralisierende Antikörper zu induzieren, massiv steigern könnte. Da die meisten der hier untersuchten Antikörper von Mäusen stammen, wollen wir diese Studien im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 900 "Chronic Infections: Microbial Persistence and its Control" mit von Patienten gewonnenen Antikörpern fortsetzen. Diese Studien sollen die Relevanz der beschriebenen konformationellen Flexibilität im Zusammenspiel mit der humanen humoralen Immunantwort untersuchen.



**Abb. 1:** 3D-Struktur eines Kernfragments des HCV Glykoproteins E2. Blick auf die zusammengesetzte CD81-Bindungsstelle des HCV E2 Glykoprotein Kernfragmentes, für welches die 3D-Struktur kürzlich berichtet wurde (Kong et al., 2013). Die drei E2 Segmente, die zusammen die CD81-Bindungsstelle bilden, sind in gelb, orange und rot für Epitop I, Epitop II und den "CD81 binding loop" dargestellt und zeigen damit, welche Seite mit dem zellulären Rezeptor interagiert.



**Abb. 2:** 3D-Strukturen eines synthetischen Epitop I-Peptids in Komplex mit neutralisierenden Antikörpern. Die drei verschiedenen Konformationen des Epitop I-Peptids in Komplex mit den neutralisierenden Antikörpern HC33.8 (oben), 3/11 (mitte) und HCV-1 (unten) veranschaulichen die konformationelle Flexibilität dieses konservierten Epitopes im Kontext infektiöser Viruspartikel.



**Abb. 3:** "Geschlossene" und "offene" Konformation der E2 "Ig-like" Domäne. Schematische Darstellung der "Ig-like" Domäne in HCV E2 im Kontext des E2 Glykoprotein Kernfragmentes (oben; PDB 4MWF) und in einer hypothetischen "offenen" Konformation (unten), in der die Aminosäurereste F537 und L539 (rot) nach außen gerichtet sind, um mit dem Antikörper DA05 interagieren zu können.

### Referenzen

1. Kong L, Giang E, Nieuwsma T, Kadam RU, Cogburn KE, Hua Y, Dai X, Stanfield RL, Burton DR, Ward AB, Wilson IA, Law M. 2013. Hepatitis C virus e2 envelope glycoprotein core structure. *Science (New York, NY)* 342:1090-1094.
2. Meola A, Tarr AW, England P, Meredith LW, McClure CP, Fong SKH, McKeating JA, Ball JK, Rey FA, Krey T. 2014. Structural Flexibility of a Conserved Broadly Neutralizing Epitope in Hepatitis C Virus Glycoprotein E2. *Journal of Virology* 89:2170-2181.
3. Keck ZY, Girard-Blanc C, Wang W, Lau P, Zuiani A, Rey FA, Krey T, Diamond MS, Fong SK. 2016. Antibody response to the hypervariable region-1 interferes with broadly neutralizing antibodies to hepatitis C virus. *J Virol* doi:10.1128/JVI.02458-15.

■ Projektleitung: Prof. Dr. Thomas Krey; Kooperationspartner: Steven Fong, Stanford University, USA / Alexander Tarr, Nottingham University, UK / Jane McKeating, Birmingham University, UK; Förderung: Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales

### Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

#### 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“



### **Regulation of viral RNA expression in Kaposi sarcoma herpesvirus**

■ Projektleitung: Bohne, Jens (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Glaunsinger, B. (Prof. Dr.), Molekulare Virologie, Berkeley, USA; Förderung: DAAD prime 57111872

### **In vivo characterisation of human cytomegalovirus by next generation sequencing directly from clinical samples**

■ Projektleitung: Ganzenmüller, Tina (Dr. med.), Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Davison, Andrew (Dr.), MRC Institute of Virology, Glasgow; Förderung: DFG SFB 900 + LOM

### **Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Atemwegs-Infektionen**

■ Projektleitung: Heim, Albert (Dr. med.); Kooperationspartner: Netzwerk Atemwegsinfektionen; Förderung: Robert Koch Institut, Netzwerk Atemwegsinfektionen (FKZ: 1369-461)

### **Prävalenz und klinische Bedeutung von Adenovirus-Gastroenteritis**

■ Projektleitung: Heim, Albert (Dr. med.); Kooperationspartner: Netzwerk Enterale Infektionen; Förderung: Robert-Koch-Institut, Netzwerk Enterale Infektionen (FKZ:1369-407)

### **Complete genomic sequencing and phylogenetic analysis of adenovirus type 8 isolates of the 2012/2013 epidemic keratconjunctivitis (EKC) outbreak**

■ Projektleitung: Heim, Albert (Dr. med.); Kooperationspartner: Espelage, Werner (Dr.), Robert-Koch-Institut, Berlin; Förderung: LOM

### **HCMV-mediated immunosuppression: a viral protein targets lymphocyte proliferation**

■ Projektleitung: Kay-Fedorov, Penelope (PhD); Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Institute for Infection Immunology, Twincore; Förderung: LOM/HILF

### **Structural characterization of the capsid-tegument interaction in Herpesviruses**

■ Projektleitung: Krey, Thomas (Prof. Dr.med.vet.); Kooperationspartner: Beate Sodeik (Prof. Dr. rer. nat.), Martin Messerle (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Virologie; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

### **Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort sowie deren Modulation**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet., Institut für Immunologie, MHH); Förderung: DFG SFB 900, TP B1; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

### **Role of cytomegalovirus UL25 protein family members in latency and reactivation**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP C6; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

### **Lentiviral vector reprogrammed dendritic cells for immune reconstitution of T and B cells after allogeneic stem cell transplantation and protection against human cytomegalovirus**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.) and Prof. Dr. rer. nat. Renata Stripecke (Klinik für Hämatologie, Arbeitsgruppe Lymphoid Cell and Gene Therapy, MHH); Förderung: DFG SFB 738, TB A6

### **Mechanisms of human cytomegalovirus capsid maturation**

■ Projektleitung: Borst, Eva (Dr. rer.nat.); Förderung: DFG Einzelförderung (BO4196/1-2)

### **Interference of CMV with CD8 TCR Signaling and with costimulation**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Brinkmann, Melanie (Prof. Dr. rer. nat) und Cicin-Sain, Luca (Prof. Dr. med; Helmholtz-Institut, Braunschweig); Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer.nat.), Twincore; 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.), Mischak-Weissinger, Evi (Prof. Dr. med., Klinik für Hämatologie, MHH); Cicin-Sain, Luca (Prof. Dr. med; Dr. sci.; Helmholtz-Institut, Braunschweig); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

**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

**Novel Inhibitors of herpesviruses**

■ Projektleitung: Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.), Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Krey, Thomas (Prof. Dr. med.vet., MHH); Kieser, Arndt (PD Dr.rer.nat; Helmholtz-Center Munich); Ruzsics, Zsolt (PD Dr. med., Uni Freiburg), Brune, Wolfram (Prof. Dr. med., HPI Hamburg); Brönstrup, Marc (Prof. Dr. rer. nat.; Helmholtz-Institut, Braunschweig); Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

**Die Funktion zellulärer BET Proteine bei der Etablierung und Erhaltung der Latenz von Gamma-Herpesviren**

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG SFB 900, TP C1

**Die Funktion des latenten Membranproteins (TMP/K15) des Kaposi Sarkoma Herpesvirus**

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG Einzelantrag SCHU 1668/3-1; DAAD

**Kaposi Sarkoma Herpesvirus und die zelluläre DNA-Reparaturmaschinerie**

■ Projektleitung: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG IRTG1273

**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. rer. nat.), MDC, Berlin; Enno Hartmann (Prof. Dr. rer. nat.), Universität Lübeck; Abel Viejo-Borbolla (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Virologie; 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 62/2; Graduiertenprogramm MHH-HBRS Infektionsbiologie

**Host-Pathogen Interactions, Neuroimmunology and Neuropathology during Herpes-Simplex-Virus Infections; Function of the inner tegument;**

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Bauernfeind, Rudolf (Dr. rer.nat.), Zellbiologie, MHH; Kooperationspartner: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr. rer. nat.), Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), Twincore; Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Immunologie, MHH; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, N-RENNT (Niedersachsen-Research Network on Neuroinfectiology)

### Novel inhibitors targeting the capsid-tegument interaction in Herpesviruses

■ Projektleitung: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.); Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DAAD

### Immune modulation and colonization of sensory ganglia by herpes simplex virus

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Alcami, Antonio, (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Madrid, Spain); Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG SFB 900, TP B9

### Varicella Zoster Virus Immune and Neuromodulators

■ Projektleitung: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.) Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.); Kalinke, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.) Twincore; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur, N-RENT (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

### Originalpublikationen

Bosse JB, Hogue IB, Feric M, Thiberge SY, Sodeik B, Brangwynne CP, Enquist LW. Remodeling nuclear architecture allows efficient transport of herpesvirus capsids by diffusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(42):E5725-33

Cabrera JR, Viejo-Borbolla A, Martinez-Martin N, Blanco S, Wadosell F, Alcami A. Secreted herpes simplex virus-2 glycoprotein G modifies NGF-TrkA signaling to attract free nerve endings to the site of infection. *PLoS Pathog* 2015;11(1):e1004571

Castillo-Gomez E, Kästner A, Steiner J, Schneider A, Hettling B, Poggi G, Ostehr K, Uhr M, Asif AR, Matzke M, Schmidt U, Pfander V, Hammer C, Schulz TF, Binder L, Stöcker W, Weber F, Ehrenreich H. The brain as „immunoprecipitator“ of serum autoantibodies against NMDAR1. *Ann Neurol* 2016;79(1):144-151

Caval V, Bouzidi MS, Suspene R, Laude H, Dumargne MC, Bas-hamboo A, Krey T, Vartanian JP, Wain-Hobson S. Molecular basis of the attenuated phenotype of human APOBEC3B DNA mutator enzyme. *Nucleic Acids Res* 2015;43(19):9340-9349

Daenthanasamak A, Salguero G, Sundarasetty BS, Waskow C, Cosgun KN, Guzman CA, Riese P, Gerasch L, Schneider A, Ingendoh A, Messerle M, Gabaev I, Woelk B, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, von Kaisenberg C, Ganser A, Strieppeck R. Engineered dendritic cells from cord blood and adult blood accelerate effector T cell immune reconstitution against HCMV. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2015;1:14060

Funk C, Ott M, Raschbichler V, Nagel CH, Binz A, Sodeik B, Bauerfeind R, Bailer SM. The Herpes Simplex Virus Protein pUL31 Escorts Nucleocapsids to Sites of Nuclear Egress, a Process Coordinated by Its N-Terminal Domain. *PLoS Pathog* 2015;11(6):e1004957

Glowacka I, Harste G, Witthuhn J, Heim A. An Improved One-Step Real-Time Reverse Transcription-PCR for the Detection of Norovirus. *J Clin Microbiol* 2016;54(2):497-499

Gramolelli S, Weidner-Glunde M, Abere B, Viejo-Borbolla A, Bala K, Rückert J, Kremmer E, Schulz TF. Inhibiting the Recruitment of PLCgamma1 to Kaposi's Sarcoma Herpesvirus K15 Protein Reduces the Invasiveness and Angiogenesis of Infected Endothelial Cells. *PLoS Pathog* 2015;11(8):e1005105

Hage E, Gerd Liebert U, Bergs S, Ganzenmueller T, Heim A. Human mastadenovirus type 70: a novel, multiple recombinant species D mastadenovirus isolated from diarrhoeal faeces of a haematopoietic stem cell transplantation recipient. *J Gen Virol* 2015;96(9):2734-2742

Hammer C, Begemann M, McLaren PJ, Bartha I, Michel A, Klose B, Schmitt C, Waterboer T, Pawlita M, Schulz TF, Ehrenreich H, Fellay J. Amino Acid Variation in HLA Class II Proteins Is a Major Determinant of Humoral Response to Common Viruses. *Am J Hum Genet* 2015;97(5):738-743

Hammer C, Wanitchakool P, Sirianant L, Papiol S, Monnheim M, Faria D, Ousingasawat J, Schramek N, Schmitt C, Margos G, Michel A, Kraiczy P, Pawlita M, Schreiber R, Schulz TF, Fingerle V, Tuman H, Ehrenreich H, Kunzelmann K. A Coding Variant of ANO10, Affecting Volume Regulation of Macrophages, Is Associated with Borrelia Seropositivity. *Mol Med* 2015;21:26-37

Hellert J, Weidner-Glunde M, Krausz J, Lünsdorf H, Ritter C, Schulz TF, Lührs T. The 3D structure of Kaposi sarcoma herpesvirus LANA C-terminal domain bound to DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(21):6694-6699

Holzki JK, Dag F, Dekhtiarenko I, Rand U, Casalegno-Garduno R, Trittel S, May T, Riese P, Cicin-Sain L. Type I Interferon Released by Myeloid Dendritic Cells Reversibly Impairs Cytomegalovirus Replication by Inhibiting Immediate Early Gene Expression. *J Virol* 2015;89(19):9886-9895

Kajon AE, Hang J, Hawksworth A, Metzgar D, Hage E, Hansen CJ, Kuschner RA, Blair P, Russell KL, Jarman RG. Molecular Epidemio-

logy of Adenovirus Type 21 Respiratory Strains Isolated From US Military Trainees (1996-2014). *J Infect Dis* 2015;212(6):871-880

Kati S, Hage E, Mynarek M, Ganzenmueller T, Indenbirken D, Grundhoff A, Schulz TF. Generation of high-titre virus stocks using BrK.219, a B-cell line infected stably with recombinant Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol Methods* 2015;217:79-86

Kluba J, Linnenweber-Held S, Heim A, Ang AM, Raggub L, Broecker V, Becker JU, Schulz TF, Schwarz A, Ganzenmueller T. A rolling circle amplification screen for polyomaviruses other than BKPyV in renal transplant recipients confirms high prevalence of urinary JCPyV shedding. *Intervirology* 2015;58(2):88-94

Kropp KA, Hsieh WY, Isern E, Forster T, Krause E, Brune W, Angulo A, Ghazal P. A temporal gate for viral enhancers to co-opt Toll-like-receptor transcriptional activation pathways upon acute infection. *PLoS Pathog* 2015;11(4):e1004737

Lohöfener J, Steinke N, Kay-Fedorov P, Baruch P, Nikulin A, Tishchenko S, Manstein DJ, Fedorov R. The Activation Mechanism of 2'-5'-Oligoadenylate Synthetase Gives New Insights Into OAS/cGAS Triggers of Innate Immunity. *Structure* 2015;23(5):851-862

Marandu TF, Oduro JD, Borkner L, Dekhtiarenko I, Uhrlaub JL, Drabig A, Kröger A, Nikolich-Zugich J, Cicin-Sain L. Immune Protection against Virus Challenge in Aging Mice Is Not Affected by Latent Herpesviral Infections. *J Virol* 2015;89(22):11715-11717

Marnata C, Saulnier A, Mompelat D, Krey T, Cohen L, Boukadida C, Warter L, Fresquet J, Vasiliauskaitė I, Escriou N, Cosset FL, Rey FA, Lanford RE, Karayiannis P, Rose NJ, Lavillette D, Martin A. Determinants Involved in Hepatitis C Virus and GB Virus B Primate Host Restriction. *J Virol* 2015;89(23):12131-12144

Martinez-Martin N, Viejo-Borbolla A, Martin R, Blanco S, Benovic JL, Thelen M, Alcamí A. Herpes simplex virus enhances chemokine function through modulation of receptor trafficking and oligomerization. *Nat Commun* 2015;6:6163

Oduro JD, Redeker A, Lemmermann NA, Ebermann L, Marandu TF, Dekhtiarenko I, Holzki JK, Busch D, Arens R, Čičin-Šain L. Murine cytomegalovirus infection via the intranasal route offers a robust model of immunity upon mucosal CMV infection. *J Gen Virol* 2015;DOI: 10.1099/jgv.0.000339

Ripperger T, Manukjan G, Meyer J, Wolter S, Schambach A, Böhne J, Modlich U, Li Z, Skawran B, Schlegelberger B, Steinemann D. The heteromeric transcription factor GABP activates the ITGAM/CD11b promoter and induces myeloid differentiation. *Biochim Biophys Acta* 2015;1849(9):1145-1154

Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Framke T, Haller H, Schmitt C. Viral Origin, Clinical Course, and Renal Outcomes in Patients With BK Virus Infection After Living-Donor Renal Transplantation. *Transplantation* 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001066

Steinbrück L, Gustems M, Medele S, Schulz TF, Lutter D, Hammerschmidt W. K1 and K15 of Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Are Partial Functional Homologues of Latent Membrane Protein 2A of Epstein-Barr Virus. *J Virol* 2015;89(14):7248-7261

Urbanowicz RA, McClure CP, Brown RJ, Tsoleridis T, Persson MA, Krey T, Irving WL, Ball JK, Tarr AW. A diverse panel of Hepatitis C Virus glycoproteins for use in vaccine research reveals extremes of monoclonal antibody neutralization resistance. *J Virol* 2015;DOI: 10.1128/JVI.02700-15

Veloso Alves Pereira I, Buchmann B, Sandmann L, Sprinzl K, Schlaphoff V, Döhner K, Vondran F, Sarrazin C, Manns MP, Pinto Marques Souza de Oliveira C, Sodeik B, Ciesek S, von Hahn T. Primary biliary acids inhibit hepatitis D virus (HDV) entry into human hepatoma cells expressing the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP). *PLoS One* 2015;10(2):e0117152

Vogt C, Hackmann C, Rabner A, Koste L, Santag S, Kati S, Mandel-Gutfreund Y, Schulz TF, Böhne J. ORF57 overcomes the detrimental sequence bias of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus lytic genes. *J Virol* 2015;89(9):5097-5109

Welten SP, Redeker A, Franken KL, Oduro JD, Ossendorp F, Cicin-Sain L, Melief CJ, Aichele P, Arens R. The viral context instructs the redundancy of costimulatory pathways in driving CD8(+) T cell expansion. *Elife* 2015;4:DOI: 10.7554/eLife.07486

## Übersichtsarbeiten

Brinkmann MM, Dag F, Hengel H, Messerle M, Kalinke U, Cicin-Sain L. Cytomegalovirus immune evasion of myeloid lineage cells. *Med Microbiol Immunol* 2015;204(3):367-382

Schulz TF, Cesarman E. Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus: mechanisms of oncogenesis. *Curr Opin Virol* 2015;14:116-128

Thiel N, Zischke J, Elbasani E, Kay-Fedorov P, Messerle M. Viral interference with functions of the cellular receptor tyrosine phosphatase CD45. *Viruses* 2015;7(3):1540-1557

## Abstracts

2015 wurden 35 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Bialy, Dagmara Magdalena (PhD M.Sc.): BiotechnologyThe role of importin as in Herpes Simplex Virus type I infection.

Damas, Modester (Dr. rer. nat.): The role of the Kaposi sarcoma-associated herpesvirus interferon regulatory factor homologue vIRF2 in the establishment of viral latency.

Gramolelli, Silvia (PhD M.Sc.): Contribution of Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV) K15 protein to the pathogenesis of Kaposi sarcoma (KS).

Holzki, Julia Katharina (Dr. rer. nat.): Control of cytomegalovirus by myeloid dendritic cells.

Koithan, Thalea (Dr. rer. nat. Dipl.): Biotechn.RNAi screening identifies novel host factors required for herpes simplex virus infection.

Richter, Ulrike (Dr. rer. nat. Dipl.): BiolFunctional analysis of characteristic structural feature in gamma-herpesviral origin binding proteins using MHV68 Orf73 as a model.

Thiel, Nadine (Dr. rer. nat. M.Sc.): BiochemistryA mouse cyto-

galovirus gene that interferes with the expression of the protein tyrosine phosphatase CD45.D

Vogt, Carolin (Dr. rer. nat.): Untersuchung zur post-transkriptionellen Genregulation und Virus-Wirtsinteraktionen beim Kaposi's Sarkoma Herpesvirus (KSHV) = Studying post-transcriptional gene regulation and virus-host interactions in Kaposi's Sarkoma Herpes Virus (KSHV).

### Bachelor

Schlösser, Amelie Sophie (M.Sc.): Pathomechanismen von nicht-codierenden Mutationen in verschiedenen Immunerkrankungen.

Dornieden, Theresa (B.Sc.): Konditionelle Expression des Kaposi Sarkom-assoziierten Herpesvirus vRF2 Proteins.

Gusmag, Frederic (B.Sc.): Characterization of Chemokine-Binding and Functional Domains within Varicella zoster Glycoprotein C.

Rosemeyer, Lisa Marie (B.Sc.): Attempts to Identify the Cleavage Site within Glycoprotein G of Herpes Simplex Virus Type 2.

### Stipendien

Neuber, Sebastian /Stipendium/ Reisestipendium der GV.

### Wissenschaftspreise

Malouli, Daniel (Dr. rer.nat./) Promotionspreis MHH.

Gramolelli, Silvia (PhD)/Promotionspreis ZIB.

### 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)

Ganzenmüller, Tina (Dr. med.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften PLoS One, International Journal of Infectious Diseases, Viral Immunology, Immunology, Hepatology Research, BMJ Case Reports.

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.

Krey, Thomas (Prof. Dr. med. vet.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften Journal of Virology, Journal of General Virology, Virology, PLoS Pathogens, PLoS One, FEBS Letters, Protein

Expression and Purification, Journal of Molecular Biology, Virus Genes, Current Opinion in Structural Biology.

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 für Promotionsarbeiten an der Universität Ulm und der Humboldt-Universität zu Berlin. Gutachter der DFG, der Mercator-Stiftung, der German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF) und des Österreichischen Wissenschaftsfonds (FWF).

Schulz, Thomas F. (Prof. Dr. med.): Vorsitz des Wissenschaftlichen Beirats des Deutschen Primatenzentrums; Vorsitz des Wissenschaftlichen Beirats des Heinrich-Pette-Instituts für Virologie; Mitglied im Beirat der Gesellschaft für Virologie(GfV); Sprecher des DFG Sonderforschungsbereichs 900 ‚Chronische Infektionen‘; Koordinator des Projekts ‚New Antivirals‘ im Rahmen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung;Koordinator des Verbundprojekts ‚COALITION‘; 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, Nature Microbiology, Blood, PLoS One, PLoS Pathogens, Journal of Infectious Diseases; Gutachter für DFG, Leukaemia Research Fund, Cancer Research UK, Leukaemia Research Fund, Wellcome Trust, German-Israel Foundation, Volkswagenstiftung.

Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.): Mitglied des Senatsausschuss Wettbewerb (SAW) der Leibnizgemeinschaft; Mitglied im Beirat der Gesellschaft für Virologie (GfV); Mitglied des Scientific Advisory Boards des International Herpesvirus Workshops; Mitglied des Vorstands des DFG-SFB 900; Stellvertretendes Mitglied der MHH-Forschungskommission; Mitglied in den Editorial Boards von Cellular Microbiology, Traffic and Journal of General Virology; Gutachter für DFG, ANR, FRS-FNRS, Israel Science Foundation; Gutachter für die wissenschaftliche Fachzeitschriften Cellular Microbiology, Nature Communications, PLoS Pathogens, Journal of General Virology, Journal of Virology, Journal of Visualized Experiments, Traffic.

Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr. rer. nat.): Editor in the Journal of Immunology Research. Managing Editor of Frontiers in Biosciences. Editor in E-Cronicon and Journal of Human Virology and Retrovirology. Reviewer for Viruses and Molecules.

Wölk, Benno (Dr. med.): Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschrift Journal of Clinical Virology.

## 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 Förderungsschwerpunktes des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (von 1992 - 2001). Aus dem Konzept hervorgegangen ist der seit 1990 bestehende eigenständige Ergänzungsstudiengang „Bevölkerungsmedizin und Gesundheitswesen (Public Health)“ am Zentrum für Öffentliche Gesundheitspflege (mit bis heute 300 ausgebildeten Absolventinnen und Absolventen) sowie ein englischsprachiges internationales Studienangebot im Bereich von Health Management.

Das Institut ist Mitglied im Center for Health Economic Research Hannover (CHERH) - eines von vier gesundheitsökonomischen Zentren in Deutschland. Das vom BMBF geförderte Zentrum ist ein Kooperationsprojekt der Medizinischen Hochschule Hannover und der Leibniz Universität Hannover mit den Forschungsschwerpunkten GKV-Routinedatenanalysen, Gesundheitsökonomische Evaluation und Verteilungsgerechtigkeit sowie Patient Reported Outcomes.

Das Institut ist Kompetenzzentrum für Health Technology Assessment in Deutschland. Von 2004 bis 2010 war der Stiftungslehrstuhl Prävention und Rehabilitation in der System- und Versorgungsforschung (Prof. Dr. Ulla Walter) am Institut angesiedelt. Im Jahr 2006 wurde auf Initiative des Instituts die „Patientenuniversität“ gegründet. Sie ist eine unabhängige Bildungseinrichtung und hat das Ziel die Gesundheitskompetenz der Bevölkerung und ausgewählter Teilgruppen systematisch zu verbessern, über Patientenrechte aufzuklären und die Menschen in ihrem Umgang mit Gesundheit, Krankheit und vor allem dem für viele Betroffene unübersichtlichen Gesundheitssystem zu unterstützen.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

**SHILD - Die Wirkung von Selbsthilfe im Rahmen des Forschungsprojektes „Gesundheitsbezogene Selbsthilfe in Deutschland - Entwicklungen, Wirkungen, Perspektiven“.**

#### Hintergrund

Die gesundheitsbezogene Selbsthilfe ist zu einer relevanten Säule im deutschen Gesundheitssystem geworden. Chronisch Kranke und Menschen mit Behinderung sowie deren Angehörige finden in Selbsthilfegruppen Rat und Unterstützung, teilen ihre Probleme und helfen dabei sich und anderen unmittelbar wie mittelbar. Über diese wichtige Arbeit auf der Mikroebene hinaus, sind Selbsthilfegruppen und ihre Dachorganisationen akzeptierte Akteure bei der Gestaltung des Gesundheitswesens geworden. Grundsätzlich gibt es derzeit keine Zweifel an der Sinnhaftigkeit, vielleicht sogar Notwendigkeit des gemeinschaftlichen Laienengagements in gesundheitlichen Fragen. Dies zeigt sich nicht zuletzt an der 2015 im Rahmen der Etablierung des Präventionsgesetzes beschlossenen Aufstockung der finanziellen Förderung von Selbsthilfegruppen durch die Gesetzlichen Krankenkassen. Aktuell geht es weniger darum,

ob die derzeitige Selbsthilfe-Förderung gerechtfertigt ist, sondern darum, ob sie bedarfsgerecht ist, wie die Gruppen und Organisationen selbst ihre Situation bewerten und wo sie zukünftige Herausforderungen sehen. Hier setzt die SHILD-Studie „Gesundheits-bezogene Selbsthilfe in Deutschland - Entwicklungen, Wirkungen, Perspektiven“ an. Sie wird in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE), der Universität Köln und diversen Selbsthilfeorganisationen seit 2012 mit Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) durchgeführt, sie gliedert sich in unterschiedliche Phasen und entsprechend unterschiedliche Forschungsschwerpunkte. Der erste Teil konzentrierte sich auf die Situations- und Bedarfsanalyse, im zweiten Teil steht die Frage der Wirkungen auf Ebene der Individuen im Mittelpunkt.

**Methodik 1:** Im ersten Teil der Studie wurde zwischen 2012 und 2015 mithilfe von standardisierten Befragungen (243 Selbsthilfeorganisationen, 133 Selbsthilfeunterstützungseinrichtungen und 1.192 Sprecherinnen und Sprechern von Selbsthilfegruppen) und qualitativen Fallstudien (75 auf Basis eines theoretical samplings ausgewählte Experten aus SH-Gruppen, SH-Unterstützungsstellen, SH-Organisationen und deren Kooperationspartnern) ein tiefergehendes Verständnis der Kompetenzen und Wirkungen der Selbsthilfe auf der Mikro-, Me-so- und Makroebene des deutschen Gesundheitswesens erarbeitet.

**Ergebnisse 1:** Die Analyse zeigt, dass die vorgefundenen Strukturen der Selbsthilfe sehr differieren - sie reichen von professionell geführten Organisationen mit hauptamtlichen Mitarbeitern und Dienstleistungs- und Forschungsabteilungen bis hin zu kleinen, rein ehrenamtlich agierenden Selbsthilfeorganisationen und -gruppen. Einige Selbsthilfeorganisationen übernehmen selbst gesundheitsbezogene Versorgungsaufgaben, viele eine Lotsenfunktion. Manche verstehen sich als Ratgeber, Unterstützer und Moderatoren von Betroffenen für Betroffene, andere als Fachverband, Informationsgeber oder Dienstleister. Die Stakeholder nehmen die Selbsthilfe als wichtige Ergänzung zum professionellen Versorgungssystem wahr und akzeptieren sie als legitime Interessenvertretung der Betroffenen. Nicht zuletzt aufgrund des kumulierten (indikationsspezifischen Erfahrungs-) Wissens werden Vertreter der Selbsthilfe als Experten anerkannt und sind als Kooperationspartner gefragt. Auch die Tatsache, dass der Gesetzgeber bei der Zertifizierung von Kliniken, Schwerpunktpraxen oder Brustkrebszentren die Zusammenarbeit mit Selbsthilfeorganisationen als Voraussetzung für die Zertifizierung festgelegt hat, hat die Position der Selbsthilfe im Versorgungssystem gestärkt.

Allerdings wird auch konstatiert, dass die Schere zwischen den Potenzialen der Selbsthilfe sowie ihrer öffentlichen und politischen Relevanz einerseits und ihrer praktischen Nutzung auf der anderen Seite zunimmt. Eine auch in anderen gesellschaftlichen Bereichen zu beobachtende Konsumhaltung vieler Mitglieder und die Ansprüche der Organisationen und ihrer Gruppen an eine qualitätsgesicherte Arbeit einschließlich der Beratung der Bevölkerung zeigen den Spagat der Selbsthilfe zwischen persönlicher Betroffenheit, Ehrenamt und Professionalisierungsbestrebungen. Die Selbsthilfeorganisationen und -gruppen sehen in der zunehmenden Alterung der Selbsthilfe und dem bevorstehenden bzw. sich bereits vollziehenden Generationswechsel eine sehr große Herausforderung, der mit diversen Strategien (zielgruppenspezifische Angebote, Öffentlichkeitsarbeit, Einbezug neuer Medien und sozialer Netzwerke) begegnet werden soll. Denn: Die Menschen, die den Weg in die Selbsthilfe finden, profitieren - so die Befragten - in hohem Maße auf unterschiedlichen Ebenen - sie erhalten hilfreiche Informationen, erfahren Unterstützung im Umgang mit ihrer Erkrankung, stärken ihre persönlichen Ressourcen, vermeiden soziale Isolation und können mit professionellen im Gesundheitssystem adäquat umgehen. Wie genau sich diese Wirkungen, auch im Vergleich zu Personen, die die Selbsthilfegruppen nicht in Anspruch nehmen, beschreiben lassen, ist Gegenstand der Weiterführung der zweiten Phase der SHILD-Studie.

**Methodik 2:** Am Beispiel vier ausgewählter Indikationen (Diabetes Mellitus Typ 2, Prostatakarzinom, Multiple Sklerose, pflegende Angehörige Demenzerkrankter) wird in einer standardisierten Befragungsstudie (2015-2017) analysiert, in welchen Faktoren sich Angehörige in Selbsthilfegruppen von nicht Selbsthilfeaktiven gleicher Indikation unterscheiden. Rekrutiert werden sollten zwischen Mai 2015 und Dezember 2015 pro Indikation und Studienarm 300 Personen, die für die Datenanalyse nach Alter, Geschlecht, Erkrankungszeitpunkt und Schweregrad der Erkrankung

gemacht werden sollen. Indikatoren zur Messung sind: Coping, gesundheitliche Belastungen, Gesundheitskompetenz, Selbstmanagementfähigkeiten, Inanspruchnahme gesundheitlicher und sozialrechtlicher Leistungen sowie Stärkung bzw. Entlastung sozialer Netze. Über eine Folgebefragung in 2016 werden zusätzlich Veränderungen im zeitlichen Verlauf betrachtet. Die Rekrutierung der selbsthilfeaktiven Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erfolgte über die Selbsthilfeverbände. Die Vergleichsgruppe wurde über diverse Versorgungseinrichtungen und öffentliche Aufrufe rekrutiert.

**Ergebnisse 2:** Die Erhebung zum ersten Messzeitpunkt wurde Mitte Januar 2016 abgeschlossen. Aktuell liegen erste Ergebnisse für die Untergruppe der Teilnehmenden mit Diabetes mellitus Typ 2 vor. Trotz intensiver Einbindung der Selbsthilfeorganisationen ist es nicht gelungen, im Erhebungszeitraum tatsächlich 300 selbsthilfeaktive Responder zu gewinnen, die Response lag bei 162 Personen, aus der Kontrollgruppe liegen 444 Fragebögen vor. Die Selbsthilfefahrenen sind im Durchschnitt fast 5 Jahre älter als die Teilnehmenden der Vergleichsgruppe (Mittelwert: 70,5 Jahre versus 65,8 Jahre). Sie sind außerdem häufiger weiblichen Geschlechts (56,1% versus 42,7%), werden häufiger mit Insulin therapiert (69,1% versus 42,6%) und weisen vermehrt eine niedrige Schulbildung auf (43,4% versus 32,0%). Die Einstellung des Glucosestoffwechsels, gemessen am selbstberichteten Indikator HbA1c, ist bei beiden Gruppen sowohl im Mittel (Selbsthilfefahrenen 7,0% versus Nichtselbsthilfefahrenen 6,9%), als auch dichotomisiert nach Leitleitliniengerechtigkeit ( $\leq 7,5\%$ ) nicht different. Komorbiditäten, die Diabetes-Folgeerkrankungen entsprechen, werden von den Selbsthilfefahrenen ungefähr doppelt so häufig angegeben wie von den Nichtselbsthilfefahrenen. Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen sich in der Inanspruchnahme der Versorgung. Selbsthilfefahrenen haben im Vergleich zu Nichtselbsthilfefahrenen häufiger einen Gesundheitspass für Diabetes (79,6% versus 59,9%), sind häufiger in einem Disease Management Programm eingeschrieben (72,8% versus 63,3%), haben eher an einer Diabetes-Schulung teilgenommen (90,1% versus 78,2%) und informieren sich zu einem größeren Teil auf den Internetseiten des Deutschen Diabetiker Bundes (29,0% versus 15,3%).

Trotz höheren Alters und fortgeschrittener Diabeteserkrankung der Teilnehmenden mit Selbsthilfefahrung zeigen sich zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede in der subjektiven Lebensqualität und dem subjektiv beurteilten Gesundheitszustand. Ähnliche Ergebnisse deuten sich auch für die Selbsteinschätzung der Alltagsbelastung durch Diabetes an. Das diabetesspezifische Wissen variiert: so stufen die Selbsthilfeaktiven die vorgegebenen Aussagen zum Nachweis von Nierenschäden und zur Frequenz der HbA1c-Bestimmungen häufiger korrekt ein als die Teilnehmenden der Vergleichsgruppe (86,7% versus 75,5%). Bei drei weiteren diabetesspezifischen Wissensfragen, die sich auf gesunde Ernährung bei Diabetes mellitus, Traubenzuckergabe bei Unterzuckerung sowie den Zielwert des Nüchternblutzuckers bei Menschen mit Diabetes beziehen, zeigen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Es zeichnet sich ab, dass die Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe dazu beiträgt, das Wissen über die eigene Erkrankung und diagnostische Verfahren zu verbessern und Unterstützungsangebote des Gesundheitssystems in Anspruch zu nehmen. Auch könnte aus der Tatsache, dass trotz höherer Krankheitslast die subjektive Lebensqualität und der Gesundheitszustand der Menschen in der Selbsthilfe auf dem Niveau der zwar „gesünderen“, aber Nichtselbsthilfefahrenen Personen liegt, vorsichtig geschlossen werden, dass hier möglicherweise ein protektiver Einfluss der Selbsthilfeaktivitäten vorliegt. Multivariate Analysen zwischen Subgruppen unter Einbezug weiterer Variablen sowie Auswertungen der weiteren, im Fragebogen genutzten Skalen werden zeigen, wie belastbar diese ersten Ergebnisse sind. Außerdem können sie Aufschluss darüber geben, welchen Einflussfaktoren im Hinblick auf die Wirkung von Selbsthilfegruppen zusätzliche Beachtung geschenkt werden muss.

■ 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



## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Perioperative Antibiotikaprophylaxe 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); Kooperationspartner: Institut für Biometrie, MHH; Klinik für Kardiologie und Angiologie, MHH; Förderung: BMBF

### **Geschlechtsspezifische Unterschiede von Arzneimittelwirkungen unter Berücksichtigung der Altersgruppen**

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

### **Diagnose der Arteriosklerose: Welchen medizinischen Nutzen hat der Nachweis der asymptomatischen Arteriosklerose?**

■ Projektleitung: Hagen, Anja (Dr. med., MPH); Förderung: DIMDI

### **Rauchverbote 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 Bauchortenaneurysmen‘**

■ 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 (Prof. 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

### **Response - Partnerschaft für Innovation in der Implantattechnologie: Teilvorhaben Bewertung von DRG's im Bereich der regenerativen chirurgischen Herzklappentechnologien**

■ Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Kooperationspartner: Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie, MHH; Förderung: BMBF

### **Evaluation von freien Solidargemeinschaften für Gesundheit am Beispiel Solidago**

■ Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: Zukunftsstiftung Gesundheit, Stuttgart

**Coreth - Auswahl des chronischen Nierenersatzverfahrens: Partizipation, Lebensqualität und ökonomische Konsequenzen**

■ Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; Förderung: BMBF

**Gesundheitsökonomische Analyse der chronischen Hepatitis C Infektion**

■ Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Kooperationspartner: Rossol, Siegbert (Prof. Dr.), Medizinische Klinik I, Krankenhaus Nordwest Frankfurt am Main; Förderung: Deutsche Leberstiftung

**Pilotstudie zum betrieblichen Gesundheitswesen der Bundeswehr: Gesundheitsökonomische Begleitforschung**

■ Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.); Förderung: Bundesamt für Ausrüstung, Information und Nutzung der Bundeswehr

**CHERH - Centre for Health Economics Research Hannover Teilprojekt: Schwer zu versorgende Regionen: Erwartungen und Präferenzen hinsichtlich der hausärztlichen Versorgung sowie Akzeptanz der Einführung neuer Versorgungsformen**

■ Projektleitung: Krauth, Christian (Prof. Dr. rer. pol., Dipl.-Volksw.), Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Kooperationspartner: Graf von der Schulenburg Johann-Matthias (Prof. Dr. rer. pol.), Leibniz-Universität Hannover; Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), MHH; Tobias Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), MHH; Dr. Zeidler, Jan (Dr.) Leibniz-Universität Hannover; Förderung: BMBF

**Gesundheitsversorgung vor Ort - Bedeutung und Handlungsoptionen von Gemeinden in schwer zu versorgenden Regionen**

■ Projektleitung: Amelung, Volker (Prof. Dr. oec.); Förderung: AOK Niedersachsen, Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen

**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

**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); Förderung: BZgA

**SKAP - Systematisierung konzeptioneller Ansätze zur Prävention von Kinderübergewicht in Lebenswelten (KiTa)**

■ Projektleitung: Walter, Ulla (Prof. Dr. phil.); 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

**EUREM - Ethik-Universität zur Regenerativen Medizin**

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin, MHH; Patientenuniversität der MHH; REBIRTH - Von Regenerativer Biologie zu Rekonstruktiver Therapie; Förderung: BMBF

**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

**Nutzertesting für die Durchführung von Gesundheitsinformationen(I)**

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Patientenuniversität der MHH; Förderung: IQWiG

**Nutzertesting für die Durchführung von Gesundheitsinformationen(II)**

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Patientenuniversität der MHH; Förderung: IQWiG

**TRANSNephro**

■ Projektleitung: Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin, MHH; Förderung: KfH-Stiftung Präventionsmedizin

**Originalpublikationen**

Afshar K, Bokhof B, Wiese B, Dierks ML, Junius-Walker U. Patientenseitiger Gesprächsbedarf nach einem geriatrischen Assessment in Hausarztpraxen. *Z Gerontol Geriat* 2015;DOI: 10.1007/s00391-015-0956-2

Bertschy S, Bostan C, Meyer T, Pannek J. Medical complications during pregnancy and childbirth in women with SCI in Switzerland. *Spinal Cord* 2016;54(3):183-187

Bertschy S, Geyh S, Pannek J, Meyer T. Perceived needs and experiences with healthcare services of women with spinal cord injury during pregnancy and childbirth - a qualitative content analysis of focus groups and individual interviews. *BMC Health Serv Res* 2015;15:234

Blättner B, Dierks ML. Die Zukunft der Lehre in Public Health in Deutschland. *Public Health Forum* 2015;23:9

Bleidom J, Bucak S, Gagyor I, Hummer-Pradier E, Dierks ML. Why do - or don't - patients with urinary tract infection participate in a clinical trial? A qualitative study in German family medicine. *GMS Ger Med Sci* 2015;13:Doc17

Bramesfeld A, Pauletzki J, Behrenz L, Szecsenyi J, Willms G, Broge B. Developing cross-sectoral quality assurance for cataract surgery in the statutory quality assurance program of the German health care system: Experiences and lessons learned. *Health Policy* 2015;119(8):1017-1022

Bramesfeld A, Willms G, Szecsenyi J. Freiwillige und verpflichtende Qualitätssicherung psychiatrischer Versorgung: Beispiele aus Europa. *Nervenarzt* 2015;86(11):1326-1332

Bramesfeld A, Wrede S, Richter K, Steen M, Broge B, Pauletzki J, Szecsenyi J. Development of quality indicators and data assessment strategies for the prevention of central venous catheter-related bloodstream infections (CRBSI). *BMC Infect Dis* 2015;15:435

Ferchow S, Franke GH, Jagla M, Nowik D. Pathologisches Onlinespielen - Untersuchung einer studentischen Stichprobe. *Sucht* 2015;61(2):95-102

Gerber-Grote A, Lenton S, Amelung V, Pettoello-Mantovani M, Ehrich J. Starting the Debate on the Role of Health Economics to Support Child Friendly Health Care in Europe. *J Pediatr* 2015;167(4):944-945. e2

Gorenoi V, Brehm MU, Koch A, Hagen A. Growth factors for angiogenesis in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD011741

Gorenoi V, Hagen A. Overview of Risk-Estimation Tools for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in European Populations. *CEJPH* 2015;23(2):91-99

Gutenbrunner C, Bickenbach J, Kiekens C, Meyer T, Skempes D, Nugraha B, Bethge M, Stucki G. ISPRM discussion paper: Proposing dimensions for an International Classification System for Service Organization in Health-related Rehabilitation. *J Rehabil Med* 2015;47(9):809-815

Haack M, Seidel G, Kreinhacke M, Dierks ML. Selbstmanagement für Menschen mit chronischen Erkrankungen; die Initiative IN-SEA - Gesund und aktiv Leben startet in Deutschland. *Transferplus* 2015;7(10):8-13

Harries L, Tangermann U, Amelung VE. Arztentlastende Konzepte in schwer zu versorgenden Regionen in Deutschland: Ein Vergleich mit England und den Niederlanden. *Gesundheits- und Sozialpolitik* 2015;69(3-4):66-73

Herrier C, Bramesfeld A, Brodowski M, Prytherch H, Marx I, Nafula M, Richter-Aairijoki H, Musyoka L, Marx M, Szecsenyi J. Integrated Quality Management System (IQMS): ein Modell zur Förderung der Qualität der reproduktiven Gesundheitsversorgung im ländlichen Kenia. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2015;109(9-10):739-747

Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, Halperin JL, Ma C, Zint K, Elsaesser A, Bartels DB, Lip GY, GLORIA-AF Investigators. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med* 2015;128(12):1306-1313.e1

Jacobs S, Hartmann J, Eberhard S, Ruof J, Amelung VE. Wie beeinflussen die Rahmenbedingungen integrierter Versorgungsprogramme die Möglichkeiten der Evaluation? *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2015;109(8):615-620

Klemperer D, Bauer U, Francke R, Dierks M-L, Robra B-P, Rosenbrock R, Windeler J. Positionspapier zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgungsforschung und zu Themen für künftige Ausschreibungen von Forschungsvorhaben. *Public Health Forum* 2015;23(1):47-50

Kreuzer M, Prüfe J, Oldhafer M, Bethge D, Dierks ML, Mütter S, Thumfart J, Hoppe B, Büscher A, Rascher W, Hansen M, Pohl M, Kemper MJ, Drube J, Rieger S, John U, Taylan C, Dittrich K, Hollenbach S, Klaus G, Fehrenbach H, Kranz B, Montoya C, Lange-Sperandio B, Ruckebrodt B, Billing H, Staude H, Heindl-Rusai K, Brunkhorst R, Pape L. Transitional Care and Adherence of Adolescents and Young Adults After Kidney Transplantation in Germany and Austria: A Binational Observatory Census Within the TRANSNephro Trial. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(48):e2196

Kundu S, Wildgrube J, Schippert C, Hillemanns P, Brandes I. Supporting and Inhibiting Factors When Coping with Endometriosis From the Patients' Perspective. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(5):462-469

Lutze B, Chaberny IF, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtke L, Stahmeyer J, von Lengerke T. Intensive care physicians' and nurses' perception that hand hygiene prevents pathogen transmission: Belief strength and associations with other cognitive factors. *J Health Psychol* 2015;DOI: 10.1177/1359105315595123

Meyer T, Kleineke V. Das Meer-Projekt der MHH: Erfolg durch bessere Zusammenarbeit. *f & w* 2015;(11)976-979

Meyer T, Zeisberger M, Kleineke V, Brandes I, Stamer M. Welche Merkmale zeichnen eine erfolgreiche Rehabilitationseinrichtung aus? Ergebnisse aus dem Projekt Meer. *SuchtAktuell* 2015;(1)47-52

- Michalik T, Walter U. Spätaussiedler und Gesundheitskonzepte im Alter - Was wissen wir? *Public Health Forum* 2015;23(2):88-90
- Mutwill A, Krauth C. Renteneintritt - vom ‚kritischen Lebensereignis‘ zur neuen Lebensphase mit Potenzial. *Public-Health-Forum* 2015;23(4):252-254
- Pawils S, Boettcher A, Metzner F, Plaumann M, Walter U. Stellenwert und Umsetzung der Prävention in Deutschland - Eine bundesweite Befragung von Entscheidungsträgern in GKV-Spitzenverband, Bund, Ländern und Kommunen. *Gesundheitswesen* 2015;77(Suppl 1):S12-S13
- Plaumann M, Lehmann F, Pawils S, Walter U. Strukturen ändern-Gesundheit integrieren. *Gesundheitswesen* 2015;77(Suppl 1):S109-S111
- Plaumann M, Pawils S. Von jungen Erwachsenen bis zum höheren Alter - Präventive Massnahmen wirksam gestalten. *Gesundheitswesen* 2015;77(Suppl 1):S82-S84
- Pohontsch N, Meyer T. Das kognitive Interview - Ein Instrument zur Entwicklung und Validierung von Erhebungsinstrumenten. *Rehabilitation (Stuttg)* 2015;54(1):53-59
- Rüppel F, Liersch Sebastian, Walter U. The influence of psychological well-being on academic success. *J Public Health* 2015;23(1):15-24
- Seeger JD, Bykov K, Bartels DB, Huybrechts K, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2015;114(6):1277-1289
- Seidel G. INSEA - die Initiative für Selbsthilfe, Empowerment und aktives Leben. *Impulse* 2013;86(1):20-21
- Seidel G, Haack M, Kreinhacke M, Dierks ML. Das Selbstmanagement-Programm INSEA - Gesund und aktiv leben. *Public Health Forum* 2015;23:249
- Stahmeyer JT, Krauth C, Bert F, Pfeiffer-Vornkahl H, Alshuth U, Huppe D, Mauss S, Rossol S. Costs and outcomes of treating chronic hepatitis C patients in routine care - results from a nationwide multicenter trial. *J Viral Hepat* 2016;23(2):105-115
- Stahmeyer JT, Krauth C, Rossol S. Gesundheitsökonomische Analyse der HCV-Infektion. *Hep-Net-Journal* 2015;9(S1):24-25
- Stahmeyer JT, Rossol S, Krauth C. Outcomes, costs and cost-effectiveness of treating hepatitis C with direct acting antivirals. *J Comp Eff Res* 2015;DOI: 10.2217/ceer.15.13
- Stamer M, Güthlin C, Holmberg C, Karbach U, Patzelt C, Meyer T. Qualitative Studien in der Versorgungsforschung - Diskussionspapier, Teil 3: Qualität qualitativer Studien. *Gesundh -Wes* 2015;77(12):966-978
- Stegbauer C, Szecsenyi J, Bramesfeld A. Studien zur Evaluation ambulanter psychiatrischer Versorgung: Werden die Prioritäten psychisch kranker Menschen berücksichtigt? *Psychiatr Prax* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1552680
- Strech D, Hirschberg I, Meyer A, Baum A, Hainz T, Neitzke G, Seidel G, Dierks ML. Ethics literacy and ‚ethics university‘. Two intertwined models for public involvement and empowerment in bioethics. *Front Public Health* 2015;3:287
- von Lengerke T, Lutze B, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtker L, Stahmeyer J, Chaberny IF. Psychosocial determinants of self-reported hand hygiene behaviour: a survey comparing physicians and nurses in intensive care units. *J Hosp Infect* 2015;91(1):59-67
- Walter U, Kliche T, Pawils S, Nöcker G, Trenker M, Finck S, Linden S, Plaumann M. Prävention und Gesundheitsförderung wissenschaftsbasiert stärken - Ergebnisse und Erfahrungen des BMBF-Förderschwerpunkts Präventionsforschung. *Gesundh -Wes* 2015;77(Suppl.1):S2-S11
- Walter U, Nöcker G, Pawils S, Robra B-P, Trojan A, Franz M, Grossmann B, Schmidt T-A, Lehmann H, Bauer U, Göpel E, Janz A, Kuhn J, Naegele G, Müller-Kohlenberg H, Plaumann M, Stender K-P, Stolzenberg R, Süß W, Trenker M, Wanek V, Wildner M. Memorandum - Prävention und Gesundheitsförderung nachhaltig stärken: Herausforderungen auf Bundes-, Landes- und kommunaler Ebene. *Gesundh -Wes* 2015;77(5):382-388
- Walter U, Plaumann M, Pawils S, Nöcker G, Pott E. „Präventionsforschung“ als Förderschwerpunkt des BMBF - Ein erfolgreicher Vorstoß in die richtige Richtung!. *Gesundheitswes* 2015;77(Suppl.1):S1
- Wang SV, Verpillat P, Rassen JA, Patrick A, Garry EM, Bartels DB. Transparency and reproducibility of published observational cohort studies. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99(3):325-332
- Waschki B, Kirsten AM, Holz O, Mueller KC, Schaper M, Sack AL, Meyer T, Rabe KF, Magnussen H, Watz H. Disease Progression and Changes in Physical Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192(3):295-306

### Buchbeiträge, Monografien

Altgeld T, Brandes S, Bregulla I, Castedello U, Dehn-Hindenberger A, Flor W, Funk S, Gaede-Illic G, Gebhardt B, Grossmann B, Hartung S, Kolip P, Kruckenberg B, Lehmann F, Löchel N, Merta J, Noweski M, Nöcker G, Plaumann M, Pospiech S, Reemann H, von Rüden U, Schaefer I, Schaueremann L, Töppich J, Volkenand K, Walter U, Weber J, Weber L. Gesamtprojektbericht Kooperations- und Forschungsprojekt: Gesundheitsförderung in Lebenswelten - Entwicklung und Sicherung von Qualität. Köln: BZgA, 2015.

Brandes I. Die Patientin mit chronischen Unterbauchschmerzen in der Versorgungsrealität. In: Sillem M, Siedentopf F, Mechsner S [Hrsg.]: Leitsymptom chronischer Unterbauchschmerz der Frau: Interdisziplinär Klinisch Praxisorientiert. Berlin: Springer Medizin, 2015. S. 131-149

Brüggemann S, Niehues C, Rose AD, Schwöbel B. Pschyrembel Sozialmedizin und Public Health. In.: 2, aktualisierte Aufl Berlin u.a.: de Gruyter, 2015. S. XVIII, 650 S. Ill., graph. Darst.

Hagen A, Gorennoi V, Walter U. Maßnahmen zur Förderung des Gesundheitsverhaltens von Männern. Köln: DIMDI, 2015. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Bd. 133)

Kästner D, Büchtemann D, Giersberg S, Koch C, Bramesfeld A, Mook J, Kawohl W, Rössler W. Bipolare Störungen. In: Behandlungspfade für die ambulante Integrierte Versorgung von psychisch erkrankten Menschen: evidenzbasiert - leitlinienorientiert - sektorenübergreifend - interdisziplinär. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2015. S. 93 S.

Meyer T. Bedeutung von Konzepten der Lebensqualität für die Rehabilitation. In: Mariolakou A [Hrsg.]: Rehabilitation - positiv, ressourcenorientiert, humorvoll?: Beiträge zur 34. Jahrestagung des Arbeitskreises Klinische Psychologie in der Rehabilitation vom 25. - 27.09.2015 im Bildungszentrum Erkner. Berlin: Deutscher Psychologischer Verl., 2015. S. 57-68

Meyer T. Health Research, Qualitative. In: Wright JD [Hrsg.]: International encyclopedia of the social & behavioral sciences: Vol. 10 [Geno - Hir]. 2. ed. Amsterdam [u.a.]: Elsevier, 2015. S. 692-697

Meyer T. MeeR-Merkmale einer erfolgreichen Rehabilitationseinrichtung. In: Buschmann-Steinhage R [Hrsg.]: Aspekte guter Reha - Innovation, Partizipation, Kommunikation: Reha-Forum der Deutschen Rentenversicherung Bund. Berlin: Dt. Rentenversicherung, 2014. S. 124-137

Meyer T. Patientenzufriedenheit. In: Dorsch F, Wirtz MA, Strohmayer J [Hrsg.]: Dorsch - Lexikon der Psychologie. 17., voll. überarb. Aufl. Bern: Huber, 2014.

Meyer T. Public Health. In: Dorsch F, Wirtz MA, Strohmayer J [Hrsg.]: Dorsch - Lexikon der Psychologie. 17., voll. überarb. Aufl. Bern: Huber, 2014.

Meyer T. Wunsch- und Wahlrecht nach §9 SGB IX. In: Dorsch F, Wirtz MA, Strohmayer J [Hrsg.]: Dorsch - Lexikon der Psychologie. 17., voll. überarb. Aufl. Bern: Huber, 2014.

Michalik T, Walter U. Konzepte zur Gesundheit und Gesundheitserhaltung bei älteren Spätaussiedlerinnen und Spätaussiedlern. In: Gesundheit Berlin-Brandenburg [Hrsg.]: Dokumentation 20. Kongress Armut und Gesundheit. Berlin., 2015. S. 1-2

Nickel S, Seidel G, Weber J, Dierks ML, Werner S, von dem Kneesebeck O, Kofahl C. Zur Lage der Selbsthilfekontaktstellen und Selbsthilfeunterstützungseinrichtungen in Deutschland - Ergebnisse der SHILD-Studie. In: Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG) eV [Hrsg.]: Selbsthilfegruppenjahrbuch 2015. Gießen., 2015. S. 122-133

Seidel G, Dierks ML. Gesundheitsselbsthilfe als treibende Kraft zur Stärkung der Patientienorientierung. In: Danner M, Meierjürgen R [Hrsg.]: Gesundheitsselbsthilfe im Wandel Themen und Kontroversen. 1. Aufl. Baden-Baden: Nomos-Verl.-Ges. [u.a.], 2015. S. 87-105

Seidel G, Keidel T, Melin S, Meierjürgen R, Haslbeck J, Dierks ML. Selbstmanagement für Menschen mit chronischen Erkrankungen - das nationale Programm INSEA - Initiative für Selbstmanagement und aktives Leben. In: Gesundheit Berlin-Brandenburg [Hrsg.]: Dokumentation 20. Kongress Armut und Gesundheit. Berlin., 2015. S. 1-4

Walter U, Bramesfeld A, Plaumann M. Prävention und Gesundheitsförderung. In: Schmid-Ott G, Köllner V, Ahlswede O [Hrsg.]: Rehabilitation in der Psychosomatik Versorgungsstrukturen - Behandlungsangebote - Qualitätsmanagement; mit 65 Tabellen. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2015. S. 21-27

Walter U, Koch U. Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung auf ihrem Weg zu einer bevölkerungsbezogenen Prävention und Gesundheitsförderung - Ein Geleitwort. In: Walter U, Koch U, Plaumann M, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung [Hrsg.]: Prävention und Gesundheitsförderung in Deutschland: Konzepte, Strategien und Interventionsansätze der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Köln., 2015. S. 8-11 (Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung; Sonderheft 1)

Walter U, Liersch S. Prävention und Gesundheitsförderung bei Kindern und Jugendlichen. In: Klauber J [Hrsg.]: Versorgungs-Report 2015/2016: Schwerpunkt: Kinder und Jugendliche. Stuttgart: Schattauer, 2016. S. 265-280

Walter U, Töppich J, Dreier M. Neue Herausforderungen in der Prävention: Evidenzbasierung und informierte Entscheidung am Beispiel der Krebsfrüherkennung. In: Walter U, Koch U, Plaumann M, Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung [Hrsg.]: Prävention und Gesundheitsförderung in Deutschland: Konzepte, Strategien und Interventionsansätze der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Köln., 2015. S. 160-171 (Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung; Sonderheft 1)

### Herausgeberschaften

Amelung VE, Eble S, Hildebrandt H, Läger R, Knieps F, Ozegowski S, Schlenker RU, Sjuts R [Hrsg.]: Patientienorientierung: Schlüssel für mehr Qualität. Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2015. 281 S.

Walter U, Koch U, Plaumann M [Hrsg.]: Prävention und Gesundheitsförderung in Deutschland: Konzepte, Strategien und Interventionsansätze der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Köln: BZgA, 2015. 261 S. (Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung; Sonderheft 1)

Walter U, Plaumann M, Nöcker G, Pawils S [Hrsg.]: Prävention und Gesundheitsförderung wirksam und nachhaltig gestalten: Ergebnisse des BMBF-Förderschwerpunkts Präventionsforschung 2004 - 2013. Stuttgart: Thieme, 2015. 142 S.: Ill., graph. Darst. (Das Gesundheitswesen; Vol. 77, Suppl.1)

### Abstracts

2015 wurden 33 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Jensen, Sören Olof (Dr. PH): Pay-for-Performance als qualitätsorientierte Vergütung Darstellung des Konzeptes, Analyse (nicht) intendierter Effekte und Diskussion der Ausgestaltungsmöglichkeiten sowie empirische Erhebung bei Hausärzten.

Liersch, Sebastian (Dr. PH): Kosten-Effektivität der präventiven Förderung körperlich-sportlicher Aktivität im Kindes- und Jugendalter eine Markov-Modellierung.

Möller, Susanne (Dr. med.): Bewertung der hausärztlichen Versorgung und Erhebung der Erwartungen und Wünsche an eine zukünftige Versorgung aus der Sicht hochaltriger Patientinnen und Patienten: Qualität, Mitbestimmung, Kommunikation und Interaktion.

Patzelt, Christiane (Dr. PH): Ältere Menschen gezielt erreichen! Individuelle und strukturelle Einflussfaktoren in der Prävention und der Rehabilitation.

Stahmeyer, Jona Theodor (Dr. PH): Gesundheitsökonomische Analyse der chronischen HCV-Infektion - Kosten und Kosteneffektivität der Versorgung.

Sterdt, Elena (Dr. PH): Effekte von Bewegungskonzepten in Kindertageseinrichtungen und elternbezogenen Faktoren auf die Gesundheitsressourcen von Kindern - eine Untersuchung anhand eines Mixed-Methods-Designs.

Zarsteck, Stefan (Dr. med.): Sozioökonomische Determinanten der Inanspruchnahme des fäkalen okkulten Bluttests zur Früherkennung von Darmkrebs ein systematischer Review.

### Stipendien

B. Kurt, Serap: Demenz und unterversorgt? Unterstützungsbedarf dementer türkischer Migranten und ihrer pflegenden Angehörigen im Kontrast zu aktuellen und zukünftigen Versorgungskonzepten ambulanter und stationärer Einrichtungen in Hannover.

### 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 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 (DGSMPP); 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 Berufungsverfahren, dem BMBF, Landesministerien.

Meyer, Thorsten (Prof. Dr.): Sprecher Arbeitsgruppe Qualitative Methoden im Deutschen Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF); Vorstandsmitglied/ 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 des WHO-ISPRM Liaison-Committee, Projektgruppe ICSO-R zur Entwicklung eines Klassifikationssystems für rehabilitative Versorgung; Organisation und Durchführung der Summer School der AG Methoden in der DGRW; Mitgliedschaft im Deutschen Netzwerk

Evidenz-basierte Medizin (DNEbM) und in der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMPP); Mitglied im erweiterten Beirat der Zeitschrift "Die Rehabilitation"; Review Tätigkeit für diverse Zeitschriften, u.a. Die Rehabilitation, Psychiatrische Praxis, BMC Health Services Research. Gutachter für EFRE NRW Life Sciences Ausschreibung. Lehrverantwortlicher für Sozialmedizin, Studiengang Humanmedizin. Modulverantwortlicher im Studiengang Public Health für Health Technology Assessment / Evidenzbasierte Medizin.

Dierks, Marie-Luise (Prof. Dr.): Stellvertretender Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft Public Health; Gründungsmitglied Kompetenznetz Gesundheitsbildung, Köln; Vorstandsmitglied Verein EVIVO, Schweiz; Gutachter für das Bundesministerium für Bildung und Forschung, Mitglied und Gutachter in der Akkreditierungsagentur für Studiengänge im Bereich Gesundheit und Soziales (AHPGS e.V.); Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Landesvereinigung für Gesundheit Niedersachsen e.V.; Sprecher des wissenschaftlichen Beirats des Instituts für Public Health und Pflege, Universität Bremen; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Bertelsmann Stiftung und der AOK zur Online-Arztsuche; Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Osteoporose Gesellschaft, Mitglied im Beirat des Vereins Ambulante Versorgungsbrücken e.V., Bremen; bis Juli 2015 Mitglied im wissenschaftlichen Beirat für die Unabhängige Patientenberatung Deutschland, Berlin. Reviewer Tätigkeit für: BMC Health Services Research, Social Science in Medicine, Bundesgesundheitsblatt, Das Gesundheitswesen, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, Deutsches Ärzteblatt.

Krauth, Christian (PD Dr.): Vorstandsmitglied der Deutsche Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (DGGÖ), Sprecher des Ausschusses „Versorgungsforschung“ der DGGÖ; Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMPP); Sprecher der Arbeitsgemeinschaft „Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation“ (AG MEG) der DGSMPP; 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; Reviewer Tätigkeit für: PharmacoEconomics, International Journal of Public Health, European Journal of Health Economics, Das Gesundheitswesen, Die Rehabilitation und andere Zeitschriften.

Amelung, Volker (Prof. Dr.): Vorstandsvorsitzender des Bundesverband Managed Care e.V.; Mitherausgeber der Fachzeitschrift „Gesundheits- und Sozialpolitik“; Mitglied des Nationalen Krebsplans; Gründungsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie; Landesausschuss Krankenhäuser - Ärzte Niedersachsen (Vertreter der Ärzteschaft); Regelmäßige Peer Reviews für Health Affairs, Journal of Health Politics, Policy and Law, European Journal of Health Economics und andere Fachzeitschriften.

## Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin

### ■ **Kommissarische Leitung: Dr. Gerald Neitzke** (ab 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 ethisch-praktischen Herausforderungen in Medizin und Gesundheitswesen. Die Forschung verfolgt sowohl deskriptive als auch normative Zielsetzungen. Neben der Moralkonstruktion (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.



## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Advance Care Planning bei älteren Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz - eine qualitative Untersuchung des Kommunikationsprozesses

Herzinsuffizienz ist eine mit steigendem Lebensalter zunehmend häufige Erkrankung, die insbesondere in fortgeschrittenen Stadien von einem wechselhaften Verlauf, einer erschwerten Prognosestellung und einer hohen Krankheitslast gekennzeichnet ist. Im Versorgungsalltag bleiben individuelle Behandlungswünsche von Patienten mit Herzinsuffizienz oft unbekannt und unberücksichtigt.

Advance Care Planning (ACP) hat das Potential, Patienten und deren Familien bei der Vorbereitung und Planung zukünftiger Gesundheitsversorgung frühzeitig zu unterstützen. Eine individuelle Gesprächsbegleitung von qualifiziertem Gesundheitspersonal kann das Verständnis über die Erkrankung, die Prognose und das Wissen über Chancen und Risiken von Behandlungsmöglichkeiten verbessern. Im Rahmen des Austausches über Lebensziele und Wertvorstellungen können Behandlungspräferenzen des Patienten diskutiert und in einer Vorausverfügung dokumentiert werden. Trotz dieser Vorteile und des Bedarfs an Kommunikation über die Versorgung in gesundheitlichen Krisensituationen und am Lebensende ist ACP selten in die Regelversorgung von Menschen mit Herzinsuffizienz integriert.

Ziel dieses Pilotprojekts ist es, einen Leitfaden für ein krankheitsspezifisches ACP-Gespräch zu entwickeln, in der Praxis zu testen und aus Patienten- bzw. Angehörigensicht zu evaluieren. Der Leitfaden für das ACP-Gespräch wurde auf Grundlage einer Literaturanalyse (inkl. internationaler Modellprojekte) sowie mithilfe von Diskussionen in einer interdisziplinären Expertengruppe (Medizin, Ethik, Public Health) entwickelt. In Kooperation mit dem Zentrum für Medizin im Alter des DIAKOVERE Henriettenstifts wird der Leitfaden mit Patienten getestet. Zu den Einschlusskriterien zählen ein Alter über 70 Jahre und die Indikatoren für Palliativversorgung nach Bükki/Bausewein [1].

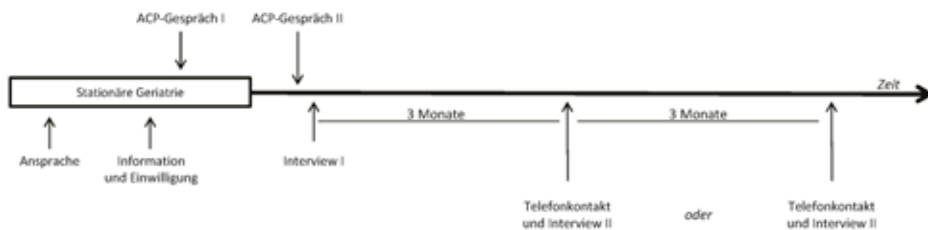


Abb. 1: Projekttablauf

Die Patienten werden von ihrem behandelnden Arzt entsprechend den vorgegebenen Kriterien ausgewählt und bezüglich einer Projektteilnahme angesprochen (Abb. 1). In einem weiteren persönlichen Gespräch werden die ausgewählten Patienten ausführlich über das Projekt (Ablauf, Inhalte und Ziel) informiert und eine Einwilligung in die Teilnahme an der Studie wird eingeholt.

Die Intervention umfasst jeweils zwei ACP-Beratungsgespräche, die ein externer Facharzt für Innere Medizin und Palliativmedizin mit den Patienten führt - eines im Krankenhaus und das zweite nach der Entlassung bei den Patienten zu Hause. Inhalte der ACP-Beratungsgespräche sind beispielsweise allgemeine Lebens- und Wertvorstellungen des Patienten, das eigene Krankheitsverständnis, der Krankheitsverlauf und die Prognose. Anhand von konkreten Szenarien werden gemeinsam mit dem Patienten mögliche Komplikationen im Krankheitsverlauf der Herzinsuffizienz erörtert und Behandlungspräferenzen für bestimmte Situationen festgelegt (z.B. Reanimation nach Herzstillstand). Das Ergebnis der ACP-Gespräche kann schriftlich dokumentiert werden und stellt dann eine individuelle Patientenverfügung oder Vorsorgevollmacht des Patienten dar. An den Gesprächen werden - wenn vom Patienten gewollt - Angehörige bzw. der Bevollmächtigte beteiligt.

Die Evaluation der ACP-Gespräche erfolgt aus Patientenperspektive mithilfe von zwei leitfadengestützten Interviews. Der Leitfaden umfasst folgende Themenbereiche: Motivation zur Teilnahme, Erwartungen und Bedürfnisse, Erleben der ACP-Gespräche, Konsequenzen und Bewertung der ACP-Gespräche. Das erste Interview wird zeitnah nach dem zweiten ACP-Gespräch durchgeführt. Nach drei Monaten erfolgt ein telefonischer Kontakt, um bei Veränderungen des Gesundheitszustandes (z.B. ein weiterer Krankenhausaufenthalt) einen zweiten Interviewtermin zu vereinbaren. Falls es keinerlei gesundheitsbezogenen Ereignisse seit dem ersten Interview gab, folgt ein weiterer telefonischer Kontakt nach weiteren drei Monaten, um den zweiten Interviewtermin zu vereinbaren. Sollten Patienten zum Zeitpunkt der Interviews nicht fähig sind, an einem Interview teilzunehmen, werden die Angehörigen kontaktiert.

Sowohl die ACP-Gespräche als auch die Interviews wurden auf Tonband aufgezeichnet und wörtlich transkribiert. Zusätzlich wurden umfassende Postskripts und Memos im Forschungsprozess geschrieben, um eine Kontextualisierung bei der Datenauswertung zu ermöglichen. Weiterhin stehen Daten aus einem Kurzfragebogen (soziodemografische Daten, subjektives Krankheitsverständnis, Erfahrung mit Behandlungsmaßnahmen, Vorausverfügung) und der Patientenakte zur Verfügung.

Die Datenanalyse erfolgt in Anlehnung an die Verfahren der Grounded Theory nach Corbin/Strauss [2]. Im Mittelpunkt der Auswertung stehen die Wahrnehmung und Bewertung sowie die Konsequenzen der ACP-Beratungsgespräche aus Patienten- und Angehörigensicht. Weiterhin sollen fördernde und hemmende Faktoren in Bezug auf die krankheitsspezifische Vorausplanung bei dieser Patientengruppe herausgearbeitet sowie deren Grenzen und Möglichkeiten diskutiert werden. Schließlich sollen von den Ergebnissen der Datenauswertung Empfehlungen für die gesundheitliche Versorgung von älteren Menschen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz abgeleitet werden.

Im Rekrutierungszeitraum von November 2014 bis Dezember 2015 wurden 67 Patienten hinsichtlich einer Projektteilnahme angesprochen. Mit 60 Patienten wurde ein ausführliches Aufklärungsgespräch geführt. Schließlich haben 39 Patienten in die Teilnahme an dem Projekt eingewilligt. 30 Patienten haben an mindestens einem ACP-Beratungsgespräch teilgenommen.

Eine vorläufige Analyse der Teilnahmebereitschaft sowie der Gründe für eine Ablehnung oder einen Abbruch der Projektteilnahme zeigte eine skeptische Grundhaltung der älteren Menschen gegenüber einer Teilnahme im Allgemeinen, aber auch gegenüber den Themen ‚Lebensende‘ und ‚Vorausplanung‘. Eine bedeutende Rolle spielte auch der Gesundheitszustand der Patienten - bei einigen war er Grund für eine Ablehnung, oder eine Verschlechterung führte zum Abbruch der Projektteilnahme. Im Laufe des Studienzeitraums verstarben bereits vier Teilnehmer. Die Einbeziehung von Angehörigen (Ehepartner, Kinder) erwies sich in der Rekrutierungs-, Interventions- und Evaluationsphase als fördernder Faktor.

Für das Jahr 2016 sind der Abschluss der Datenerhebung sowie die weitere Analyse des Datenmaterials geplant.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass für dieses Pilotprojekt die krankheitsspezifische Vorausplanung, basierend auf einer ärztlichen Beratung, im Übergang von der stationären Versorgung in die häusliche Umgebung kennzeichnend ist. Im Mittelpunkt des qualitativen Forschungsvorhabens steht der Kommunikationsprozess. Die Datentriangulation und der Blick auf die Patientenperspektive versprechen neue Erkenntnisse in Bezug auf die Bedeutung und Integration von ACP in der Regelversorgung von älteren Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz.

Das Projekt wird im Rahmen des Promotionsprogramms GESA (Gesundheitsbezogene Versorgung für ein selbstbestimmtes Leben im Alter: Konzepte, Bedürfnisse der Nutzer und Responsiveness des Gesundheitssystems aus Public-Health-Perspektive), gefördert von dem Niedersächsischen Ministerium für Wissenschaft und Kultur, durchgeführt.

### Literatur

[1] Bükki, J.; Bausewein, C. (2013): Palliativmedizin bei nicht malignen Erkrankungen: Herzinsuffizienz, COPD, Leberversagen, terminale Niereninsuffizienz. In: Palliativmedizin 14 (06): 257-267.

[2] Corbin, J.M.; Strauss, A.L. (2010): Basics of qualitative research. Techniques and procedures for developing grounded theory. Los Angeles: Sage Publications.

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.); Schneider, Nils (Prof. Dr. med., MPH); Mitarbeiter: Werdecker, Lena (M.Sc.); Kujawa, Matthias (Facharzt für Innere Medizin, Palliativmedizin); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin, MHH; Zentrum für Medizin im Alter, DIAKOVERE Henriettenstift; Hager, Klaus (Prof. Dr. med.); Krause, Olaf (Dr. med.); Förderung: GESA-Promotionsstipendium des Landes Niedersachsen

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **REBIRTH Working Group (Ethical and Legal Dimensions, ELD)**

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hoppe, Nils (Prof. Dr.), Hübner, Dietmar (Prof. Dr.); Förderung: DFG

### **Advance Care Planning**

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.); Mitarbeiter: Werdecker, Lena (M.Sc.); Kooperationspartner: Institut für Allgemeinmedizin, MHH; Förderung: GESA-Promotionsstipendium des Landes Niedersachsen

### **FairBBank - Forschung ELSA Systemmedizin: Faire Verteilung begrenzter Biomaterialien in der Biobankforschung**

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

### **Heisenberg-Professur - Ethik und Governance in biomedizinischer Forschung und Innovation**

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr.); Förderung: DFG

### **STRUCTURES - Structure and Transparency in Translational Research**

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Chin, William (PhD); Wieschowski, Susanne (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Rid, Annette (Senior Lecturer), King's College London; Kimmelman, Jonathan (Prof.), McGill University, Montreal; Förderung: DFG

### **EUREM - Diskurs ELSA: Ethik-Universität zur Regenerativen Medizin**

■ Projektleitung: Strech, Daniel (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Neitzke, Gerald (Dr. med.), Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH), Werdecker, Lena (M.Sc.); Förderung: BMBF

### **Warum bewerten so wenig Patienten ihren Arzt in einem Arztbewertungsportal?**

■ Projektleitung: McLennan, Stuart (Dr. sc. med.); Mitarbeiter: Kahrass, Hannes (MPH), Bossert, Sabine (Dipl.-Soz.); Förderung: HiLF, MHH

### **Anwendungstestung (Testung eines Aufklärungstextes für die Biobankforschung in Fokusgruppen)**

■ Projektleitung: Bossert, Sabine (Dr. des.); Strech, Daniel (Prof. Dr.); Mitarbeiter: Rike Heinemeyer, Kahrass, Hannes (MPH); Kooperationspartner: Illig, Thomas (Prof. Dr.), Hannover Unified Biobank; Förderung: MHH Präsidium

### **Klinische Ethik und Ethikberatung**

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.); Mitarbeiter: Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH), Strech, Daniel (Prof. Dr.), Freund, Katja; Kooperationspartner: European Clinical Ethics Network (ECEN); National Institutes of Health (NIH); Akademie für Ethik in der Medizin (AEM)

### **Zahnmedizin und Ethik**

■ Projektleitung: Neitzke, Gerald (Dr. med.); Kooperationspartner: Arbeitskreis Ethik der DGZMK

### **Das Modellprojekt der Medizinischen Akademie Hannover. Ein Beitrag zur Geschichte der bundesdeutschen Nachkriegsmoderne**

■ Projektleitung: Stoff, Heiko (PD Dr.); Mitarbeiter: Stöckel, Sigrid (Dr. phil.), Wolters, Christine (Dr. rer. biol. hum.), Beyer, Christof (Dr. phil.)

## Geschichte des Öffentlichen Gesundheitswesens

■ Projektleitung: Stöckel, Sigrid (Dr. phil., MPH); Mitarbeiter: Lohff, Brigitte (Prof. Dr. rer. nat.), Hirschberg, Irene (Dr. med., MPH); Kooperationspartner: Ulla Walter (Prof. Dr.) Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitssystemforschung, MHH; Sabine Schleiermacher (Prof. Dr.) Charité Centrum 1 für Human- und Gesundheitswissenschaften (ZHGB), Charité - Universitätsmedizin Berlin; Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität Wien

## 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: Jennifer Lee Speier (FWJ); 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. Hysterische Soldaten und hungernde Patienten: die Heil- und Pflegeanstalt Klingenmünster im Ersten Weltkrieg. Pfälzisch-rheinische Familienkunde 2014;63(2/3):

Duttge G, Neitzke G. Zum Spannungsfeld zwischen Intensivtherapie und Organtransplantation. DIVI 2015;6(4):144-149

Livingstone SG, Smith MJ, Silva DS, Upshur RE. Much ado about omics: welcome to 'the permutome'. J Eval Clin Pract 2015;21(6):1018-1021

Marckmann G, Schmidt H, Sofaer N, Strech D. Putting public health ethics into practice: a systematic framework. Front Public Health 2015;3:23

McLennan S, Rich LE, Truog RD. Apologies in medicine: legal protection is not enough. CMAJ 2015;187(5):E156-9

McLennan S, Shaw D, Leu A, Elger B. Professional liability insurance and medical error disclosure. Swiss Med Wkly 2015;145:w14164

McLennan SR, Engel-Glatzer S, Meyer AH, Schwappach DL, Scheidegger DH, Elger BS. The impact of medical errors on Swiss anaesthesiologists: a cross-sectional survey. Acta Anaesthesiol Scand 2015;59(8):990-998

Meerpohl JJ, Schell LK, Bassler D, Gallus S, Kleijnen J, Kulig M, La Vecchia C, Marusic A, Ravaut P, Reis A, Schmucker C, Strech D, Urrutia G, Wager E, Antes G, OPEN project consortium. Evidence-informed recommendations to reduce dissemination bias in clinical research: conclusions from the OPEN (Overcome failure to Publish nEgative fiNDings) project based on an international consensus meeting. BMJ Open 2015;5(5):e006666-2014-006666

Neitzke G, Duttge G. Zum Spannungsfeld zwischen Intensivtherapie und Organtransplantation. GesR 2015;14(12):705-709

Neitzke G, Riedel A, Brombacher L, Heinemann W, Herrmann B. Empfehlungen zur Erstellung von Ethik-Leitlinien in Einrichtungen des Gesundheitswesens. Ethik Med 2015;27(3):241-248

Seitzer F, Kahrass H, Neitzke G, Strech D. The full spectrum of ethical issues in the care of patients with ALS: a systematic qualitative review. J Neurol 2016;263(2):201-209

Silva D. Motivation. American Journal of Bioethics: Neuroscience 2015;6(1):28-29

Silva DS, Smith MJ. Limiting Rights and Freedoms in the Context of Ebola and Other Public Health Emergencies: How the Principle of Reciprocity Can Enrich the Application of the Siracusa Principles. Health Hum Rights 2015;17(1):E52-7

Sippel D, Marckmann G, Ndzie Atangana E, Strech D. Clinical Ethics in Gabon: The Spectrum of Clinical Ethical Issues Based on Findings from In-Depth Interviews at Three Public Hospitals. PLoS One 2015;10(7):

Strech D. Ethical review of biobank research: Should RECs review each release of material from biobanks operating under an already-approved broad consent and data protection model? Eur J Med Genet 2015;58(10):545-549

Strech D, Hirschberg I, Meyer A, Baum A, Hainz T, Neitzke G, Seidel G, Dierks ML. Ethics literacy and 'ethics university'. Two intertwined models for public involvement and empowerment in bioethics. Front Public Health 2015;3:287

Strech D, Mertz M, Schmidhuber M, Neitzke G, Kahrass H. Zur Berücksichtigung ethischer Aspekte in Demenzleitlinien. Psychiatrie 2015;12(1):35-41

Veshi D. La legge tedesca sul consenso informato: interpretazione delle Corti tedesche e comparazione con la normativa italiana. *Rivista Italiana di Medicina Legale* 2015;(2)401-420

Veshi D, Neitzke G. Living wills in Italy: Ethical and comparative law approaches. *Eur J Health Law* 2015;22(1):38-60

Werding M, McLennan SR. International portability of health-cost cover: Mobility, insurance, and redistribution. *CEsifo Econ Stud* 2015;61(2):484-519

Wolters C. Ärzte als Experten bei der Integration Kriegsbeschädigter und Kriegsversehrter nach dem Ersten und Zweiten Weltkrieg. *NMT* 2015;23(3):143-176

### Buchbeiträge, Monografien

Beyer C, Hohendorf G, Thiel J, Rötzoll M. Die Patientenmorde im Nationalsozialismus: ein Überblick. In: Stiftung Denkmal für die Ermordeten Juden Europas, Beyer C, Fuchs P, Hinz-Wessels A, Hohendorf G, Rötzoll M, Thelen H, Thiel J[Hrsg.]: Tiergartenstrasse 4: Gedenk- und Informationsort für die Opfer der nationalsozialistischen Euthanasie-Morde. 1. Aufl.Berlin: Stiftung Denkmal für die ermordeten Juden Europas, 2015. S. 10-32

Beyer C, Thiel J. Gedenkstätten und Informationsorte zu Patiententmorden in Europa. In: Stiftung Denkmal für die Ermordeten Juden Europas, Beyer C, Fuchs P, Hinz-Wessels A, Hohendorf G, Rötzoll M, Thelen H, Thiel J[Hrsg.]: Tiergartenstrasse 4: Gedenk- und Informationsort für die Opfer der nationalsozialistischen Euthanasie-Morde. 1. Aufl.Berlin: Stiftung Denkmal für die ermordeten Juden Europas, 2015. S. 100-133

Bösch S, Reinhardt C, Henkel A, Meister M, Stoff H. Erzählung und Geltung - wie es weitergehen könnte. In: Azzouni S, Bösch S, Reinhardt C[Hrsg.]: Erzählung und Geltung Wissenschaft zwischen Autorschaft und Autorität. 1. Aufl.Weilerswist: Velbrück Wiss, 2015. S. 441-456

Hirschberg I, Kahrass H, Strech D. Practice variation across consent templates for biobank research: a survey of German biobanks. In: Vollmann J, Schildmann J, Wäscher S, Sandow V[Hrsg.]: The ethics of personalised medicine. Surrey, UK, England; Burlington, VT: Ashgate, 2015. S. 97-111

Krones T, Hirschberg I. Präimplantationsdiagnostik (PID). In: Marckmann G[Hrsg.]: Praxisbuch Ethik in der Medizin. 1. Aufl.Berlin: MWV Med. Wiss. Verlagsges., 2015. S. 279-287

Lohff B. „... dass einer der größten Erfolge der wahren Sittlichkeit oder Politik die Herstellung einer besseren Medizin sein wird.“ Leibniz' Vorschläge zur Verbesserung der medizinischen Versorgung. In: Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Bibliothek[Hrsg.]: Der Philosoph im U-Boot: praktische Wissenschaft und Technik im Kontext von Gottfried Wilhelm Leibniz. Hannover, , 2015. S. 87-111 (Forschung / Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Bibliothek; 1)

Neitzke G. Ethikberatung und Ethikkomitees als Instrumente der Entscheidungsunterstützung. In: Marckmann G[Hrsg.]: Praxisbuch Ethik in der Medizin. 1. Aufl.Berlin: MWV Med. Wiss. Verlagsges., 2015. S. 23-33

Neitzke G. Gesellschaftliche und ethische Herausforderungen des Advance Care Plannings. In: Coors M, Jox RJ, Schmitt Jinder[Hrsg.]: Advance Care Planning: Von der Patientenverfügung zur gesundheitlichen Vorausplanung. 1. Aufl.Stuttgart: Kohlhammer, 2015. S. 152-163

Neitzke G. Klinische Ethikberatung. In: Sturm D, Spaeth A[Hrsg.]: Handbuch Bioethik. Stuttgart [u.a.]: Metzler, 2015. S. 263-267

Neitzke G. Medizinische und Ärztliche Indikation - zum Prozess der Indikationsstellung. In: Dörries A, Lipp V[Hrsg.]: Medizinische Indikation: Ärztliche, ethische und rechtliche Perspektiven; Grundlagen und Praxis. Stuttgart: Kohlhammer, 2015. S. 83-93

Neitzke G. Umgang mit Suizidwünschen. In: Marckmann G[Hrsg.]: Praxisbuch Ethik in der Medizin. 1. Aufl.Berlin: MWV Med. Wiss. Verlagsges., 2015. S. 167-172

Reimann S, Strech D, Marckmann G. Kostensensible Leitlinien: Einschätzungen von Entscheidungsträgern und Interessenvertretern im deutschen Gesundheitswesen. In: Marckmann G[Hrsg.]: Kostensensible Leitlinien: evidenzbasierte Leistungssteuerung für eine effiziente und gerechte Gesundheitsversorgung. Berlin: Med. Wiss. Verl.-Ges, 2015. S. 157-180

Stiftung Denkmal für die Ermordeten Juden Europas, Beyer C, Fuchs P, Hinz-Wessels A, Hohendorf G, Rötzoll M, Thelen H, Thiel J. Tiergartenstrasse 4: Gedenk- und Informationsort für die Opfer der nationalsozialistischen Euthanasie-Morde. Berlin: Stiftung Denkmal für die ermordeten Juden Europas, 2015.

Stöckel S. Ein neues Gesundheitsverständnis und der öffentliche Gesundheitsdienst. In: Kuhn J, Heyn M[Hrsg.]: Gesundheitsförderung durch den öffentlichen Gesundheitsdienst. 1. Aufl.Bern: Verlag Hans Huber, 2015. S. 41-50

Stoff H. Der erfolgreiche Mensch. Ludwig Lewins transatlantisches Projekt, 1928. In: Kleiner Stephanie, Suter R[Hrsg.]: Guter Rat: Glück und Erfolg in der Ratgeberliteratur 1900-1940. Berlin: Neofelis Verlag, 2015. S. 135-159 (Glück und Erfolg)

Stoff H. Gift in der Nahrung: zur Genese der Verbraucherpolitik Mitte des 20. Jahrhunderts. Stuttgart: Steiner, 2015. (Wissenschaftsgeschichte)

Strech D. Evidenzbasierte Medizin in der Praxis: Bedarf und Herausforderungen aus ethischer Perspektive. In: Marckmann G[Hrsg.]: Praxisbuch Ethik in der Medizin. 1. Aufl.Berlin: MWV Med. Wiss. Verlagsges., 2015. S. 79-88

Strech D. Interessenkonflikte. In: Marckmann G[Hrsg.]: Praxisbuch Ethik in der Medizin. 1. Aufl.Berlin: MWV Med. Wiss. Verlagsges., 2015. S. 215-222

Strech D, Marckmann G. Umgang mit begrenzten Mitteln in deutschen Kliniken: Empirische Befunde. In: Marckmann G[Hrsg.]: Kostensensible Leitlinien: evidenzbasierte Leistungssteuerung für eine effiziente und gerechte Gesundheitsversorgung. Berlin: Med. Wiss. Verl.-Ges, 2015. S. 1-30

Werdecker L. Krankheitsspezifische Vorausplanung am Beispiel der Herzinsuffizienz. In: Coors M, Jox Ralf J, in der Schmitten J[Hrsg.]: Advance Care Planning: von der Patientenverfügung zur gesundheitlichen Vorausplanung. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer, 2015. S. 342-353

### **Herausgeberschaften**

Stiftung Denkmal für die Ermordeten Juden Europas, Beyer C, Fuchs P, Hinz-Wessels A, Hohendorf G, Rotzoll M, Thelen H, Thiel J[Hrsg.]: Tiergartenstrasse 4: Gedenk- und Informationsort für die Opfer der nationalsozialistischen Euthanasie-Morde. 1. Aufl. Berlin: Stiftung Denkmal für die ermordeten Juden Europas, 2015. 134 S.: zahlr. Ill.

### **Abstracts**

2015 wurden 12 Abstracts publiziert.

## 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 Folgen chronischer Krankheit; Patientenschulung; Händehygiene

### Forschungsprofil

Die Forschungs- und Lehreinheit Medizinische Psychologie befasst sich im Sinne von Grundlagenforschung und angewandter Forschung mit psychosozialen Bedingungen der Entstehung, des Verlaufs und der Behandlung chronischer Krankheiten. Im Vordergrund stehen Forschungsfragen zur Krankheitsbewältigung, zum Therapieverhalten und zur Rehabilitation bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes und verschiedenen chronischen Krankheiten im Kindesalter. Weitere Schwerpunkte konzentrieren sich auf die ärztliche Kommunikation zur Verbesserung der Versorgungsqualität und des Therapieverhaltens in allen Altersgruppen sowie die psychologische Förderung hygienischer Händedesinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen.

Mehrere multizentrische, nationale und internationale Projekte befassen 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; Delfin-Programm). Dabei wurden psychodiagnostische Verfahren für die Entwicklungsdiagnostik und die 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 Diabetesversorgung für Kinder und Jugendliche zu definieren und Referenzzentren zu etablieren. In einem anschließenden EU-Projekt wird ein zertifiziertes Curriculum zur Ausbildung von Diabetesberatern entwickelt. Im Kompetenznetz wird die psychische Entwicklung sehr früh an Typ-1-Diabetes erkrankter Kinder untersucht.

Daneben werden in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum München, der TU München und dem Institut für Diabetesforschung die psychischen Belastungen von Familien durch bevölkerungsweite Screenings zur Diabetesprädiaktion (Fr1da-Studie in Bayern) und durch medikamentöse Prävention bei gesunden Geschwistern betroffener Patienten evaluiert. Das Projekt „Lebenschancen mit Diabetes“ untersucht die Versorgungsqualität, metabolische und psychosoziale Outcomes von jungen Erwachsenen mit Diabetes nach dem Wechsel in die internistische Betreuung. Gemeinsam mit dem Helmholtz Zentrum München werden mit Längsschnittdaten der Forschungsplattform KORA psychosoziale Aspekte des Körperlebens bei Adipositas im Erwachsenenalter untersucht. Im Promotionsprogramm GESA wird in Kooperation mit acht niedersächsischen diabetologischen Schwerpunktpraxen das Fußpflegeverhalten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in Abhängigkeit vom Vorliegen eines diabetischen Fußsyndroms untersucht.

Die psychologische Förderung hygienischer Händedesinfektion wird im Rahmen des BMG-Projekts PSYGIENE in Kooperation mit der Krankenhaushygiene und der Gesundheitsökonomie untersucht. Ein Schwerpunkt ist die medizinpsychologische Analyse von Einflussfaktoren auf die Compliance in diesem Bereich professionellen Versorgungshandelns.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Development of an European Certified Diabetes Educator Course (EU-CDEC)



In the last decade diabetes care in Europe has been developing successfully. Despite the efforts, however, tremendous differences still exist across the countries in the training, qualifications and responsibilities of diabetes educators and as a result in the delivery of diabetes care. As SWEET data has been continuously showing the spread in the health related outcomes is dramatically large. Recent comparisons of international registries of paediatric patients' clinical data from Germany, Austria, UK and USA have confirmed the discrepancies in diabetes care and outcomes of children and young people with type 1 diabetes. For example, the average haemoglobin for children and adolescence with type 1 diabetes is 7.9 in Germany, 8.5 in the USA and 9 in the UK.

The pivotal role of the diabetes educators in the achievement of good diabetes management has been recognised. Therefore, the aim of the Leonardo da Vinci Transfer of Innovation project (2013-2015) was to align EU countries to provide a paediatric standardized diabetes educator course which could be adapted, implemented, recognized and accredited Europe wide. The EU-ADE course will fill the gap and provide the necessary training, in order for Health Care Professionals (HCPs) to deliver the care that is urgently needed. The objectives of the project were to identify country specific impediments and facilitators for the implementation of an EU-wide diabetes educator course; to develop standardized blueprint for a diabetes educator course based on the German curriculum and international practice guidelines (i.e. ISPAD, IDF) incorporating European Credit System for Vocational Education and Training (ECVET) learning outcomes and points; to establish an accreditation process for the educator role with the agreed assessment, validation and recognition procedures aligned to ECVET.

The two year European project united seven partners from six EU countries; these were Great Britain (main investigator), Czech Republic, Germany, Greece, Portugal and Slovenia. The aim of the work package which Medical Psychology at the Hannover Medical School was responsible for was to develop the blueprint for structured education training for paediatric diabetes educators in Europe based on the German structured and evidence-based curriculum. The objectives were to compare and contrast the individual components from the findings of previous package (i.e. questionnaires on diabetes care in individual countries collected from HCPs, stake holders and families with a child with type 1 diabetes) with the individual components of the German CDE course. This process included a careful consideration to the different cultural, social and political learning environments in each partner country.

In the workshops, all partners critically discussed the German curriculum which served as a base for the EU blueprint. They also reviewed the draft of the CDEC curriculum based on the German educator course and critically evaluated its content, philosophy, learning style, and structural requirements considering country specific needs, resources and barriers for implementation. The blueprint was then amended accordingly. Inter-rater reliability among seven international judges representing seven diabetes centres in terms of the content and mode of delivery was measured by percentage figures. Individual national requirements, qualification opportunities and barriers were intensively discussed; needs and strengths described.

Diabetes educators received a special focus in this project. Using various means of data collection (i.e. focus groups, semi-structured interviews, questionnaires) their role, resources, and skills range were discussed and summarized. As



part of the project, children and young people with type 1 diabetes as well as parents from the UK, Czech Republic, Greece, Germany, Portugal and Slovenia spoke about their experiences with diabetes educators.

Previous work package summarized that there is currently no accreditation course in Europe. Only Germany developed structured qualification courses for health professional groups (i.e. physicians, educators, dietitians and psychologists). Slovenia reported having a course for educators; however the philosophy, pedagogy and consistency with ISPAD guidelines have not been assessed. Furthermore, there are no other courses for diabetes educators in Europe. Thus, the blue print addresses a gap in the diabetes service in Europe. The partners reported a need for a comprehensive training curriculum, which includes not only information on diabetes but also the description of how the knowledge and skills can be applied to children, adolescents and their families.

The interviews with patients showed that regardless their age, children, young people with diabetes as well as their parents reported similar experiences and expectations from the diabetes educators. The most often acknowledged characteristics of diabetes educators across Europe were their availability, presence and their clarity in conveying complex information. The testimonials show, how relevant and valuable the diabetes educators are in the time of the diagnosis and later on. They are necessary to maintain the high quality of diabetes education. Diabetes educators provide ongoing guidance to patients in the diabetes management. The short testimonial film can be seen via the Project website (<http://www.eu-cdec.eu/>).

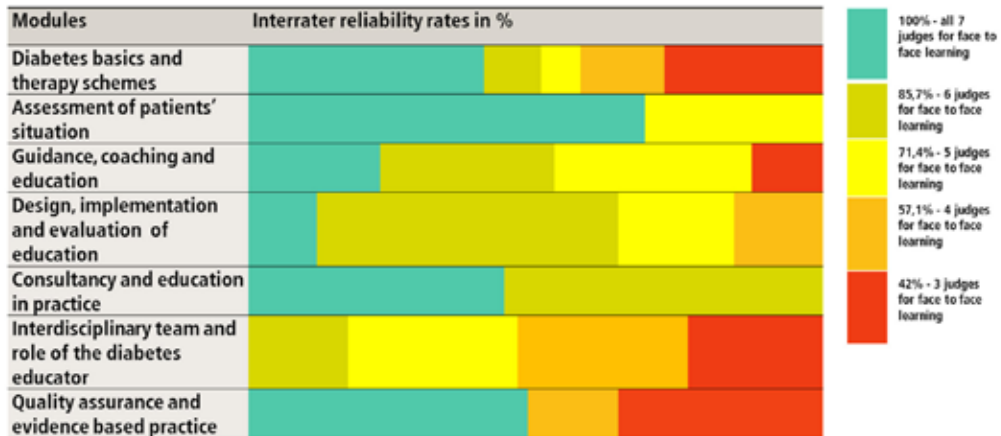
Addressing the gap and as a result of the workshops, interviews and revisions of the existing German curriculum, the EU-CDEC blueprint has been finalized. It consists of 69 topics combined into seven modules which are delivered in five blocks within 12 weeks over two years (outlined in Table 1).

Learning area	EU-CDEC blueprint: Course Learning Outcomes Mapping							Total
	1		2			3		
	Health care process – exploration and assessment of the health status of the patient		Guidance, consultancy, coaching, & education			Interdisciplinary work in the diabetes team		
Module number	1.1	1.2	2.1	2.2	2.3	3.1	3.2	
Module content	Diabetes basics and therapy schemes	Assessment of the patients' situation	Planning, designing and reflection on case scenarios using bio-psycho-social processes	Planning, organising, implementation and evaluation of educational programmes	Consultancy and education in practise	The role of diabetes educator as part of a care team.	Quality assurance, case management and evidence-based practise.	
AQR Level	4	4	5	5	5	5	4	
Assessment	60min. exam 120min exam	Health history taking (2000 word essay)	Case study of a consultation (2000 word essay)	Reflection on video-based excerpts from an educ. session (2000 word essay)	Oral exam (15 min.)	Lecture (20 min.)	none	
Theory hrs	170	80	70	70	16	50	60	516
Practise hrs	50	150	80	70	234	0	0	584
Self-learning	80	70	150	160	50	100	90	700
Workload	300	300	300	300	300	150	150	1800
ECVET transfer	possible	possible	possible	possible	possible	possible	Not possible	

Tab. 1: Outline and ECVET credit points of the EU-Certified Diabetes Educator Course

The EU-CDE course received positive assessment as being comprehensive and tangible to implement. For example, the partners expressed the necessity to work in interdisciplinary teams consisted of physicians, nurse educators, dieticians and psychologists. The agreement among all partners ranged between 50% and 100% (Table 2). Out of 69 topics all partners classified 44 as subjects to be taught face to face. Further 18 topics were assessed as face to face subjects by all but one partner (83.5%). Out of 69 topics only nine were assessed by 50% of the partners as compatible for e-learning. The high agreement towards face to face learning shows how crucial it is to provide the students the

opportunity to meet and practise the skills together. The course promotes self-reflection and experiential learning. The partners' disagreement and suggested amendments addressed the structural requirements only. As a result the entry criteria for the EC-CDE course were expanded by motivational letter, agreement from clinical lead/employer to enroll on the course as well as knowledge and skills test. The partners also suggested further learning outcomes to expand some of the existing learning units. These were: sensors, different therapies, psychological problems (e.g. family functioning, how to recognize emotional problems, fears in families, burden of diabetes), in-depth dietitian topics (e.g. carbs and protein counting, amount and healthy food).



Tab. 2: Inter-rater reliability rates between seven judges regarding content and mode of delivery of each module

The European curriculum for diabetes educators (i.e. EU CDEC blueprint) has been described in line with the European evaluation system, ECVET. The ECVET credit system makes it possible to describe the qualification and make the skills transferable alongside the label of the academic degree (see Table 1). The EU CDEC curriculum is an advanced course designed for MA or equivalent level of education. Being defined within the ECVET credit points, it enables clear recognition of awards in each European country. In theory, the course can be attended everywhere in Europe and the award resulting from passing the exams, could be recognised everywhere in Europe as well. In practise, however, there are several barriers to this process which the project were identified. Language, limited budget, part-time employment are the most common obstacles in order to attend a course in another country. Another crucial barrier is still the lack of international accreditation for the diabetes educators. The overall agreement towards the content of the EU CDEC was challenged at the stage of drafting the implementation strategy. The partial disagreement in terms of the mode of delivery and the choice of e-learning in some of the topics which require self-reflection and exchange with others, point towards a discrepancy in the attitude and philosophy of learning. The goal of maintaining high quality of the EU CDEC was at risk in face of paucity of resources in some European countries.

Considering the barriers of implementing the comprehensive EU CDEC training, a shorter course has been planned. The EU CDEC blueprint will serve as a baseline for this course. The advanced course based on the EU CDEC blueprint aims to meet the continuing professional development needs of those working in children's diabetes. The details of the advanced international diabetes educator course are available via the international diabetes network, SWEET website (<http://www.sweet-project.eu/relaunch/>).

Further on, the project aimed to define and accredit the profession of diabetes educator across Europe. The accreditation for diabetes educators EU-wide is a multifaceted procedure. In Europe we are still at the early stages of this

process - it requires vast political work on a national and international level to amend and unify diverse qualification systems. The barriers for accreditation are around the re-funding and the definition of salary thresholds for diabetes nurses and dieticians across Europe. The road towards equality in health systems within Europe is still long. However, projects like the EU-CDEC which are driven by international guidelines and at the same time incorporate national needs and resources are a substantial step towards equality of health care.

■ Projektleitung: Webster, Liz, (BSc (Hons), MSc), Leeds Beckett University, UK; Kooperationspartner: Zinken, Katarzyna (Dr.) & Lange, Karin (Prof. Dr.), Medical Psychology Unit, Hannover Medical School, Germany; Danne, Thomas (Prof. Dr.) & Aschemeier, Bärbel (Dr.), Foundation Hannoversche Kinderheilstalt, Germany; Bratina, Natasa (Prof.), University Children's Hospital, Slovenia; Raposo, Joao (Prof.), Associacao Protectora dos Diabeticos de Portugal, Portugal; Sumnik, Zdenek (Prof.), University Hospital Motole, Czech Republic; Vazeou, Andriani (Dr.), P&A Kyriakou Children's Hospital, Greece; Förderung: Leonardo da Vinci Transfer of Innovation under the Lifelong Learning Programme, ECORYS UK

### Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

#### **Development of an European Certified Diabetes Educator Course (EU-CDEC)**

■ Projektleitung: Webster, Liz, (BSc (Hons), MSc), Leeds Beckett University, UK; Kooperationspartner: Zinken, Katarzyna (Dr.) & Lange, Karin (Prof. Dr.), Medical Psychology Unit, Hannover Medical School, Germany; Danne, Thomas (Prof. Dr.) & Aschemeier, Bärbel (Dr.), Foundation Hannoversche Kinderheilstalt, Germany; Bratina, Natasa (Prof.), University Children's Hospital, Slovenia; Raposo, Joao (Prof.), Associacao Protectora dos Diabeticos de Portugal, Portugal; Sumnik, Zdenek (Prof.), University Hospital Motole, Czech Republic; Vazeou, Andriani (Dr.), P&A Kyriakou Children's Hospital, Greece; Förderung: Leonardo da Vinci Transfer of Innovation under the Lifelong Learning Programme, ECORYS UK

#### **SET 1: Screening von Essstörungen bei Typ 1 Diabetes**

■ Projektleitung: Saßmann, Heike (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: Kooperationspartner: 6 pädiatrische Diabeteszentren deutschlandweit; Förderung: Stiftung „Das zuckerkranken Kind“

#### **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 Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: Diverse Universitätskinderkliniken und pädiatrische Zentren bundesweit; Förderung: BMG

#### **Fit für ein besonderes Leben: Geschwistermodul im Modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien (ModuS)**

■ Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Dr. Rüdiger Szczepanski, Kinderhospital Osnabrück; Kooperationspartner: Kompetenznetz Patientenschulung im Kindes- und Jugendalter (KomPaS); Förderung: Robert-Bosch-Stiftung

#### **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 Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH, pädiatrische Diabeteszentren aus acht weiteren europäischen Staaten; Förderung: Europäische Union

#### **Screeningsprojekte zum frühen Typ-1-Diabetes (TEENDIAB, Pre-Point und Fr1da)**

■ 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; Kooperationspartner: Lange, Karin (Prof. Dr.), Müller, Iris (Dr.) und Bassy, Mirjam (cand. med.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: JDRF (Juvenile Diabetes Reseach Foundation), Land Bayern, BKK Landesverband Bayern

**"Lebenschancen mit Typ 1 Diabetes 2012": Erfassung der psychosozialen und metabolischen Situation von jungen Erwachsenen (18 - 30 Jahre), die als Kinder an Typ-1-Diabetes erkrankt sind**

■ Projektleitung: Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH, Rölver, Klaus-Martin (Dipl.-Psych.), Quakenbrück; Förderung: Deutsche Diabetes Stiftung

**Education program for children with type 1 diabetes**

■ Projektleitung: Zinken, Katarzyna (Dr.) & Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: SWEET e.V.; Förderung: Roche Diagnostics

**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

**Barrieren bei der Implementierung: (1) von Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale, (2) der Kurzfassung der Leitlinien zur Behandlung des Asthma bronchiale, (3) Wissensstand vom hausärztlichen Weiterbildungsassistenten zur Behandlung des Asthma bronchiale**

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., MPH); Förderung: Deutsche Atemwegsliga e. V.

**Lehre von Naturheilverfahren**

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., MPH); Förderung: Rut- und Klaus-Bahlsen-Stiftung

**Homöopathie im medizinischen Curriculum**

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., MPH); Förderung: Karl und Veronica Carstens-Stiftung

**Manuelle Therapie bei akuten Rückenschmerzen**

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., MPH); 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 Karpaltunnelsyndroms**

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., MPH); Kooperationspartner: Schmiemann, Guido (Dr., M.P.H.), Institut für Public Health und Pflegeforschung, Universität Bremen; Förderung: Karl und Veronica Carstens-Stiftung

**Entwicklung eines Schulungs- und Adhärenzprogramms für Kinder mit Wachstumshormonmangel**

■ Projektleitung: Ernst, Gundula (Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Szczepanski, Rüdiger (Dr.), Kinderhospital Osnabrück; Förderung: Ipsen Pharma

**DELFIN - Das Elternprogramm für Familien von Kindern mit Diabetes Typ 1**

■ Projektleitung: Saßmann, Heike (Dr.), Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Förderung: Berlin-Chemie AG

**Fit für die weiterführende Schule - ein evaluiertes Schulungsprogramm für Kinder mit Typ-1-Diabetes**

■ Projektleitung: Kordonouri, Olga (Prof. Dr.), Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Hannover, & Lange, Karin (Prof. Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: Aschemeier, Bärbel (Dr.) & Gottwald, Isa (Dr.), Kinder- und Jugendkrankenhaus auf der Bult, Hannover; Förderung: Stiftung zuckerkrankes Kind

**Social inequalities in body weight dissatisfaction in adults of different weight status and physical activity: a longitudinal analysis of the KORA-survey S4 and its two follow-ups F4 and FF4**

■ Projektleitung: von Lengerke, Thomas (PD Dr.), Forschungs- und Lehrereinheit Medizinische Psychologie, MHH; Kooperationspartner: Holle, Rolf (Prof. Dr.), Laxy, Michael (MPH), Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen; Peters, Annette (Prof. Dr.), Thorand, Barbara (PD Dr.), Meisinger, Christa (Prof. Dr.), Helmholtz Zentrum München - Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie II; Förderung: Teilprojekt der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA-Projektvereinbarungen 121/15 und 130/15)

**FPDM multimorbidity branch and FPDM depression branch**

■ Projektleitung: Lingner, Heidrun (Dr., MPH); Kooperationspartner: Le Reste, Jean-Yves (Prof. Dr.) & Nabbe, Patrice (Dr.), Universität Brest

**Originalpublikationen**

Bächle C, Lange K, Stahl-Pehe A, Castillo K, Holl RW, Giani G, Rosenbauer J. Associations between HbA1c and depressive symptoms in young adults with early-onset type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2015;55:48-58

Bonifacio E, Ziegler AG, Klingensmith G, Schober E, Bingley PJ, Rottenkolber M, Theil A, Eugster A, Puff R, Peplow C, Buettner F, Lange K, Hasford J, Achenbach P, Pre-POINT Study Group. Effects of high-dose oral insulin on immune responses in children at high risk for type 1 diabetes: the Pre-POINT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(15):1541-1549

Buhr-Schinner H, Braune R, Quadder B, Buchbender W, Heitmann R, Hummel S, Tönnemann U, van der Meyden, Schultz K, Ernst S, Großhennig A, Schleaf T, Lingner H. Sozialmedizinische Aspekte der Rehabilitation bei Sarkoidose Ergebnisse der ProKaSaRe-Studie (Prospektive multizentrische Katamnese studie Sarkoidose in der pneumologischen Rehabilitation). *Pneumologie* 2015;69:P425

Christen H-J, Kordonouri O, Lange K, Berendonk C. Pilotstudie zum interprofessionellen Feedback in der pädiatrischen Weiterbildung. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015;163(5):455-462

Ismail F, Eisenburger M, Lange K, Schneller T, Schwabe L, Stempel J, Stiesch M. Identification of psychological comorbidity in TMD-patients. *Cranio* 2015;DOI: 10.1179/2151090315Y.0000000008

Konrad K, Vogel C, Bollow E, Fritsch M, Lange K, Bartus B, Holl RW, German/Austrian DPV Initiative and the competence network of diabetes. Current practice of diabetes education in children and adolescents with type 1 diabetes in Germany and Austria: analysis based on the German/Austrian DPV database. *Pediatr Diabetes* 2015;DOI: 10.1111/peidi.12330

Kulzer B, Albus C, Herpertz S, Kruse J, Lange K, Lederbogen F, Petrak F. Psychosoziales und Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2015;10(S2):S158-S171

Lange K, Ziegler R, Neu A, Reinehr T, Daab I, Walz M, Maroun M, Schnell O, Kulzer B, Reichel A, Heinemann L, Parkin CG, Haak T. Optimizing insulin pump therapy: the potential advantages of using a structured diabetes management program. *Curr Med Res Opin* 2015;31(3):477-485

Le Reste JY, Nabbe P, Lingner H, Kasuba Lazić D, Assenova R, Munoz M, Sowinska A, Lygidakis C, Doerr C, Czachowski S, Argyriadou S, Valderas J, Le Floch B, Derriennic J, Jan T, Melot E, Barraine P, Odorico M, Lietard C, Van Royen P, Van Marwijk H. What research agenda could be generated from the European General Practice Research Network concept of Multimorbidity in Family Practice? *BMC Fam Pract* 2015;16(1):125

Le Reste JY, Nabbe P, Rivet C, Lygidakis C, Doerr C, Czachowski S, Lingner H, Argyriadou S, Lazić D, Assenova R, Hasaganic M, Munoz MA, Thulesius H, Le Floch B, Derriennic J, Sowinska A, Van Marwijk H, Lietard C, Van Royen P. The European general practice research network presents the translations of its comprehensive definition of multimorbidity in family medicine in ten European languages. *PLoS One* 2015;10(1):e0115796

Lingner H, Grosshennig A, Flunkert K, Buhr-Schinner H, Heitmann R, Tönnemann U, van der Meyden J, Schultz K. ProKaSaRe Study Protocol: A Prospective Multicenter Study of Pulmonary Rehabilitation of Patients With Sarcoidosis. *JMIR Res Protoc* 2015;4(4):e134

Lutze B, Chaberny IF, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtke L, Stahmeyer J, von Lengerke T. Intensive care physicians' and nurses' perception that hand hygiene prevents pathogen transmission:

Belief strength and associations with other cognitive factors. *J Health Psychol* 2015;DOI: 10.1177/1359105315595123

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* 2015;10(S2):S181-S191

Neu A, Lange K, Barrett T, Cameron F, Dorchy H, Hoey H, Jarosz-Chobot P, Mortensen HB, Robert JJ, Robertson K, de Beaufort C, Hvidoere Study Group. Classifying insulin regimens - difficulties and proposal for comprehensive new definitions. *Pediatr Diabetes* 2015;16(6):402-406

Sassmann H, Albrecht C, Busse-Widmann P, Hevelke LK, Kranz J, Markowitz JT, Marshall LF, Meurs S, de Soye IH, Lange K. Psychometric properties of the German version of the Diabetes Eating Problem Survey-Revised: additional benefit of disease-specific screening in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015;32(12):1641-1647

Schmiemann G, Blase L, Seeber C, Joos S, Steinhäuser J, Ernst G, Grosshennig A, Hummers-Pradier E, Lingner H. Manual Therapy by General Medical Practitioners for Nonspecific Low Back Pain in Primary Care: The ManRuck Study Protocol of a Clinical Trial. *J Chiropr Med* 2015;14(1):39-45

Suhling H, Knuth C, Haverich A, Lingner H, Welte T, Gottlieb J. Employment after lung transplantation-a single-center cross-sectional study. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(13):213-219

von Lengerke T. Adipositas als Ausdruck sozialer Ungleichheit. *Public Health Forum* 2015;23(1):21-23

von Lengerke T, Lutze B, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtke L, Stahmeyer J, Chaberny IF. Psychosocial determinants of self-reported hand hygiene behaviour: a survey comparing physicians and nurses in intensive care units. *J Hosp Infect* 2015;91(1):59-67

Weltermann BM, Gerasimovska-Kitanovska B, Thielmann A, Chambe J, Lingner H, Pirrotta E, Buczkowski K, Tekiner S, Czachowski S, Edirne T, Zielinski A, Yikilkan H, Koskela T, Petrazzuoli F, Hoffman RD, Petek Ster M, Guede Fernandez C, Uludag A, Hoffmann K, Mevsim V, Kreitmayer Pestic S. Self-Care Practices for Common Colds by Primary Care Patients: Study Protocol of a European Multicenter Survey-The COCO Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:272189

Ziegler C, Liberman A, Nimri R, Muller I, Klemencic S, Bratina N, Bläsing S, Remus K, Phillip M, Battelino T, Kordonouri O, Danne T, Lange K. Reduced Worries of Hypoglycaemia, High Satisfaction, and Increased Perceived Ease of Use after Experiencing Four Nights of MD-Logic Artificial Pancreas at Home (DREAM4). *J Diabetes Res* 2015;2015:590308

### Buchbeiträge, Monografien

Ernst G. Ambulante Patientenschulungen nach §43 SGB V. In: Ernst G, Szczepanski R[Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm für chro-

nisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien - ModuS; Band 1: Modulare Patientenschulung. 2., überarb. Aufl.Lengerich: Pabst Science Publ., 2015. S. 9-10

Ernst G, Szczepanski R. Qualitätsmanagement im modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder, Jugendliche und deren Familien (ModuS). In: Ernst G, Szczepanski R[Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien - ModuS; Band 2: Qualitätsmanagement und Trainerausbildung. 2., überarb. Aufl.Lengerich: Pabst Science Publ., 2015. S. 6-42

Ernst G, Szczepanski R, Baumann U, Benz M, Brockmann G, Claßen M, Das A, Faiß M, Gebert N, Hagemeister K, Jaeschke R, Meyer U, Kretzschmar A, Kretzschmar B, Kuwertz-Bröking E, Lange K, Lehmann C, Noeker M, Scheewe S, Schürmann G, Staab D, Steuber C, Wagner P, Weber L. Curriculum Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien - ModuS. In: Ernst G, Szczepanski R[Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien - ModuS; Band 1: Modulare Patientenschulung. 2., überarb. Aufl.Lengerich: Pabst Science Publ., 2015. S. 21-124

Neu A, Bürger-Büsing J, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, Holterhus PM, Kapellen T, Karges B, Kordonouri O, Lange K, Müller S, Raile K, Schweizer R, von Sengbusch S, Stachow R, Wagner V, Wiegand S, Ziegler R. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter: Diabetes Gesellschaft (DDG) 2015, S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015 AWMF-Registernummer 057-016. [Berlin]: DDG, 2015.

Remus K, Bläsing S, Lange K. Fit für die Schule - ein Trainingsprogramm für 5- bis 7-jährige Kinder mit Typ 1 Diabetes. Mainz: Kirchheim, 2015.

Sassmann H, Lange K. Delfin Trainerleitfaden: das Elternprogramm für Familien von Kindern mit Diabetes. Mainz am Rhein: Kirchheim + Co, 2015.

Sassmann H, Lange K. Delfin Eltern-Schulungshandbuch: das Elternprogramm für Familien von Kindern mit Diabetes. Mainz am Rhein: Kirchheim + Co, 2015.

### Herausgeberschaften

Ernst G, Szczepanski R[Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien - ModuS; Band 1: Modulare Patientenschulung. 2., überarb. Aufl.Lengerich: Pabst Science Publ., 2015. 124 S.

Ernst G, Szczepanski R[Hrsg.]: Modulares Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche sowie deren Familien - ModuS; Band 2: Qualitätsmanagement und Trainerausbildung. 2., überarb. Aufl.Lengerich: Pabst Science Publ., 2015. 73 S.

### Abstracts

2015 wurden 13 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Enayatpour, Golsa (Dr. med.): Erwartungen an anästhesiologische Aufklärungsgespräche und die Reduktion präoperativer Angst Ergebnisse einer Patientenbefragung in der Anästhesieambulanz der MHH.

Jablonka, Alexandra (Dr. med.): Gesundheitsbezogene Lebensqualität adipöser Kinder und Jugendlicher Entwicklung der subjektiven Lebensqualität durch die Teilnahme an einem interdisziplinären Schulungsprogramm und Vergleich zur Normstichprobe.

Lutze, Bettina (Dr. rer. biol. hum.): Verhaltenspsychologisch orientierte Infektionsprävention welchen Einfluss hat die subjektive Risikowahrnehmung von Ärzten und Pflegekräften auf ihr infektspräventives Händehygieneverhalten?

Wehner, Christiane Doris (Dr. med.): Psychische Auswirkungen der Teilnahme an einem Typ-1-Diabetesscreening bei 8-12-jährigen Kindern Ergebnisse der TEENDIAB-Studie zur prospektiven Verlaufsbeobachtung der Autoimmunität.

## Stipendien

Bassy, Mirjam (cand. med.): Stipendium der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Teilnahme an der 50. Jahrestagung der DDG.

Bassy, Mirjam (cand. med.): Stipendium der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Teilnahme am Herbstkongress der DDG.

Hevelke, Linnea (cand. med.): Stipendium der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Teilnahme an der 50. Jahrestagung der DDG.

Jördening, Mia (cand. med.): Stipendium der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur Teilnahme am Herbstkongress der DDG.

Kröning, Barbara (MPH): 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 "Fußpflegewissen und -verhalten von Patienten mit einem diabetischen Fußsyndrom: Eine Querschnittsstudie zur Wissens-Verhaltens-Lücke und zur Rolle von Barrieren".

## Wissenschaftspreise

Lange, Karin (Prof. Dr.), Saßmann, Heike (Dr.): Heinrich-Sauer-Preis 2015 des Herz- und Diabeteszentrum NRW (HDZ NRW).

Ernst, Gundula (Dr.): ADHS-Förderpreis der Firma Shire für das Projekt "Erwachsen werden mit ModuS: Fit für den Wechsel. Transitionsmodul im Modularen Schulungsprogramm für chronisch kranke Kinder und Jugendliche („ModuS“)".

Ernst, Gundula (Dr.): Leonard-Thompson-Gedächtnispreis der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie (AGPD e. V.) in der DDG für das Projekt „Übergangskompass - Transitionshilfe für chronisch kranke Jugendliche und ihre Behandler“ ([www.diabetes-kinder.de](http://www.diabetes-kinder.de)).

Lingner, Heidrun (Dr., MPH): COPD-Förderpreis der Gesellschaft der Freunde der MHH für das Projekt „Versorgungssituation und Lebensqualität von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)“.

## Auszeichnungen

Lange, Karin (Prof. Dr.): Gerhardt Katsch Medaille der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG).

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Lange, Karin (Prof. Dr.): Mitglied der (S3) Leitlinienkommission „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kinder und Jugendalter“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und Mitglied der Leitlinienkommission „Psychosoziales und Diabetes mellitus“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG); 2. Vorsitzende 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.; Vorsitzende des Ausschuss Fachpsychologie Diabetes DDG und Leiterin des Ausbildungsgang 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 Zulassungsausschusses 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.): Mitglied des Netzwerk Lehre der MHH; Mitglied des Promotionsausschusses zur Erlangung des Titels Dr. PH der MHH.

## 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) • [mh-hannover.de/med\\_soziologie.html](http://mh-hannover.de/med_soziologie.html)

■ Keywords: Morbiditätskompression; sozialwissenschaftliche Forschungsmethoden; soziale Faktoren und Krankheit;

### Forschungsprofil

Das zentrale Forschungsthema der Medizinischen Soziologie 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 Studien zu sozialen Faktoren bei Ausbruch und Verlauf von Krankheiten werden Auswirkungen sozialstruktureller Merkmale auf chronische Krankheiten untersucht. Als Datengrundlagen dienen sowohl Befragungsdaten als auch 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 auf Erkrankungsrisiken.

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 Arbeiten entstanden in Kooperation mit Kliniken der MHH und mit anderen Einrichtungen, insbesondere mit Kliniken der Region Hannover, der Frauenklinik der Henriettenstiftung sowie mit der Pädiatrischen Kardiologie des Universitätsklinikums Göttingen.

Im Jahr 2015 wurde ein 2002 begonnenes Langzeitprojekt zur Bedeutung sozialer und psychischer Faktoren beim Verlauf von Brustkrebs abgeschlossen. Die Untersuchung von Mustern der Krankheitsbewältigung zeigte, das Reaktions- und Bewältigungsverhalten der Patientinnen keinerlei Effekte auf den biologischen Verlauf der Erkrankung aufwies. Abgeschlossen wurde ebenfalls ein Projekt zum Langzeitverlauf angeborener Herzfehler bei Kindern. In dieser DFG-geförderten Studie stand die Bedeutung des krankheitsbezogenen Wissens der Eltern nach dem poststationären Aufenthalt ihrer Kinder unmittelbar nach der Geburt sowie ein Jahr später im Mittelpunkt.

Im Jahr 2015 neu begonnen wurde ein Kooperationsprojekt mit dem IFB-Tx der MHH zu Geschlechterunterschieden bei Nierentransplantation. Studiengrundlagen Patienten- Behandlungs- und GKV-Daten, damit werden epidemiologische und klinische Perspektiven kombiniert. Erste Ergebnisse werden 2016 publikationsreif sein.

Im Rahmen des „Forschungsverbundes Familiengesundheit“ werden seit 2005 Evaluationsstudien in mutterspezifischen Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt. Den Schwerpunkt in den ersten Jahren bildeten Evaluationen der Struktur-, Prozess- und insbesondere der Ergebnisqualität der Einrichtungen. In den Jahren 2011 und 2012 wurden erstmals Evaluationen auf der Basis von Inanspruchnahmeparametern durchgeführt. Grundlage waren Daten der AOK Niedersachsen. Die bisher vorliegenden Studien an Müttern wurden 2015 auf Untersuchungen mit Vätern erweitert. Bisher wurden die Datengrundlagen geschaffen, 2016 werden Ergebnisse vorliegen.

Parallel zur Bearbeitung der beschriebenen inhaltlichen Themen werden Forschungsmethoden entwickelt, wenn sie in einem Projekt benötigt werden, aber nicht vorliegen oder wenn vorhandene Methoden noch nicht ausgereift sind.



Dies bezieht sich auf kognitive Verfahren zur Testung von Instrumenten, auf die Entwicklung von Fragebögen zum krankheitsbezogenen Wissen sowie auf die Weiterentwicklung bereits existierender, aber nicht vollständig einsatzbereiter Methoden zur Klassifikation des Bewältigungsverhaltens von Erkrankungen.

Die Medizinische Soziologie ist über forschungsbezogene Kooperationen international vernetzt, insbesondere mit dem Center for Health Equity Studies (CHESS, Stockholm), dem University College of London, dem Oslo University College, der Fakultät für Soziologie der Universität Pamplona, der Medizinischen Fakultät der Universität Catanzaro, der University of Western Ontario in London (Kanada) sowie mit der University of Massachusetts in Boston.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Morbiditätskompression und ihre Alternativen: Morbiditätsentwicklung bei chronischer Erkrankung und Multimorbidität**

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 stiegen die Lebenserwartungen sowohl bei Männern als auch bei Frauen kontinuierlich an, und bereits heute gibt es eine steigende Zahl von Menschen oberhalb des 100. Lebensjahrs, die sich guter Gesundheit erfreuen. Daraus ergeben sich Fragen nach der Länge der Lebensarbeitszeit, nach der künftigen 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 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.

Eine Verlängerung der Lebenserwartung muss jedoch nicht notwendigerweise mit einer Verkürzung von Krankheits- und Invaliditätsperioden verbunden sein. Gruenberg formulierte 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 und verbunden mit längeren Zeitperioden chronischen Leidens. Das Endergebnis wäre eine Verlängerung von Zeiten, die Menschen im Zustand von Krankheit und Invalidität verbringen.

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 sie auf ausgewählten Stichproben basieren, weil die Befunde nur unvollständige Schlüsse zulassen, aber auch, weil die Beobachtungszeiträume nicht lang genug waren.

##### **Fragestellungen**

In unserem 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, eine Ausweitung auf weitere Erkrankungen ist vorgesehen.

Das Projekt ist um die folgenden Themen zentriert:

- Erstmals soll anhand von unterschiedlichen Erkrankungen unter Verwendung von Daten zweier gesetzlicher Krankenversicherungen untersucht werden, wie sich Morbiditäten vor dem Hintergrund einer steigenden Lebenserwartung entwickeln.

- Das veränderte Morbiditätsgeschehen über die Zeit wird in Abhängigkeit von der sozialen Lage betrachtet. Damit können soziale Unterschiede in der Morbiditätsentwicklung aufgedeckt werden, also, ob nur bestimmte Teile der Bevölkerung von einer Morbiditätskompression profitieren, oder ob alle Gruppen der Bevölkerung in gleicher Weise erreicht werden.

- Aus den Ergebnissen des Projekts sollen Schlüsse zur künftigen Entwicklung der Lebensarbeitszeit sowie der medizinischen Versorgung gezogen werden. Die Befunde sollen es ermöglichen, zwischen der Fortschreibung des derzeitigen Anstiegs des Versorgungsaufwands, einer pessimistischen Variante mit überproportionalem Zuwachs und einer optimistischen mit stagnierendem oder geringerem Anstieg der Gesundheitskosten zu entscheiden.

Datenbasis

Die Hauptgrundlage des Projekts bilden die pseudonymisierten Daten der AOK Niedersachsen aus den Jahren 2005 bis 2014. Sie umfassen pro Jahr >2 Mill. Versicherte oberhalb des 17. Lebensjahrs. Diese Datengrundlage wurde in einem früheren Projekt auf Verwendbarkeit überprüft, Verwendungsprobleme wurden aufgedeckt, und es wurden Analyseroutinen entwickelt, die nun erneut zum Einsatz kommen. Zum Vergleich werden Daten der AOK Mettmann (Düsseldorf- Land) aus den Jahren 1987 bis 1996 verwendet. Sie wurden bereits in einem früheren Projekt zu sozialen Ungleichverteilungen von Krankheiten bereits genutzt; mit insgesamt ca. 400.000 Versicherten ist diese Datenbasis zwar kleiner als der Datensatz der AOK Niedersachsen, aber noch immer groß genug, um Analysen durchführen zu können.

Neben soziodemografischen Daten der Versicherten können Krankenhausaufenthalte, Medikamentendaten, ambulante Behandlungen und Arbeitsunfähigkeitszeiten einbezogen werden.

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 mit anderen Standorten können bereits entwickelte Lösungen adaptiert 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 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 Hauptversicherten, und dies trifft sowohl auf Frauen als auch auf mitversicherte Männer zu.

Ausgehend von der Definition der Multimorbidität der WHO werden im Projekt Umsetzungen in Diagnosen und Inanspruchnahmestrukturen 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.

Bisherige Befunde zur Morbiditätskompression:

Herzinfarkt: Für die Jahre 2005 bis 2013 nahm das Alter beim ersten Herzinfarkt bei Männern um 24 Monate zu, die Zunahme des durchschnittlichen Sterbealters lag etwa 1,5 Monate darunter (Abbildung 1). Bei Frauen waren die Veränderungen sowohl beim Infarkt- als auch beim Sterbealter so gering und inkonsistent, sodass davon ausgegangen muss, dass es über den Beobachtungszeitraum keine Veränderungen gegeben hat. Als Schlussfolgerung gab es relative

Kompression bei Männern, jedoch nicht bei Frauen. Diese Entwicklung ist bemerkenswert, weil es in den Jahren 1990 bis 1995 bei Männern als auch bei Frauen sowohl Zuwächse beim Alter zum ersten Herzinfarkt als auch beim Sterbealter gab. Dies lässt den Schluss zu, dass bei beiden Geschlechtern relative Morbiditätskompression stattgefunden hat. In beiden Fällen müssen die Ergebnisse vor dem Hintergrund der höheren Lebenserwartung und des höheren Alters zum Erstinfarkt bei Frauen interpretiert werden.

Wenn die Entwicklungen der Jahre 2005 bis 2013 nach Einkommensgruppen differenziert werden, zeigten sich die deutlichsten Zunahmen des Erstinfarktalters in den mittleren Einkommensgruppen, es gibt also deutliche soziale Unterschiede.

Diabetes Typ 2: In den Altersgruppen unterhalb des 40. Lebensjahrs fand sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein Absinken des Alters bei Erkrankungsmanifestation statt, während in den darüber liegenden Altersgruppen keine relevanten Änderungen gefunden wurden. Damit hat insgesamt eine Ausweitung der Morbidität stattgefunden, denn die Zeiten, die im Zustand von Erkrankung verbracht werden, nahmen zu. Die Analysen der auftretenden Sekundärerkrankungen von Diabetes Typ 2 zeigen, dass sich das Alter bei der Manifestation über den Zeitraum 2006 bis 2013 bei Männern um etwa 15 Monate nach oben verschoben hat, während es bei Frauen unverändert blieb.

Für den Fall Diabetes sollte es sich insgesamt um ein dynamisches Gleichgewicht handeln, denn die Abnahme von Komplikationen und deren Verschiebung nach oben deuten darauf hin, dass die Erkrankung besser behandelt werden kann. Als Erklärung kann nach dem derzeitigen Stand der Analysen davon ausgegangen werden, dass die Verschiebung der Erstmanifestation in jüngere Altersgruppen durch Veränderungen gesundheitsrelevanter Lebensweisen erklärt werden kann, die Abnahme von Komplikationen und Sekundärerkrankungen wären durch die Verbesserung medizinischer Behandlungsmuster erklärbar.

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried, (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Peter, Jürgen (Dr.); Eberhard, Sveja, (Dr.); AOK Niedersachsen Junius, Ulrike (PD Dr.); Institut für Allgemeinmedizin der MHH Weißenborn, Karin (Prof. Dr.); Abteilung/Klinik für Neurologie der MHH Effertz, Tobias (PD Dr.); Universität Hamburg, Fakultät für Betriebswirtschaft, Institut für Recht der Wirtschaft Ihle, Peter (Dr.); Schubert, Ingrid (Dr.); Universität Köln, Arbeitsgruppe Primärmedizinische Versorgung Blane, David Prof.; University College of London, London (UK) Bartley, Mel (Prof.); University College of London, London (UK); Förderung: AOK Niedersachsen

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Morbiditätskompression und ihre Alternativen

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Peter, Jürgen (Dr.); Eberhard, Sveja, (Dr.); AOK Niedersachsen; Förderung: AOK Niedersachsen

### Morbiditätskompression, Teil 1

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Peter, Jürgen (Dr.); Eberhard, Sveja, (Dr.); AOK Niedersachsen; Förderung: AOK Niedersachsen

### Geschlecht - Macht - Wissen in der Transplantation: Vom Mythos zur biomedizinischen Realität am Beispiel der Nierentransplantation. Projekt im Rahmen des Schwerpunkts GESCHLECHT - MACHT - WISSEN (Genderforschung in Niedersachsen), gefördert vom MWK des Landes Niedersachsen

■ Projektleitung: Geyer, Siegfried (Prof. Dr.) Melk, Anette (Prof. Dr.) (Hauptverantwortlicher und Sprecher des Projekts) Falk, Christine (Prof. Dr.) Schmidt, Bernhard Magnus Wilhelm (PD Dr.), Miemietz, Bärbel (Dr.); Förderung: MWK Niedersachsen

## Forschungsverbund Familiengesundheit

■ Projektleitung: Otto, Friederike (Dipl.-Päd.); Kooperationspartner: Träger der Mutter-/Kind-Einrichtungen (25 Kliniken); Förderung: Träger der Mutter-/Vater-Kind-Einrichtungen (25 Kliniken)

## Morbiditätskompression bei Diabetes Typ 2, Promotionsprojekt im Rahmen des Promotionsprogramms GESA

■ Projektleitung: Muschik, Denise (Mag.rer.nat), (Psychologie) Geyer, Siegfried (Prof. Dr.); Förderung: Graduiertenprogramm GESA, gefördert vom Land Niedersachsen

### Originalpublikationen

Engelmann C, Grote G, Miemietz B, Vaske B, Geyer S. Weggegangen - Platz vergangen?: Karriereaussichten universitären Gesundheitspersonals nach Rückkehr aus einer Elternzeit: Befragung und Beobachtungsstudie. Dtsch Med Wochenschr 2015;140(4):e28-e35

Geyer S. Soziale Ungleichheiten beim Auftreten chronischer Krankheiten. Bundesgesundheitsblatt 2016;59(2):181-187

Geyer S, Koch-Giesselmann H, Noeres D. Coping with breast cancer and relapse: Stability of coping and long-term outcomes in an observational study over 10 years. Soc Sci Med 2015;135:92-98

Muschik D, Jaunzeme J, Geyer S. Are spouses' socio-economic classifications interchangeable? Examining the consequences of a commonly used practice in studies on social inequalities in health. Int J Public Health 2015;60(8):953-960

Sperlich S, Geyer S. The impact of social and family-related factors on women's stress experience in household and family work. Int J Public Health 2015;60(3):375-387

Sperlich S, Geyer S. The mediating effect of effort-reward imbalance in household and family work on the relationship between education and women's health. Soc Sci Med 2015;131:58-65

Swart E, Gothe H, Geyer S, Jaunzeme J, Maier B, Grobe TG, Ihle P. Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. Gesundheitswesen 2015;77(2):120-126

### Buchbeiträge, Monografien

Geyer S. Compression of Morbidity. In: Wright JD [Hrsg.]: International encyclopedia of the social & behavioral sciences. 2. ed. Amsterdam: Elsevier, 2015. S. 463-468

Sperlich S, Geyer S. ERI-HF. Fragebogen zur Messung von Gratifikationskrisen in der Haus- und Familienarbeit. In: Richter D, Brähler E, Ernst J [Hrsg.]: Diagnostische Verfahren für Beratung und Therapie von Paaren und Familien. Göttingen: Hogrefe, 2015. S. 147-151 (Diagnostik für Klinik und Praxis; 8)

### Abstracts

2015 wurden 8 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Mylius, Maren (Dr. PH): Gesundheit und Krankheit undokumentierter MigrantInnen: medizinische Versorgung und die spezifische Rolle der Gesundheitsämter.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Geyer, Siegfried, (Prof. Dr.): Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie; Mitglied der Kontrollkommission des Instituts für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen (IMPP); Delegierter der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie bei der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften); 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 nationale und internationale Forschungsförderer (DFG; Agence Nationale de Recherche Frankreich) sowie für nationale und internationale Fachzeitschriften.; Vorsitz des Zentrums Öffentliche Gesundheitspflege der MHH; Mitglied der Promotionskommission zum (Dr.) in Public Health; Vorsitzender des Magisterprüfungsausschusses im Studiengang Public Health der MHH.

## 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, dem integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantationsmedizin (IFB-Tx) und dem neugegründeten Clinical Research Center (CRC) 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.

Im Jahr 2015 hat die DIGIT-HF-Studie die Rekrutierung aufgenommen. DIGIT-HF soll in einer kardiovaskulären Mega-Studie klären, ob Digitoxin, das häufig zur Behandlung von Herzschwäche eingesetzt wird, tatsächlich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität positiv beeinflussen kann. 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 nicht mehr an der durch das Institut für klinische Pharmakologie organisierten Lehre für Studienassistenten, Prüfärzte, und Studienleiter, entwickelt aber 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 (mit Stichtag 01.12.2015)

### **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, Thurid (Dr.), MHH, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: IFB-Tx

**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 (B.A. Med. Dok.); Fischer, Ronald (Dipl.-Ing. (FH)); Westphal, Max (M.Sc. Math.); Kooperationspartner: Welte, Tobias (Prof. Dr. med.), MHH, Pneumologie; Vogelmeier, Claus (Prof.), Universität Marburg für das Kompetenznetz ASCUNET; Förderung: BMBF

**CIARA: Randomized, Multi-centre, Phase II Trial to compare the Event-Free Survival of Clofarabine/ Ara-C (CIARA) of FLARSA Treatment in Patients with High Risk AML or Advanced MDS scheduled for 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 Stammzellentransplantation; 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.); Framke, Theodor (Dipl.-Stat.); 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

**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

**BE-RELACS: Biomarkers Explaining Induction of Alloimmunity and RElevance of ACute Rejections - A randomized, open label, single centre, biomarker trial (Be-RELACS): Biometrie**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Karch, Annika (Dipl.-Stat.); Kooperationspartner: Blume, Cornelia (PD); Haller, Hermann (Prof. Dr.), MHH, Klinik für Nephrologie; Förderung: IFB-Tx

**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

**ASTERIX: Advances in Small Trials dEsign for Regulatory Innovation and eXcellence**

■ Projektleitung: Koch, Armin (Prof. Dr.); Großhennig, Anika (Dr.); 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)

**SPECTRUM: 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 (B.A. 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 (B.A. Med. Dok.); Kooperationspartner: Hartmann, Carolin (Dr.), MHH Päd. Pneumologie; Förderung: IFB-Tx

**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.); Smith, Andrea (M. Sc. Biostat.); Flor, Tatjana (B.A. Med. Dok.); Kooperationspartner: Rohde, Gernot (Prof. Dr.), CAPNETZ; Welte, Tobias (Prof. Dr.), MHH Klinik für Pneumologie; Förderung: BMBF

**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 (B.A. Med. Dok.); Kooperationspartner: Pape, Lars (Prof. Dr.); Ahlenstiel, Thuid (Dr.), MHH, Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen, MHH; Förderung: IFB-Tx

**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.); Smith, Andrea (M. Sc. Biostat.); Kooperationspartner: Hagen, Anja (Dr.), Gorennoi, Vitali (Dr. Dr.), MHH Epidemiologie/Sozialmedizin; Förderung: BMBF

**Originalpublikationen**

Budde S, Noll Y, Zieglschmid V, Schroeder C, Koch A, Windhagen H. Determination of the efficacy of EVICEL on blood loss in orthopaedic surgery after total knee replacement: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015;16:299

Deterding K, Grüner N, Buggisch P, Galle PR, Spengler U, Hinrichsen H, Berg T, Potthoff A, Grohennig A, Koch A, Diepolder H, Lüth S, Feyerabend S, Jung MC, Rogalska-Taranta M, Schlaphoff V, Cornberg M, Manns MP, Wedemeyer H, Wiegand J, Hep-Net Acute HCV-III Study Group. Symptoms of anxiety and depression are frequent in patients with acute hepatitis C and are not associated with disease severity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(2):187-192

Doose M, Ziegenbein PD, Hoos O, Reim D, Stengert W, Hoffer N, Vogel C, Ziert Y, Sieberer M. Self-selected intensity exercise in the treatment of major depression: a pragmatic RCT. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2015;19(4):266-275

Dressler N, Chandra A, Aguirre Davila L, Spineli LM, Schippert C, von Versen-Höyneck F. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2015;DOI: 10.1007/s00404-015-3950-4

Engelmann C, Grote G, Miemietz B, Vaske B, Geyer S. Weggegangen - Platz vergangen?: Karriereaussichten universitären Gesundheitspersonals nach Rückkehr aus einer Elternzeit: Befragung und Beobachtungsstudie. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(4):e28-e35

Fengels H, Koegelenberg C, Iruken E, Bruwer J, Wilken E, Batubara E, Swart F, Gonnermann A, Welte T. The Effect of Pleural Drainage on Pulmonary Function Testing in Patients With Tuberculous Pleural Effusions. *Pleura* 2015;2:

Fischer F, Klapdor R, Gruessner S, Ziert Y, Hillemanns P, Hertel H. Radiofrequency endometrial ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding among women at high surgical risk. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(2):123-128

Gonnermann A, Kottas M, Koch A. Biometrische Entscheidungsunterstützung in Zulassung und Nutzenbewertung am Beispiel der Implikationen von heterogenen Ergebnissen in Untergruppen der Studienpopulation. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015;58(3):274-282

Hanke N, King BL, Vaske B, Haller H, Schiffer M. A Fluorescence-Based Assay for Proteinuria Screening in Larval Zebrafish (*Danio rerio*). *Zebrafish* 2015;12(5):372-376

Heidrich B, Cordes HJ, Klinker H, Möller B, Naumann U, Rossle M, Kraus MR, Böker KH, Roggel C, Schuchmann M, Stoehr A, Trein A, Hardtke S, Gonnermann A, Koch A, Wedemeyer H, Manns MP,

Cornberg M. Treatment Extension of Pegylated Interferon Alpha and Ribavirin Does Not Improve SVR in Patients with Genotypes 2/3 without Rapid Virological Response (OPTEX Trial): A Prospective, Randomized, Two-Arm, Multicentre Phase IV Clinical Trial. *PLoS One* 2015;10(6):e0128069

Hille-Betz U, Vaske B, Bremer M, Soergel P, Kundu S, Klapdor R, Hillemanns P, Henkenberens C. Spätnebenwirkungen der Bestrahlung, kosmetisches Ergebnis und Schmerzen bei Brustkrebspatientinnen nach brusterhaltender Chirurgie und dreidimensionaler konformaler Strahlentherapie: Risikomodifizierende Faktoren. *Strahlenther Onkol* 2016;192(1):8-16

Hong B, Biertz F, Raab P, Scheinichen D, Ertl P, Grosshennig A, Nakamura M, Hermann EJ, Lang JM, Lanfermann H, Krauss JK. Normobaric hyperoxia for treatment of pneumocephalus after posterior fossa surgery in the semisitting position: a prospective randomized controlled trial. *PLoS One* 2015;10(5):e0125710

Hueper K, Gueler F, Bräsen JH, Gutberlet M, Jang MS, Lehner F, Richter N, Hanke N, Peperhove M, Martirosian P, Tewes S, Vo Chieu VD, Grosshennig A, Haller H, Wacker F, Gwinner W, Hartung D. Functional MRI detects perfusion impairment in renal allografts with delayed graft function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308(12):F1444-51

Karch A, Hermann P, Ponto C, Schmitz M, Arora A, Zafar S, Llorens F, Müller-Heine A, Zerr I. Cerebrospinal fluid tau levels are a marker for molecular subtype in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiol Aging* 2015;36(5):1964-1968

Koch A, Ziert Y. Does it help that efficacy has been proven once we start discussing (added) benefit? *Biom J* 2016;58(1):89-103

Koletsis D, Spineli LM, Lempei E, Pandis N. Risk of bias and magnitude of effect in orthodontic randomized controlled trials: a meta-epidemiological review. *Eur J Orthod* 2015;DOI: 10.1093/ejo/cjv049

Lingner H, Grosshennig A, Flunkert K, Buhr-Schinner H, Heitmann R, Tönnemann U, van der Meyden J, Schultz K. ProKaSaRe Study Protocol: A Prospective Multicenter Study of Pulmonary Rehabilitation of Patients With Sarcoidosis. *JMIR Res Protoc* 2015;4(4):e134

Neubert N, Vogt PM, May M, Boyce M, Koenneker S, Budde E, Jokuszies A. Does an Early and Aggressive Combined Wrapping and Dangling Procedure Affect the Clinical Outcome of Lower Extremity Free Flaps?—A Randomized Controlled Prospective Study Using Microdialysis Monitoring. *J Reconstr Microsurg* 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1568882

Rahman A, Meyer K, Oehler-Rahman K, Schwarz C, Vaske B, Günay H. Wahrnehmung von zahnmedizinischen Frühpräventi-



onskonzepten - Welche Rolle kann die Hebamme übernehmen?  
Eine empirische Studie. DZZ 2016;71(1):51-58

Rohde GG, Koch A, Welte T, ABACOPD study group. Randomized double blind placebo-controlled study to demonstrate that antibiotics are not needed in moderate acute exacerbations of COPD - the ABACOPD study. BMC Pulm Med 2015;15:5

Schäfer T, Klintschar M, Lichtinghagen R, Plagemann I, Smith A, Budde E, Hagemeyer L. Xanthochromia of the skull bone associated with HbA1c. Forensic Sci Int 2016;260:54-58

Schmiemann G, Blase L, Seeber C, Joos S, Steinhäuser J, Ernst S, Grosshennig A, Hummers-Pradier E, Lingner H. Manual Therapy by General Medical Practitioners for Nonspecific Low Back Pain in Primary Care: The ManRuck Study Protocol of a Clinical Trial. J Chiropr Med 2015;14(1):39-45

Schwarz A, Linnenweber-Held S, Heim A, Framke T, Haller H, Schmitt C. Viral Origin, Clinical Course, and Renal Outcomes in Patients With BK Virus Infection After Living-Donor Renal Transplantation. Transplantation 2015;DOI: 10.1097/TP.0000000000001066

Spinelli LM, Fleming PS, Pandis N. Addressing missing participant outcome data in dental clinical trials. J Dent 2015;43(6):605-618

Tiddens HA, Stick SM, Wild JM, Ciet P, Parker GJ, Koch A, Vogel-Claussen J. Respiratory tract exacerbations revisited: ventilation, inflammation, perfusion, and structure (VIPS) monitoring to redefine treatment. Pediatr Pulmonol 2015;50 Suppl 40:S57-65

Wacker ME, Jörres RA, Schulz H, Heinrich J, Karrasch S, Karch A, Koch A, Peters A, Leidl R, Vogelmeier C, Holle R, COSYCONET-Consortium. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: Results from the German COSYCONET study. Respir Med 2016;111:39-46

Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, Erpenbeck VJ, Lösche C, Jung T, Krug N, Badorrek P, Hohlfeld JM. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. J Allergy Clin Immunol 2015;136(1):96-103.e9

Zapf A, Gwinner W, Karch A, Metzger J, Haller H, Koch A. Non-invasive diagnosis of acute rejection in renal transplant patients using mass spectrometry of urine samples - a multicentre phase 3 diagnostic accuracy study. BMC Nephrol 2015;16:153

## Buchbeiträge, Monografien

Adaskina N, Flor T, Flunkert K, Le MT. Grenzen verschieben - Tabellenausgabe mit ODS RTF und ODS TAGSETS.RTF. In: Koch A, Minkenbergr R[Hrsg.]: KSFE 2015 Proceedings der 19. Konferenz der SAS®-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE). 1. Aufl. Herzogenrath: Shaker, 2015. S. 1-14 (Berichte aus der Statistik)

Flunkert K, Koch A. Allgemeine Grundlagen klinischer Studien. In: Fiedler C, Raddatz B[Hrsg.]: Study Nurse: Studienassistentz das Compendium für die Weiterbildung und Praxis. Berlin u.a.: Springer, 2015. S. 25-34

Gonnermann A, Budde E, Fytill P. Wie finde ich den optimalen Cutpoint in SAS? In: Koch A, Minkenbergr R[Hrsg.]: KSFE 2015: Proceedings der 19. Konferenz der SAS®-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE). 1. Aufl. Herzogenrath: Shaker, 2015. S. 51-62 (Berichte aus der Statistik)

Gonnermann A, von Jan U, Albrecht UV. Draft guideline for the development of evidence based medicine-related apps. In: Netherlands: , 2015. S. 637-641

Weber K, Jäger M. Bayesianische Meta-Analyse mit PROC MCMC. In: Koch A, Minkenbergr R[Hrsg.]: KSFE 2015 Proceedings der 19. Konferenz der SAS®-Anwender in Forschung und Entwicklung (KSFE). 1. Aufl. Herzogenrath: Shaker, 2015. S. 429-442 (Berichte aus der Statistik)

## Abstracts

2015 wurden 20 Abstracts publiziert.

## Wissenschaftspreise

Smith, Andrea (M. Sc. Biostat.); Budde, Eva (M. Sc. Biostat.): Vortrag „Wie finde ich den optimalen Cutpoint in SAS?“, 19. Konferenz der SAS-Anwender in Forschung und Entwicklung, (1. Preis).

Adaskina, Nina (B.A. Med. Dok.); Flor, Tatjana (B.A. Med. Dok.); Flunkert, Kathrin (B.A. Med. Dok.); Lê, Minh Tuyêt (B.A. Med. Dok.): Vortrag „Grenzen verschieben - Tabellenausgabe mit ODS RTF und ODS TAGSETS.RTF“, 19. Konferenz der SAS-Anwender in Forschung und Entwicklung, (3. Preis).

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Koch, Armin (Prof. Dr.): Mitgliedschaft bei: SAWP (Scientific Advice Working Party - European Medicines Agency, EMA); BSWP (Biostatistics Working Party - European Medicines Agency, EMA); ICH (International Conference on Harmonisation); Vorsitzender des wissenschaftlichen Beirats des IQWiG (Institut für Qualität u. Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen).

## Peter L.Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der MHH

### ■ **Direktor: Prof. Dr. Dr. Michael Marschollek** (Leiter MHH-Standort )

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.

## **Ausgewähltes Forschungsprojekt**

### **CHARISMHA - Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps**

„mHealth“ (engl. für mobile Gesundheit) ermöglicht die Bereitstellung unterschiedlichster Gesundheitsdienstleistungen auf tragbaren und beweglichen Geräten. Gesundheits-Apps auf Smartphones und Tablets stellen die bekannteste Anwendungsvariante in diesem Themenfeld dar. Die Nutzungsmöglichkeiten gesundheitsbezogener Apps sind vielfältig und reichen von vergleichsweise einfachen Fitness- und Wellness-Anwendungen bis hin zu anspruchsvollen Applikationen für Diagnostik und Therapie.

mHealth wird von Akteuren aus Politik und Wirtschaft großes Potenzial für das Gesundheitswesen zugesprochen. Die Hoffnungen auf eine Versorgungsverbesserung durch kosteneffiziente Maßnahmen sollen sich durch den Einsatz dieser Technologie erfüllen. Einen möglichen Ansatzpunkt stellen Maßnahmen unter anderem im Präventionsbereich dar, die einen Beitrag zur Förderung der Selbsthilfe und Patientenautonomie liefern.

Die rasche und weithin mit großer Begeisterung aufgenommene Verbreitung mobiler Technologien in der Medizin hat bisher allerdings zu einem Methoden-Wildwuchs geführt. Viele Projekte sind auf kurzfristige Erfolge ausgerichtet und werden ohne eine langfristige strategische Ausrichtung durchgeführt. Diese facettenreiche Unübersichtlichkeit erschwert allen Beteiligten die Abwägung von Chancen und Risiken, weil eine solide Informationsbasis derzeit noch fehlt. Insbesondere hinsichtlich des langfristigen Nutzens mobiler Lösungen in den vorgenannten Bereichen besteht noch Klärungsbedarf.

Vorhandene wissenschaftliche Studien variieren sowohl methodisch als auch inhaltlich stark, was den Vergleich der Ergebnisse sowie deren Übertragbarkeit auf andere Situationen erschwert. Die fehlende Evidenz steht auch einer möglichen Kostenerstattung entgegen. Die durch die Technologie erwachsenden Möglichkeiten können gleichermaßen unter- wie überschätzt werden. Maßnahmen, die auf einer unzureichend validen Grundlage getroffen werden, laufen Gefahr, die zur Verfügung stehenden Steuerungsmechanismen inadäquat auszurichten. Dies kann sich nachteilig auf die Versorgung (am Bedarf vorbei), die Sicherheit (unzureichend geplante und kontrollierte Maßnahmen) oder innovationshemmend (durch übertriebene Maßnahmen) auswirken.

Durch die Schaffung einer Evidenzbasis können Adoptionsbarrieren für neue Gesetzgebungen reduziert, die nötige interdisziplinäre Zusammenarbeit verbessert und letztlich die Qualität der Patientenversorgung gesteigert werden. Die nicht vorhandene Evidenzbasis zum Thema mHealth stellt national wie international ein Problem dar. Unabhängige Arbeiten mit umfassendem strukturiertem Charakter fehlen ebenso wie die personellen und weiteren Ressourcen, die Voraussetzung dafür wären, den Bedarf an wissenschaftlich soliden Analysen zu decken. Der resultierende Orientierungsmangel spiegelt sich unter anderem in unzureichend angepassten gesetzlichen Regelungen bzgl. neuer mHealth- und eHealth-Technologien wider - mit Konsequenzen für den Wirtschaftsstandort Deutschland: Ein namhaftes Marktforschungsunternehmen rät Herstellern beispielsweise dazu, mHealth-Produkte nur nachrangig für den deutschen Markt zu entwickeln und begründet dies unter anderem mit dem Fehlen elektronischer Verschreibungen, unzureichender Infrastruktur für die elektronische Gesundheitsakte und den berufsrechtlich nur bedingt möglichen Fernbehandlungen.

Ziel des Projekts „Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps - CHARISMHA“ ist die Bestandsaufnahme der aktuellen Rahmenbedingungen für den Einsatz von Gesundheits-Apps in Deutschland im Kontext der Bemühungen anderer Länder der EU. Hierzu werden im Rahmen des Projektes unterschiedliche Bereiche intensiv beleuchtet:

Neben rechtlichen bzw. regulatorischen Aspekten und Haftungsfragen in Bezug auf Herstellung, Vertrieb, Einsatz von Gesundheits-Apps werden eng damit verknüpfte Fragen des Datenschutzes (Schutz personenbezogener Daten) und der Datensicherheit (Schutz digitaler und analoger Daten) erörtert. Ethische Aspekte werden betrachtet, z.B. die Ermöglichung von Autonomie der Anwenderinnen und Anwender auf der einen und Einschränkung der Autonomie durch externe Verhaltenskontrolle auf der anderen Seite. Zu klären ist in diesem Zusammenhang neben rechtlichen Belangen auch, welche ethischen Konsequenzen sich aus einer unbeabsichtigten oder zumindest unberechtigten Veröffentlichung privater gesundheitsbezogener Information ergeben können.

Auch Fragen zur Zugänglichkeit mobiler Technologien für verschiedene Bevölkerungsgruppen sind von Interesse. Hier spielen verschiedene demographische bzw. wirtschaftliche Faktoren, wie die (Gesundheits-)Bildung der Nutzerinnen und Nutzer eine Rolle, auf die im mHealth-Umfeld unterschiedlich reagiert werden muss um einen möglichst gleichberechtigten Zugang sicherzustellen.

Ein weiterer zu untersuchender Aspekt befasst sich mit möglichen Miss- oder Fehlgebrauch der Technik - etwa durch Überschreiten der Grenzen der ursprünglich geplanten Einsatzbereiche. Wird eine App außerhalb ihrer „Indikation“ eingesetzt und beispielsweise zu Diagnostik und Therapie verwendet, obwohl sie primär nicht hierfür entwickelt wurde, kann das vielfältige Konsequenzen nach sich ziehen, die sowohl gesundheitlicher als auch finanzieller und rechtlicher Natur sein können. Ungeklärt sind bislang auch Fragen, die die Finanzierung und Erstattungsfähigkeit oder Kostenübernahme durch verschiedene Kostenträger des Gesundheitswesens berühren (z.B. Finanzierung durch gesetzliche oder private Krankenversicherungen).

Zusammenfassend werden im Rahmen des Projekts CHARISMHA für die vorgenannten Bereiche Handlungsfelder zur Förderung sinnvoller Anwendungen identifiziert und Maßnahmen zur Minimierung von Risiken empfohlen. Die Aufarbeitung des Themenfelds berücksichtigt dabei vielfältige Schnittstellen (Medizin, Informatik, Ökonomie, Recht, Ethik). Bereits existierende Regelungen, die zumeist nicht spezifisch auf die Anforderungen mobiler Technologien angepasst sind, werden multidisziplinär hinsichtlich ihrer Stärken, Schwächen, Chancen und Risiken untersucht. Unter Einbeziehung verschiedener Fachdisziplinen werden daher Lösungsansätze entwickelt, die bei der Begründung von Anpassungen der gesetzlichen Rahmenbedingungen und Initiierung gezielter Fördermaßnahmen und Anreizsysteme unterstützen sollen.

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. MPH); Kooperationspartner: Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MHH; Center for Health Economics Research Hannover (CHERH) an der Leibniz Universität Hannover; Fachbereich Gesundheitswesen an der Hochschule Niederrhein; Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Forschungsstellen für Medizinprodukterecht (FMPPR) und E-Health-Recht (FEHR), Universität Augsburg; Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen der Ärztekammer Niedersachsen; Lungenklinik Heckeshorn in Berlin; Fraunhofer ISST; Kanzlei 34, Hannover; Förderung: Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

### Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

#### **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); Förderung:

Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand (ZIM) des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie (BMWi)

### **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

### **Witra Pflege: Implizites Wissen beruflich Pflegenden sichtbar machen**

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.), Behrends, Marianne (Dr.); Kooperationspartner: Meyenburg-Altward, Iris (Dipl.-Pflegerin), Schmeer, Regina (MSc Nursing), Geschäftsbereich Pflege, MHH;; Förderung: BMBF

### **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.); Förderung: Qualitätsinitiative - Niedersächsischer Verein zur Förderung der Qualität im Gesundheitswesen e.V.

### **TransNephro**

■ Projektleitung: Pape, Lars (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Ahlenstiel, Thuid (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., Mütter, 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.

### **Biomedical Education Program (BMEP)**

■ Projektleitung: Marschollek, Michael (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Stolte, Hilmar (Prof. Dr. em.); Förderung: Deutscher Akademischer Austauschdienst

### **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: WHO

### **CHARISMHA - Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps**

■ Projektleitung: Albrecht, Urs-Vito (Dr. MPH); Förderung: Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

### **Originalpublikationen**

Albrecht UV. Health Apps- Sound and Trustworthy? World Med J 2015;61(2):75-77

Albrecht UV, Fangerau H. Do Ethics Need to Be Adapted to mHealth? A Plea for Developing a Consistent Framework. World Med J 2015;61(2):72-75

Albrecht UV, Pramann O, von Jan U. Teaching Medical Informatics to Medical Students - What are the Challenges in a Model Curriculum? EJBI 2015;11(3):en7-en12

Albrecht UV. Biomedical Research Goes Mobile: App-Baukästen für die Forschung. Dtsch Arztebl 2015;112(17):A774

Albrecht UV, Pramann O. Klinische Forschung mit Smart Devices - ein neuer Trend? eHealth Mobility Journal 2015;2(1):86-87

Albrecht UV, Pramann O, von Jan U. Familienplanung 2.0: Besondere Risiken von Fertilitäts-Apps. Dtsch Arztebl 2015;112(15):A658-A660

Al-Shorbaji N, Haux R, Krishnamurthy R, Marschollek M, Mattfeld DC, Bartolomeos K, Reynolds TA. Road Traffic Related Injury Research and Informatics. New Opportunities for Biomedical and Health Informatics as a Contribution to the United Nations' Sustainable Development Goals? Methods Inf Med 2015;54(5):474-476

Barthold M, Fischer I, Schröder C, Albrecht UV, Rhode B. Klinische Forschungsvorhaben mit Medizinprodukten: Vorgehen einer akademischen Institution. DZKF 2015;5:35-38

Becker MB, Behrends M, Barthel C, Kupka T, Schmeer R, Meyenburg-Altward I, Marscholke M. Developing a mobile application for recording learning experiences in nursing practice. *Stud Health Technol Inform* 2015;210:899-903

Becker S, Brandl C, Meister S, Nagel E, Miron-Shatz T, Mitchell A, Kribben A, Albrecht UV, Mertens A. Demographic and health related data of users of a mobile application to support drug adherence is associated with usage duration and intensity. *PLoS One* 2015;10(1):e0116980

Dugas M, Jöckel KH, Friede T, Gefeller O, Kieser M, Marscholke M, Ammenwerth E, Röhrig R, Knaup-Gregori P, Prokosch HU. Memorandum Open Metadata. Open Access to Documentation Forms and Item Catalogs in Healthcare. *Methods Inf Med* 2015;54(4):376-378

Franz S, Behrends M, Haack C, Marscholke M. Benefits and Barriers of E-Learning for Staff Training in a Medical University. *Stud Health Technol Inform* 2015;213:99-102

Günther A, Harding U, Gietzelt M, Gradaus F, Tute E, Fischer M. Ein städtischer Rettungsdienstbereich am Beginn eines sektorenübergreifenden Qualitätsmanagementsystems: Eine priorisierte Umsetzung der ERC Empfehlungen von 2010 und das Langzeitüberleben nach Herz-Kreislaufstillstand. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2015;109(9-10):714-724

Langenberg S, Schulze M, Bartsch M, Gruner-Labitzke K, Pek C, Köhler H, Crosby RD, Marscholke M, de Zwaan M, Müller A. Physical activity is unrelated to cognitive performance in pre-bariatric surgery patients. *J Psychosom Res* 2015;79(2):165-170

Marscholke M. A Method to Find Generic Thresholds for Identifying Relevant Physical Activity Events in Sensor Data. *J Med Syst* 2016;40(1):29

Marscholke M. Associations between sensor-based physical activity behaviour features and health-related parameters. *Hum Mov Sci* 2015;45:1-6

Marscholke M. Physical activity event regularity and health outcome - 'Undiscovered country' in cohort accelerometer data. *Stud Health Technol Inform* 2015;210:657-659

Pramann O, Albrecht UV. Medizinische Software - Im regulatorischen Umfeld des Medizinprodukterrechts am Beispiel von Medical Apps. *InTeR* 2015;3:132-137

Schwartz J, Jansen L, Schrom H, Wolf KH, Haux R, Marscholke M. An HL7-FHIR-based Object Model for a Home-Centered Data Warehouse for Ambient Assisted Living Environments. *Stud Health Technol Inform* 2015;216:1060

Sens B, von Lewinski G, Albrecht UV. Qualitätssicherung: „TEP-APP“ für die Endoprothetik. *Dtsch Arztebl* 2015;112(18):A830

Tute E, Engelke B, Haase I, Kupka T, Marscholke M, Schneider G, Stein L, Tegtbur U. Using ICT to Support Individual Guidance in Health Promotion Programs for Increased Physical Activity. *Stud Health Technol Inform* 2015;210:449-451

## Übersichtsarbeiten

de Zwaan M, Marscholke M, Allison KC. The Night Eating Syndrome (NES) in Bariatric Surgery Patients. *Eur Eat Disord Rev* 2015;23(6):426-434

## Buchbeiträge, Monografien

Gonnermann A, von Jan U, Albrecht UV. Draft guideline for the development of evidence based medicine-related apps. In: Netherlands: , 2015. S. 637-641

Krückeberg J. Qualifizierung zum Berater für Ambient Assisted Living - Ein Beispiel aus Hannover. In: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) Initiative Neue Qualität der Arbeit [Hrsg.]: Intelligente Technik in der beruflichen Pflege: von den Chancen und Risiken einer Pflege 4.0. Berlin: , 2015. S. 38-40

## Herausgeberschaften

Peter L Reichertz Institut für Medizinische Informatik der TU Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover, Mascia-Papendorf M, Illiger K, Stiller G, Krückeberg J [Hrsg.]: Fachtagung AAL-Kompetenz im Beruf - Wege in die Zukunft, 17. und 18. September 2014 im Alten Rathaus in Hannover. Hannover: MHH, 2015. 53 S.

## Abstracts

2015 wurden 13 Abstracts publiziert.

## Stipendien

Schulze, Mareike: Förderung durch das Biomedical Exchange Program (BMEP).

## 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; Gründer und Leiter der Arbeitsgruppe "Wearable Sensors in Healthcare" (2010-16) der International Medical Informatics Association (IMIA); Associate Member IEEE Engineering in Medicine and Biology (EMB) Society Wearable Biomedical Sensors and Systems Technical Committee (TC); Mitglied in Programmkomitees: medinfo2015; Artificial Intelligence in Medicine 2015; eHealth 2015; gmds Jahrestagung 2015; H3IT 2015; 12. Internationale Tagung Wirtschaftsinformatik (WI2015).

Albrecht, Urs-Vito (Dr. med. MPH): Mitglied des Ausschusses Telematik der Bundesärztekammer; Mitglied der Arbeitsgruppe "mHealth Code of Conduct" der EU-Kommission, Brüssel; Mitglied der Arbeitsgruppe "Initiative on Validity and Reliability of mHealth Apps" der EU-Kommission, Brüssel; 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 2015; Associated Editor: Journal of Digital Health; Mitglied des Editorial Board: JMIR mhealth and uhealth; Gutachter: PLOS one Gutachter: BMJ Case Reports, BMC

Medical Education, JMIR, Advances in Medical Education and Practice, European Journal of Biomedical Informatics.

Behrends, Marianne (Dr. rer. biol. hum.): Gutachter (Konferenzen): GMDS 2015, ehealth 2015 - Annual Conference on Health Informatics meets eHealth, NI 2016 - 13th International Congress in Nursing Informatics; Gutachter (Zeitschrift): Methods of Informatics; Funktionen: Leiterin der Arbeitsgruppe AAL und AGT der GMDS; Mitglied in der Projektgruppe MI Lehre in der Medizin der GMDS; Hochschulintern: gewähltes Mitglied der Sektion IV, Mitglied der Promotionskommission Dr. rer. biol. hum., Mitglied der Studienkommission Hebammenstudiengang, Mitglied im Netzwerk Lehre der MHH.

Fisher, Julian: Member, World Health Organization Technical Advisory Group for the National Health Workforce Accounts; Co-editor / member World Health Organization steering committee co-ordinating editor of WHO eBook on the Social Determinants of Health; US Institute of Medicine Committee on Educating Health Professionals to Address the Social Determinants of Health; Member, World Health Organization working group, ActionSDH.

von Jan, Ute (Dr. rer. biol. hum.): Gutachter (Konferenz): Pervasive Health 2015; Gutachter (Zeitschrift): International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery.

Jähne-Raden, Nico: Gutachter (Konferenz): EFMI STC 2016; Mitglied der GMDS-AG "Software as a Medical Device".

Krückeberg, Jörn (Dr. rer. biol. hum.): Gutachter (Konferenz): MIE2015.

## 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). TWINCORE verfolgt das Ziel, die herausragenden Expertisen von HZI und MHH im Bereich der Infektionsforschung in einem gemeinsamen Zentrum unter besonderer Berücksichtigung der Translationsforschung zu fördern und weiterzuentwickeln. Dabei soll die translationale Forschung so interpretiert werden, dass einerseits neueste Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung leichter ihren Weg zum Patienten finden und umgekehrt, dass offene Fragen aus der klinischen Praxis zur Kenntnis der Forscher gelangen und im Rahmen von Forschungsprojekten untersucht werden. Ein weiterer Aspekt ist die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit regulatorischen Fragen im Zusammenhang mit der Beantragung und Durchführung von klinischen Prüfungen. 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 der Forschungsaktivitäten am TWINCORE stehen Hepatitiden, Infekte 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. Es 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.

Am 3. Dezember 2015 fand das 7. TWINCORE-Symposium „Towards individualised infection medicine: highlights from different medical fields“ statt. In kurzen Impulsvorträgen haben Kolleginnen und Kollegen von der MHH, dem HZI und dem TWINCORE über Aspekte der individualisierten Infektionsmedizin in den unterschiedlichen Bereichen berichtet. Am Ende des Symposiums wurde zusammen mit dem Gründungsdirektor des Centre for Individualised Infection Medicine (CIIM) Herrn Prof. Dr. Michael P. Manns, dem Präsidenten der MHH Herrn Prof. Dr. Christopher Baum und



dem Wissenschaftlichen Geschäftsführer des HZI Herrn Prof. Dr. Dirk Heinz das CIIM virtuell gegründet. Das CIIM soll eine wichtige Brückenfunktion zwischen der translationalen Infektionsforschung und der individualisierten Infektionsmedizin übernehmen. 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 August 2015 fand im Rahmen der „Lower Saxony International Summer Academy (LISA)“ zum fünften 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 wird der Einfluss solcher Mechanismen auf die Wirts- und Gewebespezifität von Krankheitserregern untersucht. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass zusätzlich zur Erkennung fremdartiger Eigenschaften die Wahrnehmung von „Gefahrensignalen“ durch Mustererkennungsrezeptoren (PRR) eine zentrale Rolle bei der Induktion schützender Immunantworten 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 auf anti-viral oder anti-bakteriell wirkende Substanzen durchsucht. 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.

### **3. Neue Impfstrategien**

„Impfungen“ gehören zu den erfolgreichsten medizinischen Errungenschaften. 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 Immunzellen. Es gibt derzeit nur wenige zugelassene Hilfsstoffe zur Verstärkung von Impfantworten. 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 sollen. Dabei stellen neue Testverfahren mit primären humanen Immunzellen einen wichtigen Schwerpunkt dar. Weiterhin ergibt sich bei der Humanisierung von Mäusen einen vielversprechenden Ansatz. 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.

### **Institute und 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 Herrn Prof. Dr. med. Michael Ott geleitete Forschungsgruppe „Cell and Gene Therapy“ am TWINCORE beheimatet. Diese Gruppe ist von der MHH Herrn Prof. Dr. med. Michael P. Manns, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH und Gründungsdirektor des CIIM, an das TWINCORE entsandt worden. Zu Beginn des Jahres 2013 ist Herr PD Dr. med. Frank Pessler vom HZI an das TWINCORE entsandt worden, um am Institut für Experimentelle Infektionsforschung die Arbeitsgruppe „Biomarkers for Infectious Diseases“ aufzubauen. Weiterhin sind zwei Nachwuchsgruppen des HZI an das Institut für Experimentelle Virologie entsandt worden: Herr Prof. Dr. rer. nat. Eike Steinmann leitet die AG „Virus Transmission“ und Frau Juniorprof. Dr. rer. nat. Christine Goffinet die AG „Innate Immunity and Viral Evasion“. Innerhalb des Instituts für Infektionsimmunologie wird die Nachwuchsgruppe „Mucosal Infection Immunology“ von Herrn Dr. Matthias Lochner geleitet und Frau Dr. Luciana Berod baut ihre Nachwuchsgruppe „Host-Pathogen Interactions & Immunometabolism“ auf. Zum Jahresende 2015 arbeiteten insgesamt 169 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 von Prof. 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 vom 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 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, Adjuvanzen, Formulierungen

### Forschungsprofil

Nach einer Virusinfektion wird in der Regel innerhalb von Stunden die angeborene Immunität induziert, die für die ersten Tage das Überleben des Wirts sichert. Erst nach mehreren Tagen ist das adaptive Immunsystem so weit aktiviert, 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 untersuchen neue Strategien zur Prävention und Behandlung von Infektionserkrankungen.

#### Virale Pathogenese

Bei viralen Infektionen spielen insbesondere frühe Typ I Interferon-Antworten eine kritische Rolle. In früheren Projekten haben wir gefunden, dass nach einer Infektion mit dem vesikulären Stomatitis Virus (VSV) eine kleine Anzahl hoch spezialisierter Zellen, die auch als plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) bezeichnet werden, über das Binden von Pathogen-Erkennungsrezeptoren (PRR) aktiviert werden, um große Mengen an schützendem Typ I Interferon zu produzieren. Interessanterweise haben alle genauer untersuchten Viren Gegenmaßnahmen zur Hemmung der Induktion oder der Funktion von Typ I Interferon entwickelt. Ein Schwerpunkt unserer Arbeit besteht darin herauszufinden, wie unterschiedliche Viren Typ I Interferon-Antworten induzieren und welche Strategien sie entwickelt haben, Typ I Interferon-Antworten zu unterwandern. Die lokalen Verhältnisse von Typ I Interferon-Antworten beeinflussen entscheidend den Krankheitsverlauf. Wir untersuchen, in welchen Organen Typ I Interferon-Antworten induziert werden und welche Zelltypen vom Typ I Interferon aktiviert werden, damit Schutz vermittelt wird. Dabei spielt die Untersuchung von Mechanismen, die die Ausbreitung von viralen Erregern im zentralen Nervensystem 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 IFN- $\gamma$  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 Vorhersage 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 Atemwegsinfektionen, der Infektionen des Zentralnervensystems (Kooperation K.-W. Süss, M. Stangel, Klinik für Neurologie der MHH), 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 im Jahre 2015 weiterhin durch unsere Beteiligung an dem EU FP7-geförderten Projekt „Combating Antibacterial Resistance in Europe (COMBACTE)“ begünstigt wurde. 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 Blutes oder auf Immunzellen aus sekundären lymphatischen Organen, wie zum Beispiel den Tonsillen, basieren. Eine weitere wichtige Gruppe von biologischen Arzneimitteln sind Impfstoffe. Insbesondere durch die Entwicklung neuer Adjuvanzen zeichnen sich vielversprechende Optionen ab. Wir untersuchen die Eigenschaften von RNA-basierten Adjuvanzen. Einen weiteren Fokus stellen neuen Formulierungen dar. Wir untersuchen Verkapselungsmethoden, die eine selektive Beladung von humanen Antigen-präsentierenden Zellen mit bioaktiven Substanzen erlauben. Um die Ergebnisse aus den oben beschriebenen Ansätzen noch besser bei der Beantragung und Durchführung klinischer Prüfungen anzuwenden, werden gemeinsam mit dem National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) in London Untersuchungen im Bereich der regulatorischen Forschung durchgeführt.

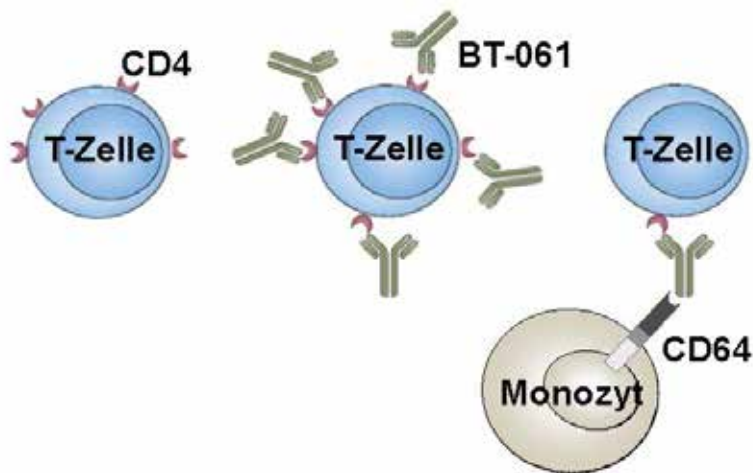
## **Ausgewähltes Forschungsprojekt**

### **Bedeutung der Fc-vermittelten Vernetzung von an Zielzellen gebundenen monoklonalen Antikörpern für die Entfaltung ihrer biologischen Funktion**

Im März 2006 ist es in London bei der Ersterprobung im Mensch des anti-CD28 superagonistischen monoklonalen Antikörpers TGN1412 zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen gekommen. Obwohl in Vorexperimenten mit Immunzellen des menschlichen Blutes und in nicht-humanen Primaten keine Anzeichen für toxische Nebenwirkungen zu beobachten waren, ist es in allen 6 TGN1412 behandelten Probanden zu einem lebensbedrohlichen Zytokinsturm gekommen. Um der Frage auf den Grund zu gehen, warum das vollständige Wirkspektrum von TGN1412 im Menschen nicht anhand der Experimente mit Immunzellen des menschlichen Blutes vorher gesagt werden konnte, führten wir umfangreiche Experimente durch. Dabei entdeckten wir, dass trotz der Expression von TGN1412 als IgG der Subklasse 4, die normalerweise nur wenig mit Fc $\gamma$ -Rezeptoren interagierten, TGN1412-dekorierte T-Zellen durch Koinkubation mit Fc $\gamma$ -Rezeptor CD32 exprimierende B-Zellen eine dramatisch verstärkte Reaktivität zeigten. Für diese Experimente haben wir ein Protokoll adaptiert, bei dem Immunzellen des menschlichen Blutes in hoher Dichte für 2 Tage vorinkubiert wurden und dann eine erhöhte Reaktionsbereitschaft zeigten (Bartholomaeus et al., J. Immunol. 2014).

Bei der Untersuchung des CD4-spezifischen agonistischen monoklonalen Antikörpers BT-061 der IgG Subklasse 1 beobachteten wir, dass nach Inkubation von aufgereinigten T-Zellen mit löslichem BT-061 keine Reaktion stattfand. Wurden dagegen aufgereinigte T-Zellen in Gefäße gegeben, die zuvor mit BT-061 beschichtet wurden, fand eine

massive Herunterregulation des CD4 Rezeptors der T-Zellen statt. Diese Ergebnisse legten nahe, dass ähnlich wie im Fall von TGN1412 auch im Fall von BT-061 Interaktionen mit Fc $\gamma$ -Rezeptor exprimierenden Zellen notwendig sind, damit der monoklonale Antikörper seine Funktion entfalten kann. Tatsächlich zeigten BT-061 dekorierte T-Zellen nach Koinkubation mit Monozyten eine massive CD4 Herunterregulation, die nach Zugabe anderer Zelltypen wie zum Beispiel B-Zellen so nicht beobachtet wurde. Monozyten exprimieren den hoch-affinen Fc $\gamma$ -Rezeptor CD64. Da in einem zirkulierenden Vollblutsystem BT-061 keine CD4 Herunterregulation vermittelte, schlossen wir, dass CD64 auf Zellen des Blutes mit Serum-IgG abgesättigt ist. Ebenso zeigten Immunzellen, die aus Tonsillen isoliert wurden, nach Zugabe von BT-061 keine CD4 Herunterregulation. Das konnten wir dadurch erklären, dass sich in Tonsillen keine CD64 positiven Zellen finden. Wurden dagegen Zellen aus der Synovialflüssigkeit von Rheumapatienten mit BT-061 inkubiert, fand eine massive CD4 Herunterregulation statt (Abb. 1). Tatsächlich fanden sich in der Synovialflüssigkeit von Rheumapatienten sehr viele CD64 positive Entzündungszellen. Somit konnte durch den Einsatz von primären humanen Immunzellen aus unterschiedlichen Geweben die Funktionsweise von BT-061 aufgeklärt werden (Vogel et al., Sci. Rep. 2015).



**Abb. 1:** Die Funktion des agonistischen anti-CD4 monoklonalen IgG1 Antikörpers BT-061 wird durch Interaktionen über die Fc $\gamma$ -Anteile des Antikörpers vermittelt. Aufgereinigte CD4-positive T-Zellen zeigen nach Inkubation mit dem agonistischen anti-CD4 monoklonalen Antikörper BT-61 keine Reaktion (Mitte). Werden dagegen CD64 positive Monozyten hinzugegeben, findet eine CD4 Herunterregulation der BT-061 behandelten T-Zellen statt (rechts).

Diese Experimente zeigten, dass für die Verstärkung der Funktion des an T-Zellen gebundenen IgG4 Antikörpers TGN1412 die Interaktion mit CD32 positiven B-Zellen notwendig ist, während im Fall des IgG1 Antikörpers BT-061 CD64 positive Monozyten die zentrale Rolle spielen. Somit wird im Fall von agonistischen monoklonalen Antikörpern deren Funktion durch den Fc $\gamma$  Anteil der Antikörper beeinflusst.

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Klawonn, Frank (Prof. Dr.), HZI und Ostfalia Hochschule für angewandte Wissenschaften; Bechmann, Ingo (Prof. Dr.), Institut für Anatomie/Universität Leipzig; Witte, Torsten (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie/MHH; Durisin, Martin (Dr. med.), Abteilung für Hals Nasen Ohren-Heilkunde/MHH; Schraven, Burkhard (Prof. Dr.), Abteilung für Molekulare und Klinische Immunologie/Otto-von-Guericke Universität Magdeburg; Mangsbo, Sara (Dr.), Abteilung für Immunologie, Genetik und Pathologie/Uppsala; Schönfeld, Kurt (Dr.) und Cezloth, Niklas (Dr.), Biotest AG; Förderung: SFB854 und Wirtschaft

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **Spatiotemporal and cellular requirements for the regulation of T cell responses by type I interferon (SFB854)**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Schüler, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: DFG

### **Individualisierte Behandlung von Patienten mit chronisch inflammatorischer Arthritis zur Steigerung von Impfantworten**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Frenz, Theresa (Dr.), Grabski, Elena (Dr.); Ahrenstorf, Gerrit (Dr.) und Witte, Torsten (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie, MHH; Förderung: Junge Akademie MHH

### **Assessment of autoimmune versus viral myocarditis by non-invasive optical and MR imaging**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Koestner, Wolfgang (Dr. med., PhD) und Wacker, Frank (Prof. Dr.), Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, MHH; Kooperationspartner: van Kuppeveld, Frank (Prof., Dr.) und Langereis, Martijn (Dr.), Department of Infectious Diseases and Immunology - Virology, Universiteit Utrecht; Förderung: Junge Akademie MHH

### **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.), Klinik für Neuroimmunologie und Neurochemie/MHH; Förderung: Land Niedersachsen

### **Role of astrocytes in neuronal protection against virus infection and in neurodegeneration**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Klinik für Neuroimmunologie und Neurochemie/MHH; Bradke, Frank (Prof. Dr.), Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE); Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

### **Bedeutung der Fc-vermittelten Vernetzung von monoklonalen Antikörpern für deren therapeutische Funktion**

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

### **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

**MicroRNAs als Biomarker im Liquor cerebrospinalis**

■ Projektleitung: Pessler, Frank (PD Dr.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.) und Sühs, Kurt-Wolfram (Dr.), Klinik für Neuroimmunologie und Neurochemie/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: Waterboer, Tim (Dr.), Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg; Guzman, Carlos (Prof. Dr.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig; Hiller, Karsten (Dr.) und Balling, Rudi (Prof. Dr.), Luxembourg Centre for Systems Biomedicine; Michelucci, Alessandro (Dr.), Luxembourg Institute of Health; 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**

Akmatov MK, Rübsamen N, Schultze A, Kemmling Y, Obi N, Günther K, Ahrens W, Pessler F, Krause G, Mikolajczyk RT. Diverse recruitment strategies result in different participation percentages in a web-based study, but in similar compliance. *Int J Public Health* 2015;60(8):937-943

Abd-Elshafy DN, Pietschmann T, Muller-Ladner U, Neumann E, Anggakusuma, Baghat MM, Pessler F, Behrendt P (2015) Cell culture-derived HCV cannot infect synovial fibroblasts. *Sci Rep* 5: 18043.

Akmatov MK, Kimani-Murage E, Pessler F, Guzman CA, Krause G, Kreienbrock L, Mikolajczyk RT (2015) Evaluation of invalid vaccine doses in 31 countries of the WHO African Region. *Vaccine* 33(7): 892-901.

Fischbach H, Döring M, Nikles D, Lehnert E, Baldauf C, Kalinke U, Tampe R. Ultrasensitive quantification of TAP-dependent antigen compartmentalization in scarce primary immune cell subsets. *Nat Commun* 2015;6:6199

Malczyk AH, Kupke A, Prüfer S, Scheuplein VA, Hutzler S, Kreuz D, Beissert T, Bauer S, Hubich-Rau S, Tondera C, Eldin HS, Schmidt J, Vergara-Alert J, Süzer Y, Seifried J, Hanschmann KM, Kalinke U, Herold S, Sahin U, Cichutek K, Waibler Z, Eickmann M, Becker S, Mühlebach MD. A Highly Immunogenic and Protective Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Based on a Recombinant Measles Virus Vaccine Platform. *J Virol* 2015;89(22):11654-11667

Pfefferkorn C, Kalfass C, Lienenklaus S, Spanier J, Kalinke U, Rieder M, Conzelmann KK, Michiels T, Staeheli P. Abortively infected astrocytes appear to represent the main source of interferon-beta in the virus-infected brain. *J Virol* 2015;90(4):2031-2038

Preusse M, Schughart K, Wilk E, Klawonn F, Pessler F. Hematological parameters in the early phase of influenza A virus infection in differentially susceptible inbred mouse strains. *BMC Res Notes* 2015;8:225

Schlett CL, Hendel T, Hirsch J, Weckbach S, Caspers S, Schulz-Menger J, Ittermann T, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Ladd SC, Moebus S, Stroszczynski C, Fischer B, Leitzmann M, Kuhl C, Pessler F, Hartung D, Kemmling Y, Heterich H, Amunts K, Günther M, Wacker F, Rummeny E, Kauczor HU, Forsting M, Völzke H, Hosten N, Reiser MF, Bamberg F. Quantitative, Organ-Specific Interscanner and Intrascanner Variability for 3 T Whole-Body Magnetic Resonance Imaging in a Multicenter, Multivendor Study. *Invest Radiol* 2015;DOI: 10.1097/RLI.0000000000000237

Schneider CK, Weise M. Regulatorische Aspekte zu Biosimilars. Mythen und Fakten. *Z Rheumatol* 2015;74(8):695-700

Schweitzer A, Akmatov MK, Kindler F, Kemmling Y, Kreienbrock L, Krause G, Pessler F. The impact of distance and duration of travel on participation rates and participants' satisfaction: results from a pilot study at one study centre in Pretest 2 of the German National Cohort. *BMJ Open* 2015;5(8):e007461

Schweitzer A, Della Beffa C, Akmatov MK, Narchi H, Abaev YK, Sherry DD, Pessler F. Primary osteomyelitis of the sternum in the pediatric age group: report of a new case and comprehensive analysis of seventy-four cases. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(4):e92-e101

Schweitzer A, Krause G, Pessler F, Akmatov MK. Improved coverage and timing of childhood vaccinations in two post-Soviet countries, Armenia and Kyrgyzstan. *BMC Public Health* 2015;15(1):798

Skipuletz T, Salinas Tejedor L, Prajeeth CK, Hansmann F, Chhatbar C, Kucman V, Zhang N, Raddatz BB, Detje CN, Sühs KW, Pul R, Gudi V, Kalinke U, Baumgärtner W, Stangel M. The antiviral drug

ganciclovir does not inhibit microglial proliferation and activation. *Sci Rep* 2015;5:14935

Vogel S, Grabski E, Buschjäger D, Klawonn F, Doring M, Wang J, Fletcher E, Bechmann I, Witte T, Durisin M, Schraven B, Mangsbo SM, Schonfeld K, Czeloth N, Kalinke U. Antibody induced CD4 down-modulation of T cells is site-specifically mediated by CD64(+) cells. *Sci Rep* 2015;5:18308

Waffarn EE, Hasty CJ, Dixit N, Soo Choi Y, Cherry S, Kalinke U, Simon SI, Baumgarth N. Infection-induced type I interferons activate CD11b on B-1 cells for subsequent lymph node accumulation. *Nat Commun* 2015;6:8991

Wang H, El Maadidi S, Fischer J, Grabski E, Dickhöfer S, Klimosch S, Flannery SM, Filomena A, Wolz OO, Schneiderhan-Marra N, Löffler MW, Wiese M, Pichulik T, Müllhaupt B, Semela D, Dufour JF, Bochud PY, Bowie AG, Kalinke U, Berg T, Weber AN, East-German and Swiss Hepatitis C Virus Study Groups. A frequent hypofunctional IRAK2 variant is associated with reduced spontaneous hepatitis C virus clearance. *Hepatology* 2015;62(5):1375-1387

### Übersichtsarbeiten

Brinkmann MM, Dag F, Hengel H, Messerle M, Kalinke U, Cicin-Sain L. Cytomegalovirus immune evasion of myeloid lineage cells. *Med Microbiol Immunol* 2015;204(3):367-382

Crouse J, Kalinke U, Oxenius A. Regulation of antiviral T cell responses by type I interferons. *Nat Rev Immunol* 2015;15(4):231-242

Frenz T, Grabski E, Duran V, Hozsa C, Stepczynska A, Furch M, Gieseler RK, Kalinke U. Antigen presenting cell-selective drug delivery by glycan-decorated nanocarriers. *Eur J Pharm Biopharm* 2015;95(Pt A):13-17

Luciani F, Galluzzo S, Gaggioli A, Kruse NA, Venneugues P, Schneider CK, Pini C, Melchiorri D (2015) Implementing quality by design for biotech products: are regulators on track? *MAbs* 7(3): 451-455

Salmikangas P, Menezes-Ferreira M, Reischl I, Tsiptsoglou A, Kyselovic J, Borg JJ, Ruiz S, Flory E, Trouvin JH, Celis P, Ancans J, Timon M, Pante G, Sladowski D, Lipnik-Stangelj M, Schneider CK. Manufacturing, characterization and control of cell-based medicinal products: challenging paradigms toward commercial use. *Regen Med* 2015;10(1):65-78

### Abstracts

2015 wurden 18 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Tantawy, Mohamed Abd El-hamid Mohamed (Dr. rer. nat.): Studies of the host response to influenza A virus infection.

### Bachelor

Geers, Bernd (B.Sc.): Superagonistic anti-CD28 stimulation of human CD4+ T cell subsets in peripheral blood mononuclear cells and cell preparations of secondary lymphoid tissues.

Pitzscher, Lisa (B.Sc.): Der Einfluss der IFN-g Antwort von natürlichen Killerzellen auf die Kontrolle viraler Infektionen.

### Stipendien

Samir, Mohamed: Promotionsstipendium in der AG Pessler gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD).

Aamna Habib: Promotionsstipendium in der AG Pessler gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD).

Azeem Iqbal: Promotionsstipendium in der AG Pessler gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD).

Haroon Arshad: Promotionsstipendium in der AG Pessler gefördert durch Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD).

Maïke Kuhn: Promotionsstudentin, AG Pessler. European Molecular Biology Organization (EMBO) Kurzzeitstipendium (3 Monate) für die Durchführung eines Forschungsprojektes über Stoffwechsel-flüsse in Influenzainfektion in der AG Hiller, Universität Luxemburg.

Annett Ziegler: Reiestipendium zur Teilnahme am European Congress of Immunology (ECI) in Wien vom 6.-9.9.2015, erhalten von der European Federation of Immunological Societies (EFIS).

Jennifer Paijo: Reiestipendium zur Teilnahme am 40. Annual International Herpesvirus Workshop in Boise/Idaho vom 25.-29.7.2015, erhalten von GSK, Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) und Biolegend.

Christoph Hirche: Reiestipendium zur Teilnahme am 44. Annual Scientific Meeting of the International Society for Experimental Hematology in Kyoto vom 17.-19.9.2015, erhalten von der DGfI.

Nina Burgdorf: AG Pessler. Weiterbildungsstipendium über 3 Jahre als 2. Landessiegerin des Ausbildungsganges zur Biologiela-borantin, erhalten von der SBB Stiftung Begabtenförderung.

Siti Ramli: AG Pessler, Ministry of Health Malaysia PhD Sponsorship (2015-18)

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.): Geschäftsstellenleiter der Translationsallianz Niedersachsen (TRAIN), Vorsitzender der Lenkungsgruppe der TRAIN-Akademie, 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); Vorstandsmitglied der Stiftung zur Bekämpfung von Neuroviralen Krankheiten 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 Fachzeitschriften wie *Nat. Biotech.*, *Immunity*, *PNAS*, *Blood*, *PLoS Pathogens*, *Journal of Immunology*, *European Journal of Immunology*, *Journal of Virology*, *Vaccine*, *J. Neuroimmunol.*, *Brain*



## TWINCORE

---

Pathology, J. Biol. Chemistry, 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; Faculty Member, f1000 Medicine (Pediatric Infectious Diseases); Ad hoc Gutachter für BMC Genomics, Arthritis & Rheumatology, Rheumatology International.

## TWINCORE - Institut für Experimentelle Virologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Thomas Pietschmann

Tel.: 0511/220027-130 • E-Mail: [thomas.pietschmann@twincore.de](mailto:thomas.pietschmann@twincore.de) • [www.twincore.de/institute/experimentelle-virologie/](http://www.twincore.de/institute/experimentelle-virologie/)

■ Keywords: Hepatitis C, HCV, RSV, HEV, HIV-1, RNA-Viren

### Forschungsprofil

Das Institut für Experimentelle Virologie am TWINCORE erforscht humanpathogene RNA-Viren und deren Mechanismen des Zelleintritts, der Replikation und der Bildung und Freisetzung von Viruspartikeln. Neben dem Hepatitis E-Virus (HEV) und dem humanen respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) liegt das Hauptinteresse des Instituts nach wie vor auf dem Hepatitis C-Virus. Darüber hinaus erforscht Juniorprofessorin Christine Goffinet zusammen mit ihrem Team, wie Mechanismen der angeborenen Immunität die HIV-1 Vermehrung stören und auf welche Weise sich das Virus gegen diese Faktoren zur Wehr setzt.

In den meisten Fällen führt der Kontakt mit HCV (z.B. durch Blut) zu einer chronischen Infektion. Nur bei etwa einem Drittel der Infektionen wird eine schützende Immunantwort aufgebaut, die während der ersten Monate zur Viruseliminierung führt. Insbesondere die Rolle der humoralen (antikörper-vermittelten) Immunität bei der spontanen Ausheilung der Hepatitis C ist noch relativ wenig untersucht. Derzeit leiden etwa 146 Millionen Menschen an den chronischen Folgen einer HCV-Infektion. Das Virus ruft schwere Schädigungen der Leber bis hin zur Leberzirrhose und dem hepatozellulärem Karzinom hervor und ist deshalb einer der häufigsten Gründe für eine Lebertransplantation. Zwar stehen neuerdings direkt antiviral wirkende Medikamente zur Verfügung, mit denen die Mehrzahl der Patienten geheilt werden kann. HCV stellt trotzdem noch ein gravierendes globales Gesundheitsproblem dar, da diese Mittel sehr teuer sind und deswegen nur für einem Bruchteil der weltweit Betroffenen zugänglich sind. Außerdem schützen diese Wirkstoffe nicht vor einer Wiederansteckung mit HCV, wie sie gerade in der Gruppe der Konsumenten von intravenösen Drogen häufig vorkommt. Daher wird auch weiterhin nach einem Impfstoff gegen Hepatitis C gesucht. Im Verbund des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) haben wir in 2015 erfolgreich ein Projekt beantragen können, das zum Ziel hat, die Charakteristika einer vor HCV schützenden humoralen Immunität zu untersuchen und einen prophylaktisch wirksamen Vakzin-Kandidaten gegen HCV zu entwickeln. Die Koordination des DZIF-Teilprojektes „HCV-Vakzine“, an dem neben dem Cluster Braunschweig-Hannover auch die DZIF-Standorte Köln-Bonn, Hamburg, München sowie externe Partner in Frankfurt und der Schweiz beteiligt sind, haben wir gemeinsam mit Ralf Barten-schlager vom Universitätsklinikum Heidelberg inne.

Anhand der im DZIF-Verbund verfügbaren HCV-Patientenkohorten soll untersucht werden, welche Eigenschaften der Antikörper-vermittelten Immunität mit der spontanen Ausheilung einer HCV-Infektion korrelieren. Innerhalb von fünf Jahren soll so erforscht werden, welche Antikörper-Typen besonders gut vor einer HCV-Infektion schützen. Diese Information soll dann in die Entwicklung von Impfstoffkandidaten einfließen.

Wir bringen in dieses Projekt unsere langjährige Erfahrung im Bereich der HCV-Forschung ein und profitieren von der Verknüpfung der Expertisen der beteiligten Kliniker und Grundlagenforscher sowie durch den Zugang zu einzigartigen Patientenkohorten.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Helmholtz-Alberta Initiative - Infectious Diseases Research (HAI-IDR)

Im internationalen Verbundprojekt Helmholtz-Alberta-Initiative für die Erforschung von Infektionserkrankungen (HAI-IDR) werden neue Präventions- und Therapieverfahren für humanpathogene bakterielle und virale Erreger entwickelt. Eines der Ziele des Verbundes ist es, alternative Therapieverfahren für die Behandlung der Hepatitis C zu entwickeln.

Seit kurzem stehen zur Behandlung der Hepatitis C-Virusinfektion sehr effektive und direkt antiviral wirkende Medikamente zur Verfügung. Diese neue Therapie ist allerdings teuer, weswegen sie überwiegend in den Industrienationen zur Anwendung kommt. Die Mehrzahl der HCV-Patienten lebt jedoch in den ärmeren Ländern der Welt, in denen der Zugang zu den neuen Medikamenten eingeschränkt ist.

Deswegen suchen Wissenschaftler nach wie vor nach neuen Wirkstoffen gegen Hepatitis C. So nutzen auch wir im Rahmen des HAI-IDR-Verbundes unser HCV-Zellkulturmodell für das Screening von Substanzbibliotheken, um neue antivirale Wirkstoffe zu finden. Neben einem großen Fundus von Sekundärstoffen aus Pilzen und Bodenbakterien haben wir auch eine Reihe von bereits für die Anwendung am Menschen zugelassenen pharmakologischen Stoffen untersucht. Hierbei konnten wir eine Gruppe strukturell verwandter Moleküle identifizieren, die in der Lage sind, die HCV-Infektion dosisabhängig zu hemmen. Dabei handelt es sich um die Phenothiazine und die Diphenylmethylpiperazine. Einer unserer Treffer, den wir genauer untersucht haben, war Flunarizin, ein T-Typ-Kalziumkanalinhibitor, welches bereits als Medikament zur Behandlung von Migräne auf dem Markt ist. Flunarizin hemmt den Zelleintritt von HCV während der Fusion der Viruspartikel mit der Zellmembran und reduziert außerdem die HCV-Infektion in einem Mausmodell für HCV-Zelleintritt. Wir konnten zwar in der Zellkultur bereits gegen Flunarizin resistente Virusvarianten isolieren, bei denen allerdings konservierte Bereiche des Virus verändert waren. Außerdem wurden die Viren durch die Mutation empfindlicher gegen neutralisierende Antikörper. Ein Auftreten dieser Resistenz in vivo ist daher nicht sehr wahrscheinlich.

Interessanterweise treten die Mutationen in einer Subdomäne des viralen Hüllproteins E1 auf. Diesem Protein wird eine Rolle in der Verschmelzung des Virus mit der Membran zugeschrieben. Demnach kann unsere Entdeckung auch dazu beitragen, diesen Prozess besser zu verstehen.

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Guzman, Carlos (Prof. Dr.) Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Müller, Rolf (Prof. Dr.) Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), Kirschning, Andreas (Prof. Dr.) Leibniz Universität, Hannover; Ploss, Alexander (Prof. Dr.) Princeton University, Princeton, USA; Schang, Luis M. (Prof. Dr.) University Alberta, Edmonton, Kanada; Vondran, Florian (Dr.), MHH, Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie; Randall, Glenn (Prof. Dr.) University of Chicago, Chicago, USA; Kaderali, Lars (Prof. Dr.) Universitätsklinikum Dresden; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### HCV-Zelleintrittsprotein

■ Projektleitung: Gerold, Gisa (Dr.); Kooperationspartner: Meissner, Felix (Dr.) Max Planck Institut für Biochemie, Martinsried; Förderung: DFG GE2145/3

### Characterization of the secretory glycoprotein 90K/LGALS3BP as an antiviral restriction factor

■ Projektleitung: Goffinet, Christine (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB900/C08

### ERC Prämie Pietschmann

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kaderali, Lars (Prof. Dr.) Universitätsklinik Dresden; Förderung: Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren

**DZIF, TTU Hepatitis, HCV-Vakzine**

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Bartenschlager, Ralf (Prof. Dr.), Universität Heidelberg Molekulare Virologie; Förderung: BMBF

**Helmholtz-Alberta Initiative - Infectious Disease Research (HAI - IDR)**

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schang, Luis (Prof. Dr.), Alberta University, Kanada; Förderung: Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren

**Viral frontiers - species barriers of hepatitis C virus replication**

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kaderali, Lars (Prof. Dr.), Universitätsklinik Dresden; Förderung: European Research Council (ERC)

**German Indonesian Novel Anti-Infectives Cooperation (GINAICO): Charakterisierung der antiviralen Aktivität von natürlichen Substanzen aus biologischen, indonesischen Quellen**

■ Projektleitung: Steinmann, Eike (PD Dr.) Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

**Interaktion des Hepatitis C-Virus mit Lipoproteinen und deren Rolle für die Infektion und Viruspersistenz**

■ Projektleitung: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 900A06

**Originalpublikationen**

Anggakusuma, Frentzen A, Gürlevik E, Yuan Q, Steinmann E, Ott M, Staeheli P, Schmid-Burgk J, Schmidt T, Hornung V, Kuehnel F, Pietschmann T. Control of hepatitis C virus replication in mouse liver-derived cells by MAVS-dependent production of type I and type III interferons. *J Virol* 2015;89(7):3833-3845

Anggakusuma, Romero-Brey I, Berger C, Colpitts CC, Boldanova T, Engelmann M, Todt D, Perin PM, Behrendt P, Vondran FW, Xu S, Goffinet C, Schang LM, Heim MH, Bartenschlager R, Pietschmann T, Steinmann E. Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase restricts hepatitis C virus replication through blockage of membranous web formation. *Hepatology* 2015;62(3):702-714

Gerold G, Bruening J, Pietschmann T. Decoding protein networks during virus entry by quantitative proteomics. *Virus Res* 2015;DOI: 10.1016/j.virusres.2015.09.006

Gerold G, Meissner F, Bruening J, Welsch K, Perin PM, Baumert TF, Vondran FW, Kaderali L, Marcotrigiano J, Khan AG, Mann M, Rice CM, Pietschmann T. Quantitative Proteomics Identifies Serum Response Factor Binding Protein 1 as a Host Factor for Hepatitis C Virus Entry. *Cell Rep* 2015;12(5):864-878

Goffinet C. Cellular Antiviral Factors that Target Particle Infectivity of HIV-1. *Curr HIV Res* 2015;

Haid S, Grethe C, Bankwitz D, Grunwald T, Pietschmann T. Identification of a human respiratory syncytial virus (hRSV) cell entry inhibitor by using a novel lentiviral pseudotype (hRSVpp) system. *J Virol* 2015;90(6):3065-3073

Hedenstierna M, Weiland O, Brass A, Bankwitz D, Behrendt P, Uhnou I, Aleman S, Cardell K, Fryden A, Norkrans G, Eilard A, Glauermann H, Pietschmann T, Sällberg M, Brenndörfer ED. Long-term follow-up of successful hepatitis C virus therapy: waning immune responses and disappearance of liver disease are consistent with

cure. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(6):532-543

Hueging K, Weller R, Doepke M, Vieyres G, Todt D, Wölk B, Vondran FW, Geffers R, Lauber C, Kaderali L, Penin F, Pietschmann T. Several Human Liver Cell Expressed Apolipoproteins Complement HCV Virus Production with Varying Efficacy Conferring Differential Specific Infectivity to Released Viruses. *PLoS One* 2015;10(7):e0134529

Koutsoudakis G, Romero-Brey I, Berger C, Perez-Vilaro G, Monteiro Perin P, Vondran FW, Kalesse M, Harmrolfs K, Müller R, Martinez JP, Pietschmann T, Bartenschlager R, Bronstrup M, Meyerhans A, Diez J. Soraphen A: A broad-spectrum antiviral natural product with potent anti-hepatitis C virus activity. *J Hepatol* 2015;63(4):813-821

Lauber C, Vieyres G, Terczyńska-Dyla E, Anggakusuma, Dijkman R, Gad HH, Akhtar H, Geffers R, Vondran FW, Thiel V, Kaderali L, Pietschmann T, Hartmann R. Transcriptome analysis reveals a classical interferon signature induced by IFNlambda4 in human primary cells. *Genes Immun* 2015;16(6):414-421

Lump E, Castellano LM, Meier C, Seeliger J, Erwin N, Sperlich B, Stürzel CM, Usmani S, Hammond RM, von Einem J, Gerold G, Kreppel F, Bravo-Rodriguez K, Pietschmann T, Holmes VM, Palesch D, Zirafi O, Weissman D, Sowislok A, Wettig B, Heid C, Kirchhoff F, Weil T, Klärner FG, Schrader T, Bitan G, Sanchez-Garcia E, Winter R, Shorter J, Münch J. A molecular tweezer antagonizes seminal amyloids and HIV infection. *Elife* 2015;4:DOI: 10.7554/eLife.05397

N Abd-Elshafy, T Pietschmann, U Müller-Ladner, E Neumann, Anggakusuma, M Bahgat, F Pessler, P Behrendt Cell culture-derived HCV cannot infect synovial fibroblasts. *Sci Rep* 2015;5:18043

Perin PM, Haid S, Brown RJ, Doerbeck J, Schulze K, Zeilinger C, von Schaewen M, Heller B, Vercauteren K, Luxenburger E, Baktash YM, Vondran FW, Speerstra S, Awadh A, Mukhtarov F, Schang

LM, Kirschning A, Müller R, Guzman CA, Kaderali L, Randall G, Meuleman P, Ploss A, Pietschmann T. Flunarizine prevents hepatitis C virus membrane fusion in a genotype-dependent manner by targeting the potential fusion peptide within E1. *Hepatology* 2016;63(1):49-62

Pfaender S, Brinkmann J, Todt D, Riebesehl N, Steinmann J, Steinmann J, Pietschmann T, Steinmann E. Mechanisms of methods for hepatitis C virus inactivation. *Appl Environ Microbiol* 2015;81(5):1616-1621

Pfaender S, Walter S, Todt D, Behrendt P, Doerrbecker J, Wölk B, Engelman M, Gravemann U, Seltsam A, Steinmann J, Burbelo PD, Klawonn F, Feige K, Pietschmann T, Cavalleri JM, Steinmann E. Assessment of cross-species transmission of hepatitis C virus-related non-primate hepacivirus in a population of humans at high risk of exposure. *J Gen Virol* 2015;96(9):2636-2642

Steinmann J, Becker B, Bischoff B, Steinmann E. Alcohol hand rub or soap and water for removal of norovirus from hands - the debate continues. *J Hosp Infect* 2015;91(4):371-372

Stöhr S, Costa R, Sandmann L, Westhaus S, Pfaender S, Anggakusuma, Dazert E, Meuleman P, Vondran FW, Manns MP, Steinmann E, von Hahn T, Ciesek S. Host cell mTORC1 is required for HCV RNA replication. *Gut* 2015;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308971

Tarr AW, Khera T, Hueging K, Sheldon J, Steinmann E, Pietschmann T, Brown RJ. Genetic Diversity Underlying the Envelope Glycoproteins of Hepatitis C Virus: Structural and Functional Consequences and the Implications for Vaccine Design. *Viruses* 2015;7(7):3995-4046

Urbanowicz RA, McClure CP, Brown RJ, Tsoleridis T, Persson MA, Krey T, Irving WL, Ball JK, Tarr AW. A diverse panel of Hepatitis C Virus glycoproteins for use in vaccine research reveals extremes of monoclonal antibody neutralization resistance. *J Virol* 2015;DOI: 10.1128/JVI.02700-15

Vercauteren K, Brown RJ, Mesalam AA, Doerrbecker J, Bhuju S, Geffers R, Van Den Eede N, McClure CP, Troise F, Verhoye L, Baumert T, Farhoudi A, Cortese R, Ball JK, Leroux-Roels G, Pietschmann T, Nicosia A, Meuleman P. Targeting a host-cell entry factor barricades antiviral-resistant HCV variants from on-therapy breakthrough in human-liver mice. *Gut* 2015;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-309045

Walker A, Skibbe K, Steinmann E, Pfaender S, Kuntzen T, Megger DA, Groten S, Sitek B, Lauer GM, Kim AY, Pietschmann T, Allen TM, Timm J. Distinct escape pathway by HCV genotype 1a from a dominant CD8+ T cell response by selection of altered epitope processing. *J Virol* 2015;90(1):33-42

## Abstracts

2015 wurden 27 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Anggakusuma (Dr. rer. nat.): Analysis of host factors that control hepatitis C virus replication in mouse liver derived cells and assessment of the antiviral potency of turmeric curcumin.

Perin, Paula Monteiro dos Santos (Dr. rer. nat., M.Sc. Molecular Biology): Characterization of ion channel inhibitors as antivirals against hepatitis C virus.

Pfänder, Stephanie (Dr. rer. nat.): Factors modulating hepatitis C virus infectivity and immune control and characterization of non-primate hepacivirus.

## Stipendien

Ducroux, Aurélie (Dr.): "Caractérisation de la détection du VIH-1 par les lymphocytes TCD4+ et les macrophages infectés." Post-doktorandenstipendium von der französischen "Fondation Ernst Margarete Wagemann".

Goffinet, Christine (Prof. Dr.): DAAD-Stipendium für den Gastwissenschaftler Baxolele Mhlekude aus Südafrika.

Khera, Tanvi: Reisesstipendium der Cancer Foundation of India.

## Wissenschaftspreise

Khera, Tanvi: "Tracking HCV Transmission and Resistance Emergence using Deep Sequencing", Asia Pacific Association for the Study of Liver (APASL), Neu-Delhi, Indien.

Anggakusuma (Dr.): Bionorica Phytoneering Award 15 von der Society of Medical Plant and Natural Product Research.

Perin, Paula (Dr.): Promotionspreis des SFB 900.

## Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.): Beiratsmitglied Gesellschaft für Virologie; Mitglied des Editorial Boards von *Journal of Virology* und *Journal of Hepatology*; Gutachter für ERC, DFG sowie für verschiedene Fachjournale wie *Nature*, *PLOS Pathogens*, *Gastroenterology*, *Hepatology*, *Journal of Virology* und andere; Sprecher der Helmholtz International Graduate School for Infection Research; Sprecher des Topic 1 "Bacterial and Viral Pathogens" am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung.

Steinmann, Eike (PD Dr.): Ständiges Mitglied in dem "Deutschen Fachausschuss Virusdesinfektion" der GfV/DVV; Ständiges Mitglied in dem „Deutschen Fachausschuss Virusrisiko" der GfV/DVV.

## TWINCORE - Institut für Infektionsimmunologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Tim Sparwasser

Tel.: 0511-220027200 • E-Mail: sparwasser.office@mh-hannover.de • [www.twincore.de/infektionsimmunologie](http://www.twincore.de/infektionsimmunologie)

■ Keywords: Dendritische Zellen, Makrophagen, Th17 Zellen, regulatorische T-Zellen, Infektion, Infektionsforschung, Impfung

### Forschungsprofil

Am Institut für Infektionsimmunologie am Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Twincore, beschäftigen sich derzeit ca. 25 Mitarbeiter unter der Leitung von Prof. Tim Sparwasser mit Fragestellungen der immunologischen Infektionsforschung. Die wissenschaftliche Ausrichtung liegt dabei auf der Entwicklung neuer, verbesserter Impfstrategien und Behandlungsmethoden gegen Infektionserkrankungen. Auf diesem Gebiet arbeitet das Institut erfolgreich mit einer Vielzahl nationaler und internationaler Kooperationspartner zusammen. Über Kooperationen und Forschungsverbünde wie SFBs, Klinische Forschergruppen und sog. „Twinning Projekte“, die translationale Ansätze der Immuntherapie und -diagnostik ermöglichen sollen, ist das Institut zudem sehr gut in den Standort Hannover integriert.

Ein wichtiger Schwerpunkt unserer Forschung liegt auf der Untersuchung der Bedeutung von Mustererkennungsmolekülen z.B. aus der Familie der Toll-like Rezeptoren (TLRs) für die Aktivierung der wichtigsten positiven Regulatoren des Immunsystems und Initiatoren adaptiver Immunantworten, der dendritischen Zellen (DZ). DZ zeigen eine besonders ausgeprägte Fähigkeit Antigene aufzunehmen, diese zu prozessieren und T-Zellen zu präsentieren. Je nachdem, wie zusätzliche Signale über Mustererkennungsmoleküle aufgenommen werden, kann das zu einer starken, protektiven (Th1, Th2 oder Th17) Immunantwort oder zur Entwicklung von regulatorischen T-Zellen (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 z.B. DZ-Subpopulationen in extrem geringer Anzahl in verschiedenen lymphatischen Organen, die teilweise sehr spezialisierte Aufgaben einschließlich der Induktion von Toleranz besitzen sollen. Aus diesem Grunde entwickeln wir in unserem Labor transgene Mausmodelle, die eine Untersuchung und Manipulation dieser Zellpopulationen in vivo erlauben. 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. Die Nachwuchsforscherguppe „Wirt-Pathogen-Interaktionen & Immunmetabolismus“ um Dr. Luciana Berod untersucht die Mechanismen, mit denen Pathogene in den Metabolismus des Wirtes eingreifen - vor allem, um dort zu persistieren und die Immunantwort des Wirtes zu manipulieren. Beispielsweise wird vermutet, dass *M. tuberculosis*- das als Pathogen im Fokus der Forschergruppe steht- den Fettstoffwechsel seines Wirtes nutzt, um in einem medikamentenresistenten Zustand in den Makrophagen zu überleben. Des Weiteren leitet Dr. Matthias Lochner am Institut eine Nachwuchsgruppe zum Thema „Mukosale Infektionsimmunologie“ 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 infekti-

ösen 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.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Die Rolle des Signaltransduktionsmoleküls MyD88 in der zelltypspezifischen Immunantwort während der pulmonalen Pneumokokkeninfektion.

Am Institut für Infektionsimmunologie besteht ein Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten darin, die elementaren Signalwege von Immunzellen des angeborenen Immunsystems während bakterieller und viraler Infektionen zu erforschen. Zu den wichtigsten Zellen des angeborenen Immunsystems gehören Makrophagen ( $M\phi$ ) und dendritische Zellen (DZ). Beide Zelltypen exprimieren verschiedene Klassen von Molekülen wie z.B. Toll-like Rezeptoren (TLR), die für die Erkennung von potenziellen Pathogenen von essentieller Bedeutung sind. Ein Fokus unserer Forschung liegt dabei auf der Rolle des Signaltransduktionsmoleküls MyD88, das sowohl im Mausmodell als auch beim Menschen eine entscheidende Rolle bei der TLR-vermittelten Aktivierung von immunologischen Abwehrmechanismen bei Infektionen spielt.

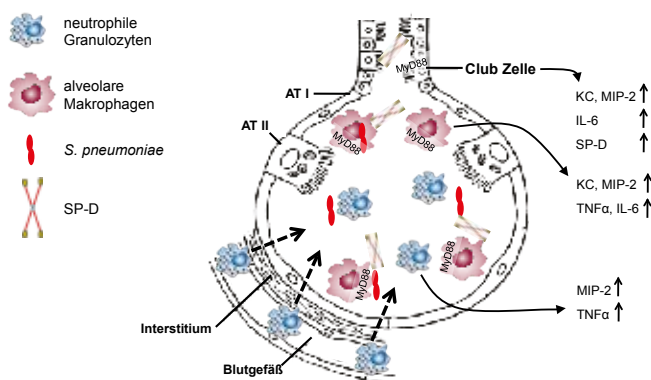
Infektionen mit *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) können bei Personen mit einem eingeschränkten Immunsystem zu schweren Lungenentzündungen und Komplikationen wie Meningitis, Otitis und häufig auch Sepsis führen. Obwohl Impfstoffe zur Verfügung stehen, decken diese lediglich Serotypen ab, die epidemiologisch am häufigsten in Patienten mit invasivem Krankheitsverlauf diagnostiziert wurden. Dadurch kommen vermehrt Serotypen auf, die nicht von verfügbaren Impfstoffen abgedeckt werden und die Entwicklung von neuen serotypspezifischen Impfstoffen nötig machen. Zusätzlich erschwert die Zunahme von antibiotikaresistenten Stämmen die Behandlung, so dass viele Medikamente langfristig wirkungslos werden könnten und neue Behandlungswege gefunden werden müssen.

Hierfür ist ein besseres Verständnis des angeborenen Immunsystems und seiner Strategien, eine Pneumokokkeninfektion zu erkennen und zu bekämpfen, essentiell. Eine wichtige Voraussetzung zur Entwicklung neuer Therapien ist ein besseres Verständnis der zelltypspezifischen Rolle von MyD88 bei der Aktivierung der Immunantwort nach Pneumokokkeninfektionen. Hierfür haben wir neue Mausmodelle generiert, die es erlauben, MyD88 spezifisch in  $M\phi$  und DZ zu exprimieren, während es in allen anderen Zellen deaktiviert bleibt. Alveolare  $M\phi$  in der Lunge repräsentieren die erste Verteidigungslinie des Immunsystems nach einer Infektion mit Pneumokokken. Eine effektive Kontrolle der Infektion durch diesen Zelltyp ist besonders wichtig, da Pneumokokken sonst sehr schnell in die anliegenden Blutkapillaren eindringen können, was zu einer schweren Sepsis und der Infektion des Gehirns führen kann. Im Gegensatz zu alveolaren  $M\phi$  tragen DZ weniger zur direkten Beseitigung von Pneumokokken bei, sondern akquirieren Antigene, um damit das adaptive Immunsystem zu aktivieren. Wir konnten nachweisen, dass die Reaktivierung von MyD88 in beiden Zelltypen ausreichend ist, um spezifische Mechanismen der Immunantwort nach einer Infektion mit Pneumokokken zu initiieren. Unsere Untersuchungen zeigten, dass wichtige proinflammatorische Zytokine, wie Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oder Interleukin-6 (IL-6) sezerniert werden, die das Immunsystem aktivieren. Damit einhergehend werden auch chemotaktische Proteine, wie Keratinocyte Chemoattractant (KC) und Macrophage Inflammatory Protein-2 (MIP-2) freigesetzt, die von besonderer Bedeutung für die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten sind. Dieser Zelltyp ist speziell in der voranschreitenden Pneumokokkeninfektion für eine effiziente Eindämmung der Bakterienvermehrung wichtig. Dennoch war diese initiale Immunantwort nicht ausreichend, um die Pneumokokken langfristig abzuwehren. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe konnten nur 30% der Mäuse mit einer konditionalen MyD88 Reaktivierung in DZ und alveolaren  $M\phi$  die Infektion vollständig beseitigen.

Forschungsergebnisse aus den letzten Jahren liefern klare Hinweise darauf, dass neben den spezifischen Zellen des Immunsystems auch Zellen des Lungengewebes wichtige immunologische Funktionen ausüben. In diesem Kontext haben wir Clara Zellen (heute Club Zellen genannt) näher untersucht. Dabei handelt es sich um pulmonale Epithelzellen, die überwiegend in den Bronchien angesiedelt sind und unter anderem eine wichtige Rolle in der Surfactantproduk-

tion spielen. Surfactantproteine reduzieren zum einen die Oberflächenspannung in den Alveolen und gewährleisten damit eine reibungslose Luftzirkulation, zum anderen haben sie antimikrobielle Eigenschaften, die sich auch gegen Pneumokokken richten. In Mäusen sowie in Menschen führt eine Genmutation im Surfactantprotein D (SP-D) Gen zu einer erhöhten Anfälligkeit speziell gegenüber pulmonalen Pneumokokkeninfektionen. Wir konnten zeigen, dass in Mäusen, die MyD88 spezifisch in Club Zellen exprimieren, nicht nur proinflammatorische Zytokine und Chemokine von den Club Zellen selbst sezerniert werden, sondern auch verstärkt das antimikrobielle SP-D. Dies führte zu einer verstärkten Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und damit auch zu einer signifikanten Reduzierung von Pneumokokken in der Lunge. Aus unseren Ergebnissen ließ sich schließen, dass MyD88-vermittelte Signalwege sowohl in Immunzellen, wie DZ und alveolaren Mφ, als auch in Epithelzellen eine kritische Rolle bei der erfolgreichen Abwehr von Pneumokokkeninfektionen spielen. Diese Hypothese konnten wir anhand von Experimenten mit Knochenmarkchimären bestätigen. Hierfür haben wir Spenderzellen, die MyD88 spezifisch in DZ und alveolaren Mφ exprimieren, in Empfängermäuse transferiert, die wiederum nur in Club Zellen ein funktionales MyD88 besitzen. Diese Chimären waren in der Initiierung der Immunantwort, wie auch in der Beseitigung der Pneumokokken ebenso effizient wie die Kontrollgruppe. Daher wiesen sie auch eine vergleichbare Überlebensstatistik auf. Unsere Ergebnisse zeigen, dass für eine erfolgreiche Pneumokokkenabwehr die Kooperation zwischen dem Lungenepithel und hämatopoetischen Immunzellen essentiell ist.

Die hieraus gewonnenen Erkenntnisse erweitern das Verständnis der Bekämpfung einer Pneumokokkeninfektion durch das körpereigene Immunsystem. Dieses Wissen kann dazu dienen, spezifischere Impfungen oder Behandlungen zu entwickeln, die letztendlich dazu führen, die Infektion erfolgreich zu bekämpfen. Durch die Erkenntnis, welche Bedeutung MyD88 in den spezifischen Zellen bei der Erkennung und Bekämpfung einer Pneumokokkeninfektion hat, können diese Zellpopulationen im nächsten Schritt in neuartigen Therapieansätzen, wie z.B. der Inhalationsvakzinierung, spezifisch angesprochen werden.



**Abb. 1:** Aktivierung der MyD88-abhängigen Immunantwort gegen *S. pneumoniae*. In die Lunge einwandernde Pneumokokken werden bereits in den Bronchiolen von Club Zellen erkannt, welche daraufhin proinflammatorische Zytokine und das antimikrobielle Surfactantprotein D (SP-D) sezernieren. Im Alveolus, bestehend aus alveolaren Typ I und II Zellen (AT I/II), wird *S. pneumoniae* zuerst von alveolaren Makrophagen (Mφ) erkannt und phagozytiert. Dieser Prozess aktiviert die MO und führt zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und der Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten aus den peripheren Blutgefäßen. Diese inflammatorische Kaskade ist abhängig von dem Signalprotein MyD88 und führt zur effektiven Beseitigung der Infektion.

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim Prof. Dr.; Förderung: DFG/ IRTG 1273



## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Mechanismen der Toleranz und Immunität in der mykobakteriellen Infektion / Teilprojekt B7 Understanding innate and regulatory immune mechanisms against mycobacteria to optimize vaccine strategies

■ 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

### A novel approach to tuberculosis vaccine development by heterogeneous vaccine strains and judicial use of biomarkers

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Berod, Luciana (Dr.); Kooperationspartner: Barkan, Daniel (Dr.), Hebrew University, Rehovot; Förderung: Niedersächsisches Vorab

### Novel pathways of immune modulation to control mycobacterial infection / Teilprojekt B2

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG/ IRTG 1273

### Metabolic control of T cell function

■ Projektleitung: Berod, Luciana (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

### Doppelabschluss Master in Infection Biology Argentina-Germany (AMIBA)

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Berod, Luciana (Dr.); Kooperationspartner: CUAU, Universidad Cordoba; Förderung: DAHZ

### Role of DC subsets and tregs during parasitic and viral infection PPP (Projektbezogener Personenaustausch mit Brasilien / PROBRAL)

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Santana da Silva (Prof.), Ribeirao Preto Medical School; Förderung: DAAD/ CAPES

## Originalpublikationen

Akeus P, Langenes V, Kristensen J, von Mentzer A, Sparwasser T, Raghavan S, Quiding-Järbrink M. Treg-cell depletion promotes chemokine production and accumulation of CXCR3 conventional T cells in intestinal tumors. *Eur J Immunol* 2015;45(6):1654-1666

Alissafi T, Hatzioannou A, Ioannou M, Sparwasser T, Grün JR, Grützkau A, Verginis P. De Novo-Induced Self-Antigen-Specific Foxp3+ Regulatory T Cells Impair the Accumulation of Inflammatory Dendritic Cells in Draining Lymph Nodes. *J Immunol* 2015;194(12):5812-5824

Annemann M, Wang Z, Plaza-Sirvent C, Glauben R, Schuster M, Ewald Sander F, Mamareli P, Kühl AA, Siegmund B, Lochner M, Schmitz I. IkappaBNS regulates murine Th17 differentiation during gut inflammation and infection. *J Immunol* 2015;194(6):2888-2898

Bolton HA, Zhu E, Terry AM, Guy TV, Koh WP, Tan SY, Power CA, Bertolino P, Lahl K, Sparwasser T, Shklovskaya E, de St Groth BF. Selective Treg reconstitution during lymphopenia normalizes DC costimulation and prevents graft-versus-host disease. *J Clin Invest* 2015;125(9):3647-3641

Bothur E, Raifer H, Haftmann C, Stittrich AB, Brüstle A, Brenner D, Bollig N, Bieringer M, Kang CH, Reinhard K, Camara B, Huber M, Visekruna A, Steinhoff U, Repenning A, Bauer UM, Sexl V, Radbruch A, Sparwasser T, Mashreghi MF, Wah Mak T, Lohoff M. Antigen receptor-mediated depletion of FOXP3 in induced regulatory T-lymphocytes via PTPN2 and FOXO1. *Nat Commun* 2015;6:8576

Dhainaut M, Coquerelle C, Uzureau S, Denoed J, Acolty V, Oldenhove G, Galuppo A, Sparwasser T, Thielemans K, Pays E, Yagita H, Borst J, Moser M. Thymus-derived regulatory T cells restrain pro-inflammatory Th1 responses by downregulating CD70 on dendritic cells. *EMBO J* 2015;34(10):1336-1348

Dudek M, Puttur F, Arnold-Schrauf C, Kühl AA, Holzmann B, Henriques-Normark B, Berod L, Sparwasser T. Lung epithelium and myeloid cells cooperate to clear acute pneumococcal infection. *Mucosal Immunol* 2015;DOI: 10.1038/mi.2015.128

Ghorbani P, Santhakumar P, Hu Q, Djiadeu P, Wolever TM, Palaniyar N, Grasemann H. Short-chain fatty acids affect cystic fibrosis airway inflammation and bacterial growth. *Eur Respir J* 2015;46(4):1033-1045

Khan AR, Amu S, Saunders SP, Hams E, Blackshields G, Leonard MO, Weaver CT, Sparwasser T, Sheils O, Fallon PG. Ligand of TLR7 on CD19 CD1d B cells suppresses allergic lung inflammation via regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2015;45(6):1842-1854

Legoux FP, Lim JB, Cauley AW, Dikiy S, Ertelt J, Mariani TJ, Sparwasser T, Way SS, Moon JJ. CD4 T Cell Tolerance to Tissue-Restricted Self Antigens Is Mediated by Antigen-Specific Regulatory T Cells Rather Than Deletion. *Immunity* 2015;43(5):896-908

Mahapatra S, Albrecht M, Mannan Baru A, Sparwasser T, Herrick C, Dittrich AM. Superior Suppressive Capacity of Skin Tregs Compared with Lung Tregs in a Model of Epicutaneous Priming. *J Invest Dermatol* 2015;135(10):2418-2426

Molina MA, Diaz AM, Hesse C, Ginter W, Gentilini MV, Nunez GG, Canellada AM, Sparwasser T, Berod L, Castro MS, Manghi MA. Immunostimulatory Effects Triggered by *Enterococcus faecalis* CECT7121 Probiotic Strain Involve Activation of Dendritic Cells and Interferon-Gamma Production. *PLoS One* 2015;10(5):e0127262

Niedzielska M, Raffi FA, Tel J, Muench S, Jozefowski K, Alati N, Lahl K, Mages J, Billmeier U, Schiemann M, Appelt UK, Wirtz S, Sparwasser T, Hochrein H, Figdor CG, Keyse SM, Lang R. Selective Expression of the MAPK Phosphatase Dusp9/MKP-4 in Mouse Plasmacytoid Dendritic Cells and Regulation of IFN-beta Production. *J Immunol* 2015;195(4):1753-1762

Smith KA, Filbey KJ, Reynolds LA, Hewitson JP, Harcus Y, Boon L, Sparwasser T, Hämmerling G, Maizels RM. Low-level regulatory T-cell activity is essential for functional type-2 effector immunity to expel gastrointestinal helminths. *Mucosal Immunol* 2015;DOI: 10.1038/mi.2015.73

Torow N, Yu K, Hassani K, Freitag J, Schulz O, Basic M, Brennecke A, Sparwasser T, Wagner N, Bleich A, Lochner M, Weiss S, Förster R, Pabst O, Hornef MW. Active suppression of intestinal CD4(+) TCRalpha-beta(+) T-lymphocyte maturation during the postnatal period. *Nat Commun* 2015;6:7725

Unger WW, Mayer CT, Engels S, Hesse C, Perdicchio M, Puttur F, Streng-Ouwehand I, Litjens M, Kalay H, Berod L, Sparwasser T, van Kooyk Y. Antigen targeting to dendritic cells combined with transient regulatory T cell inhibition results in long-term tumor regression. *Oncoimmunology* 2014;4(8):e970462

Win SJ, Kühl AA, Sparwasser T, Hünig T, Kamradt T. In vivo activation of Treg cells with a CD28 superagonist prevents and ameliorates chronic destructive arthritis in mice. *Eur J Immunol* 2015;DOI: 10.1002/eji.201546104

Yang BH, Floess S, Hagemann S, Deyneko IV, Groebe L, Pezoldt J, Sparwasser T, Lochner M, Huehn J. Development of a unique epigenetic signature during in vivo Th17 differentiation. *Nucleic Acids Res* 2015;43(3):1537-1548

Yang BH, Hagemann S, Mamareli P, Lauer U, Hoffmann U, Beckstette M, Föhse L, Prinz I, Pezoldt J, Suerbaum S, Sparwasser T, Hamann A, Floess S, Huehn J, Lochner M. Foxp3 T cells expressing RORgamma represent a stable regulatory T-cell effector lineage with enhanced suppressive capacity during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2015;DOI: 10.1038/mi.2015.74

Yodoi K, Yamashita T, Sasaki N, Kasahara K, Emoto T, Matsuoto T, Kita T, Sasaki Y, Mizoguchi T, Sparwasser T, Hirata KI. Foxp3+ Regulatory T Cells Play a Protective Role in Angiotensin II-Induced Aortic Aneurysm Formation in Mice. *Hypertension* 2015;65(4):889-895

### Übersichtsarbeiten

Castro CN, Freitag J, Berod L, Lochner M, Sparwasser T. Microbe-associated immunomodulatory metabolites: Influence on T cell fate and function. *Mol Immunol* 2015;68(2):Pt.C-575

Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Fatty acid metabolism in the regulation of T cell function. *Trends Immunol* 2015;36(2):81-91

Lochner M, Wang Z, Sparwasser T. The Special Relationship in the Development and Function of T Helper 17 and Regulatory T Cells. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;136:99-129

### Abstracts

2015 wurden 19 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Arnold-Schrauf, Catharina (Dr. rer. nat.): The role of cell-type specific pathogen recognition by dendritic cells in vivo.

Hagemann, Stefanie Claudia (Dr. rer. nat.): Characterization of inflammatory RORγt<sup>+</sup> (Th17) and regulatory Foxp3<sup>+</sup>(Treg) T cell populations

Hesse, Christina (Dr. rer. nat.): Therapeutic modulation of Th2 responses during allergic diseases.

### Master

Al-Naimi, Fatima (M.Sc.): The role of miRNAs in regulatory T cell development and function.

### Stipendien

Raud, Brenda: Metabolic Influences that regulate CD4 T Cell Function (DAAD).

Minarieta, Lucia: Control of metabolic switches by Mycobacteria to influence dendritic cell and macrophage function (Boehringer Ingelheim).

Berod, Luciana (Dr.): Metabolic Regulation of T Cells (Ellen Schmidt Habilitationsstipendium).

Francozo, Marcela: To investigate the anti-viral function of MyD88 dependent signalling in dendritic cells and macrophages (CAPES).

DhillonLa-Brooy, Ayesha: Use of novel natural compounds for the alleviation of T helper (Th)-2 and Th-17 driven inflammatory diseases (HSBDR).

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Sparwasser, Tim (Prof. Dr.): Wissenschaftlicher Beirat GRK 1660, Universität Erlangen; Beirat DGfI, MHH International Council; Projektkoordination der internationalen niedersächsischen Sommerakademie in Immunologie "LISA" (DAAD), Projektkoordinator "Bi-nationales Programm zur Förderung deutsch-argentinischer Hochschulen „AMIBA“; Projektkoordinator Aufbau Deutsch-Argentinische Kooperation (DFG/BMBF) Gutachtertätigkeit: AERES (Agence d'Evaluation de la Recherche et des établissements d'Enseignement Supérieur), ANR (Agence National de la Recherche), Boehringer Ingelheim Foundation, Bonner Forum Biomedizin, DAAD, DFG, ETH Zürich, EU (EULARINET), FWO (Research Foundation Flanders), Permanent Member Expert Panel, Health Research Board (HRB) Ireland, JSPS (Japan Society for the Promotion of Science) National Science Centre Poland, High Council for the Evaluation of Research and Higher Education (HCERES) France, Israel Science Foundation, The Wellcome Trust, Telethon (Italien), Swiss National Science Foundation (SNSF), 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, Cell Reports, 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, Gene Therapy, 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, Molecular Oncology, Nature Immunology, Nat Reviews Immunol, Nature Medicine, PlosOne, PlosGenetics, PNAS, Transgenic Research, Trends in Immunology.

## TWINCORE - Institut für Molekulare Bakteriologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Susanne Häußler

Tel.: 0511-220027212 und 0531-6181-3000 • 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; susceptility; resistome; virulence factors; c-di-GMP; anti-biofilm; antibiotic resistance

### 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 intensiverer 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.

### Ausgewähltes Forschungsprojekt

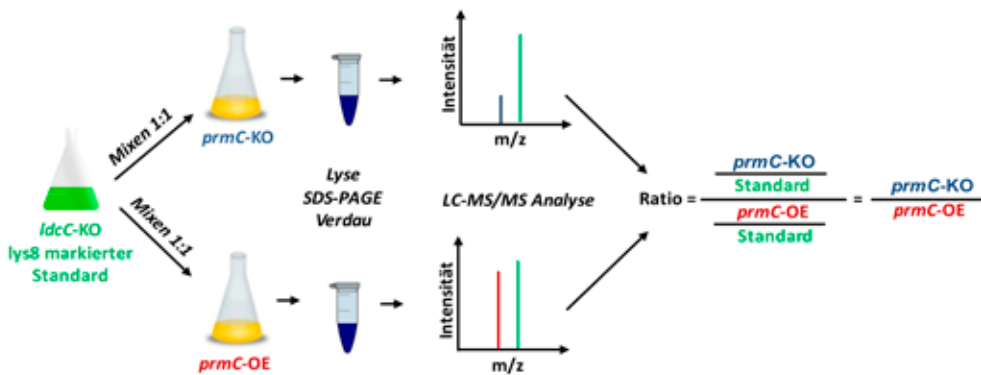
#### **Proteomanalysen zur Erforschung posttranskriptioneller Regulation in *Pseudomonas aeruginosa***

Das Gram-negative Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* ist ein nosokomialer Erreger, der sich schnell an verschiedenste Umweltbedingungen anpassen kann. Hoch-akute aber auch chronische Verlaufsformen, bei denen *P. aeruginosa* einen schützenden Biofilm ausbildet, sind schwer mit dem vorhandenen Spektrum an antimikrobiellen Wirkstoffen zu bekämpfen. Die hohe Anpassungsfähigkeit verdankt der Erreger einem sehr komplexen, regulatorischen Netzwerk. Während die Mechanismen der transkriptionellen Regulation gut untersucht sind, erscheint die Bedeutung der post-transkriptionellen Regulation auch aufgrund der technisch schwierigeren Untersuchungsmethoden unterschätzt. Um in Zukunft neue, wirkungsvollere Mittel zur Bekämpfung klinischer relevanter *P. aeruginosa* Infektionen entwickeln zu können, ist eine detaillierte Kenntnis zellulärer Mechanismen zur Anpassung an wechselnde Habitats und Bedingungen unerlässlich.

Bisher wenig erforscht sind Faktoren, die eine posttranskriptionell-regulatorische Rolle spielen. Die Methyltransferase PrmC unterstützt durch Methylierung von Translations-Terminations-Faktoren die Termination der Translation und beeinflusst damit die Fertigstellung von neusynthetisierten Proteinen. Ohne die Methylierung der Terminationsfaktoren kommt es häufig zu einem Durchlesen der mRNA am Ribosom, sodass artifiziell verlängerte Proteine entstehen. Das Enzym ist damit essentiell für die Synthese funktioneller Proteine und dient der Aufrechterhaltung der physiologischen Proteinhomöostase. Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass ein Fehlen von PrmC nicht nur bei *P. aeruginosa*, sondern auch bei anderen Bakterien in einer verringerten Pathogenität und Anpassungsfähigkeit resultiert. Damit stellt

dieses Enzym ein potentielles Ziel für antimikrobielle Therapien dar. Unklar blieben in diesen Studien allerdings die genauen zellulären Abläufe, die von der Modulation der Enzymfunktion zum veränderten Phänotyp führen.

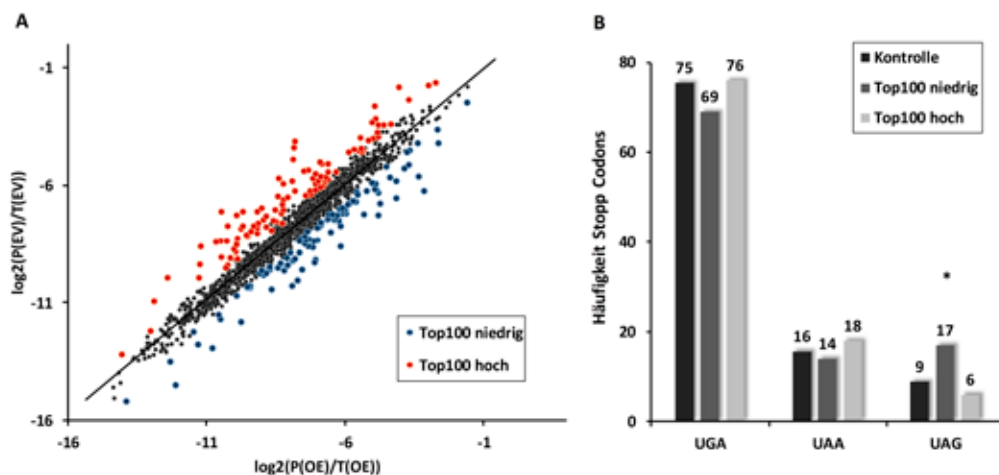
Zur detaillierten Untersuchung der zellulären Mechanismen, die bei Fehlen von PrmC zur verringerten Pathogenität und Anpassungsfähigkeit von *P. aeruginosa* führen, wurde in Zusammenarbeit mit der Zentralen Forschungseinrichtung Proteomics der MHH (Leitung A. Pich) eine Methode zur quantitativen Proteomanalyse für den *P. aeruginosa* Laborstamm PA14 etabliert. Zur Anwendung kam das metabolische „Stable isotope labeling by amino acids in cell culture“ (SILAC) Markierungsverfahren, das eine sehr exakte Quantifizierung von Proteinen auf globaler Ebene ermöglicht. Kombiniert wurde die SILAC Technik mit hochauflösender LC-MS/MS-Analyse. Dabei hat sich ein prototropher Stamm, der eine Mutation im Lysin Abbau besitzt für die Markierung mit stabilen Isotopen markiertem Lysin (lys8) bewährt. Die so markierten Proteine des Stammes konnten als Standard für quantitative Proteomanalysen verwendet werden. Mit diesem etablierten System wurde eine *prmC*-defiziente PA14 Mutante (*prmC*-KO) mit einem *prmC*-überexprimierenden (*prmC*-OE) Stamm auf Proteinebene verglichen (siehe Abbildung 1). Insgesamt konnten mit dem Ansatz 2722 Proteine detektiert und 1699 quantifiziert werden. Von diesen wiesen wiederum 94 eine signifikant höhere und 296 eine signifikant niedrigere Abundanz auf.



**Abb. 1:** Schematische Darstellung einer SILAC basierten Proteomanalyse in *P. aeruginosa*. Für die Proteomanalyse wurden die Kulturen der *prmC* defizienten (*prmC*-KO) und der *prmC* überexprimierenden (*prmC*-OE) Stämme 1:1 mit einem Lysin8 markierten Standard gemischt. Anschließend erfolgte die Zellyse, die Auftrennung mittels SDS-PAGE und der Verdau der fraktionierten Proteine mittels LysC. Die komplexen Peptidgemische wurden mittels LC-MS/MS analysiert und die Rohdaten mit der MaxQuant Software prozessiert. Die resultierenden Abundanzen in Relation zum Standard wurden durch Quotientenbildung zu *prmC*-KO vs. *prmC*-OE Relationen kombiniert.

Neben der globalen Proteomanalyse wurde in Zusammenarbeit mit der Genomanalytik am HZI (Leiter R. Geffers) mittels „Next generation sequencing“ (NGS) eine Transkriptomanalyse durchgeführt, die einen globalen Vergleich von Genexpression und Proteinsynthese erlaubt. Indem die Quotienten aus Protein und mRNA Menge bei *prmC* Defizienz und bei *prmC* Überexpression ermittelt wurden, konnten Gene identifiziert werden, die nur PrmC abhängige Veränderungen der Translationsrate aufwiesen (Abbildung 2). Interessanterweise zeigten die Gene mit einer verringerten, PrmC abhängigen Translationsrate einen höheren Anteil an UAG Stopp Codons. Daraus konnte geschlossen werden, dass die variable Nutzung der drei Stopp Codons im PA14 Genom in einer PrmC abhängigen, differentiellen Proteinbiosynthese resultiert. Die anschließende Analyse ihrer Häufigkeiten in funktionellen Gruppen (PseudoCAP) von PA14 Genen ergab auffällig viele Zusammenhänge zwischen Funktion eines Gens und Art des assoziierten Stopp Codons. So enden z.B. Gene der Kategorie „Chaperone & heatshock proteins“ selten mit dem UAG Codon, während Gene der Kategorie „Transcriptional regulators“ häufiger mit diesem enden und somit bei Fehlen von PrmC stärker von einer verminderten Translationseffizienz betroffen sind.

Neben dem Einfluss der prnC Expression auf das Proteinprofil wurde zusätzlich untersucht, ob das Fehlen der Methyltransferase zu einem erhöhten Durchlesen von Stopp Codons führt. Dadurch würden Sequenzen nach dem C-terminus translatiert werden und Proteine künstlich verlängert vorliegen. Durch angepasste Auswertung der MS/MS-Daten konnten jedoch nur wenige Peptide identifiziert werden, die durch ein Überlesen des Stopp Codons entstanden sind. Die geringe Abundanz dieser Peptide könnte darauf hindeuten, dass die verlängerten Proteine in ihrer Funktion eingeschränkt sind, abgebaut werden und nicht mehr detektiert werden können. Eine Degradation der artifizell verlängerten Proteine könnte wiederum die Erklärung für die niedrigere Abundanz mancher Proteine bei Fehlen von PrnC liefern.



**Abb. 2:** Korrelationsanalyse von prnC-abhängigen Protein zu mRNA Verhältnissen. A: Die Protein zu mRNA Verhältnisse der prnC-KO und prnC-OE Stämme wurden gegeneinander aufgetragen. B: Häufigkeit der Stopp Codons UGA, UAA und UAG bei erhöhter bzw. erniedrigter PrnC abhängiger Translationseffizienz im Vergleich zu allen auf Proteinebene quantifizierten Genen.

Zusammenfassend lässt sich die Aussage treffen, dass mithilfe der Kombination von SILAC basierten Proteomanalysen und NGS basierten Transkriptomanalysen der Zusammenhang zwischen der Enzymfunktion von PrnC und dem charakteristischen Phänotyp beim Fehlen dieses Enzyms weiter aufgeklärt werden konnte. Den Stopp Codons konnte eine wichtige Rolle in der PrnC abhängigen Translationseffizienz aller Gene zugeordnet werden. Diese PrnC Abhängigkeit führt schlussendlich zu dem veränderten zellulären Proteinprofil und liefert damit eine Erklärung für den attenuierten Phänotyp. Die Etablierung der SILAC basierten quantitativen Proteinanalysen ermöglicht zukünftige Untersuchungen, die außer globalen Proteinquantifizierungen auch die Aufnahme von Proteinkinetiken zum Ziel haben. Moderne Methoden wie das „Ribosome profiling“, bei dem aktiv translatierte mRNA Bereiche nachgewiesen werden, könnten helfen den Mechanismus von PrnC noch detaillierter aufzuklären, sodass mit einem besseren Verständnis der zellulären Vorgänge die Grundlage für die Entwicklung neuer antimikrobieller Therapiestrategien gegeben ist.

■ Projektleitung: Häubler, Susanne (Prof.); Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof.), Core Unit Proteomics und Institut für Toxikologie, MHH; Geffers, Robert (Dr.), Technologieplattform Genomanalytik, HZI externe Förderung

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Quantitative und qualitative Genexpression in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilmen.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Förderung: HGF Helmholtz

### Identifizierung von genetischen Antibiotika-Resistenz Determinanten in *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Förderung: ERC (RESISTOME), EU

### C-di-GMP Signalling in *Pseudomonas aeruginosa*.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Kooperationspartner: Projektpartner innerhalb des SFB900; Förderung: DFG, Teilprojekt im SFB900

### Globale Quantifizierung einer c-di-GMP abhängigen Genexpressionskontrolle

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Kooperationspartner: Projektpartner innerhalb des IRTG1273 (u.a. Karolinska Institute); Förderung: Teilprojekt im Graduiertenkolleg IRTG 1273, DFG

### Entwicklung von Inhibitoren zur Prävention und Behandlung von Biofilmmhumanpathogenen Bakterien.

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Kooperationspartner: HZI, Sanofi, ITEM, LUH; Förderung: BMBF

### Evaluierung eines optischen Testsystems zur Suszeptibilitäts-testung von Biofilm gewachsenen *Pseudomonas aeruginosa* CF-Isolaten

■ Projektleitung: Häußler, Susanne (Prof.); Kooperationspartner: Sauer-Heilborn, Annette (Dr.), Mukoviszidose Ambulanz, MHH; Suerbaum, Sebastian (Prof.), Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH; Förderung: Mukoviszidose Institut gGmbH

### WP5E, Teilprojekte 4.1 Pathogen Susceptibility and biomarkers 4.2 Development of highthroughput genotyping assays

■ Projektleitung: WP5E: Pessler, Frank (Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore; Teilprojekte: Häußler, Susanne (Prof.); Kooperationspartner: innerhalb des Konsortiums; Förderung: EU, COMBACTE

### Originalpublikationen

Bielecki P, Jensen V, Schulze W, Gödeke J, Strehmel J, Eckweiler D, Nicolai T, Bielecka A, Wille T, Gerlach RG, Häußler S. Cross talk between the response regulators PhoB and TctD allows for the integration of diverse environmental signals in *Pseudomonas aeruginosa*. *Nucleic Acids Res* 2015;43(13):6413-6425

Blanka A, Düvel J, Dötsch A, Klinkert B, Abraham WR, Kaever V, Ritter C, Narberhaus F, Häußler S. Constitutive production of c-di-GMP is associated with mutations in a variant of *Pseudomonas aeruginosa* with altered membrane composition. *Sci Signal* 2015;8(372):ra36

Bruchmann S, Muthukumarasamy U, Pohl S, Preusse M, Bielecka A, Nicolai T, Hamann I, Hillert R, Kola A, Gastmeier P, Eckweiler D, Häußler S. Deep transcriptome profiling of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates reveals strain and sequence type-specific adaptation. *Environ Microbiol* 2015;17(11):4690-4710

Casilag F, Lorenz A, Krueger J, Klawonn F, Weiss S, Häußler S. The LasB Elastase of *Pseudomonas aeruginosa* Acts in Concert with Alkaline Protease AprA To Prevent Flagellin-Mediated Immune Recognition. *Infect Immun* 2015;84(1):162-171

Dötsch A, Schniederjans M, Khaledi A, Hornischer K, Schulz S, Bielecka A, Eckweiler D, Pohl S, Häußler S. The *Pseudomonas aeruginosa* Transcriptional Landscape Is Shaped by Environmental Heterogeneity and Genetic Variation. *MBio* 2015;6(4):e00749

Düvel J, Bense S, Möller S, Bertinetti D, Schwede F, Morr M, Eckweiler D, Genieser HG, Jänsch L, Herberg FW, Frank R, Häußler S. Application of Synthetic Peptide Arrays To Uncover Cyclic Di-GMP Binding Motifs. *J Bacteriol* 2015;198(1):138-146

Lassak J, Keilhauer EC, Fürst M, Wuichet K, Gödeke J, Starosta AL, Chen JM, Søgaard-Andersen L, Rohr J, Wilson DN, Häußler S, Mann M, Jung K. Arginine-rhamnosylation as new strategy to activate translation elongation factor P. *Nat Chem Biol* 2015;11(4):266-270

Oumeraci T, Jensen V, Talbot SR, Hofmann W, Kostrzewa M, Schlegelberger B, von Neuhoff N, Häußler S. Comprehensive MALDI-TOF biotyping of the non-redundant Harvard *Pseudomonas aeruginosa* PA14 transposon insertion mutant library. *PLoS One* 2015;10(2):e0117144

Pawar V, Komor U, Kasnitz N, Bielecki P, Pils MC, Gocht B, Moter

A, Rohde M, Weiss S, Häussler S. In Vivo Efficacy of Antimicrobials against Biofilm-Producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59(8):4974-4981

Schulz S, Eckweiler D, Bielecka A, Nicolai T, Franke R, Dötsch A, Hornischer K, Bruchmann S, Düvel J, Häussler S. Elucidation of sigma factor-associated networks in *Pseudomonas aeruginosa* reveals a modular architecture with limited and function-specific crosstalk. *PLoS Pathog* 2015;11(3):e1004744

### Abstracts

2015 wurden 10 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Brouwer, Stephan: New perspectives on post-transcriptional regulation mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*.

### Master

Hartlich, Juliane (M.Sc.): Development of new algorithms for NGS data analysis.

Markovic, Marian (M.Sc.): Der Einfluss von Antibiotikaresistenzen auf die Fitness von *Pseudomonas aeruginosa*.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Häubler, Susanne (Prof.): Gutachtertätigkeiten für internationale Fachzeitschriften; Vorstandsmitglied im ZIB - Zentrum für Infektionsbiologie; Vorstand des wissenschaftlichen Kollegiums am HZI; Vorstandsmitglied im SFB900.

### Patente

Häubler, Susanne (Prof.) und Müsken, Mathias (Dr.): PqsR Modulators (EP13005809) (bereits Juni 2014 erteilt; Haupterfinder Prof. Rolf Hartmann, HIPS).



## 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](mailto:krause.gerard@mh-hannover.de) •

[www.helmholtz-hzi.de/en/research/research\\_topics/bacterial\\_and\\_viral\\_pathogens/epidemiology/](http://www.helmholtz-hzi.de/en/research/research_topics/bacterial_and_viral_pathogens/epidemiology/)

■ 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) der Übertragbarkeit zwischen Menschen und der daraus resultierenden Dynamik in der Epidemiologie von Infektionskrankheiten; 2) unbemerkten Infektionen oder Besiedlungen durch Bakterien und Viren, die trotzdem Einfluss auf die Gesundheit haben bzw. eine Ausbreitungsquelle darstellen können; 3) den Zusammenhängen von Infektionen/Besiedlungen und nicht-übertragbaren Krankheiten wie metabolischen, kardiovaskulären, neurodegenerativen oder onkologischen Erkrankungen; 4) epidemiologischen Aspekten von Antibiotikaresistenz und Hygiene. Methodische Schwerpunkte sind kurz- und langfristige prospektive Kohortenstudien, Querschnittsstudien in der Allgemeinbevölkerung sowie systematische Reviews und Metaanalysen. In der Abteilung Epidemiologie ist die Arbeitsgruppe Epidemiologische und Statistische Methoden (ESME) (Leiter: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr. med.)) angesiedelt, die die Schwerpunkte pädiatrische und klinische Epidemiologie in der Infektionsforschung, Sekundärdatenanalysen und mathematische Modellierung hat.

### Forschungsprojekte

Ein Schwerpunkt unserer Forschungstätigkeit ist die Nationale Kohorte (NAKO), 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 deutschen Studienzentren 200.000 Probanden langfristig regelmäßig untersucht werden.

Inzwischen hat das Studienzentrum (Leitung: Kemmling, Yvonne (Dr. med.)) der NAKO in Hannover mehr als 2.000 Probanden untersucht. Insgesamt sollen in Hannover bis 2018/2019 zehntausend Menschen im Alter von 20-69 Jahren medizinisch untersucht, nach ihren Lebensgewohnheiten befragt und umfassende Bioproben von ihnen entnommen werden. Nach vier Jahren werden alle Teilnehmer erneut zu einer zweiten Untersuchung mit Befragung ins Studienzentrum eingeladen. Im Laufe der Nachbeobachtung über 10-20 Jahre werden bei einigen Teilnehmern naturgemäß bestimmte Erkrankungen auftreten, die dann mit den davor 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.

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### **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; Förderung: DZIF, BMBF, interne Mittel

### **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

### **Epidemiology and serology of hepatitis viruses including international prevalence assessment and quantification, field-based serological studies**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Ott, Jödis (Dr.); Kooperationspartner: Twincore, MHH, ECDC, DZIF, Universitätsklinikum Heidelberg; Förderung: interne Mittel

### **Determinanten von Impfung bei älteren Menschen**

■ Krause, Gérard (Prof. Dr.), Ott, Jödis (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.), Castell, Stefanie (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.), Castell, Stefanie (Dr.); Kooperationspartner: Studienzentren der Nationalen Kohorte; Förderung: interne Mittel

### **Geschlechts- und altersspezifische Muster bei meldepflichtigen Infektionskrankheiten**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Ott, Jödis (Dr.); Kooperationspartner: Robert Koch-Institut; Förderung: interne Mittel

### **PADFEX-TB: Detection of Mycobacterium tuberculosis (MTB) from filtered expirate**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Castell, Stefanie (Dr.); Kooperationspartner: Forschungszentrum Borstel; Förderung: interne Mittel

### **Multiplex serology for vaccine-preventable infections**

■ Projektleitung: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Sievers, Claudia (Dr.); 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, Mirjam (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**

■ Projektleitung: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Kooperationspartner: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.) und diverse Institute der MHH, der Universitätskliniken 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 (Prof. Dr. Dr.), Städtisches Klinikum Braunschweig, Chaberny, Iris (Prof. Dr.), Universitätsklinikum Leipzig, 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.) und mehrere Kliniken in Thüringen; Förderung: BMG

**LöwenKIDS: eine Geburtskohortenstudie mit Fokus auf Infektionen und Entwicklung des Immunsystems**

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); beteiligte Institutionen: MHH, LMU, Universitätsklinikum Halle u.a.; Förderung: interne Mittel

**Longitudinale Änderung des Atemwegsmikrobioms bei Lungentransplantationspatienten**

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Karch, André (Dr.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), MHH, Welte, Tobias (Prof. Dr.), MHH; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

**Entwicklung eines Diagnosemodells zur Unterscheidung von pädiatrischer Sepsis und pädiatrischem SIRS**

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sasse, Michael (Dr.), MHH; Förderung: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

**Predictive value of immune biomarkers pre-transplantation for later graft rejection in paediatric liver transplant patients - an analysis within the ChiSFree study**

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Baumann, Ulrich (Prof. Dr.), MHH, Falk, Christine (Prof. Dr.), MHH; Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung

**Entwicklung eines Modells zur altersabhängigen Dynamik von Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) und assoziierten Neoplasien der Zervix uteri**

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Petry, Karl Ulrich (Prof. Dr.), Klinikum Wolfsburg; Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

**EVALINFECT: Evaluation zum Modellprojekt gemäß §63 SGB V „Neue Wege zur Behandlung von Krankenhausinfektionen bei Kindern“**

■ Projektleitung: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hübner, Johannes (Prof. Dr.), LMU; Förderung: AOK Bayern

## Originalpublikationen

Akmatov MK, Rübsamen N, Schultze A, Kemmling Y, Obi N, Günther K, Ahrens W, Pessler F, Krause G, Mikolajczyk RT. Diverse recruitment strategies result in different participation percentages in a web-based study, but in similar compliance Int J Public Health 2015;60(8):937-943

Betran AP, Torloni MR, Zhang J, Ye J, Mikolajczyk R, Deneux-Tharaux C, Oladapo OT, Souza JP, Tuncalp O, Vogel JP, Gulmezoglu AM. What is the optimal rate of caesarean section at population level? A systematic review of ecologic studies. *Reprod Health* 2015;12:57

Damm O, Horn J, Mikolajczyk R, Greiner W, Siedler A, Weidemann F, Wichmann O, Kretzschmar M, Ultsch B. Health Economic Evaluation of Different Vaccination Strategies Against Varicella and Herpes Zoster in Germany *Value Health* 2015;18(7):A588

Damm O, Ultsch B, Horn J, Mikolajczyk RT, Greiner W, Wichmann O. Systematic review of models assessing the economic value of routine varicella and herpes zoster vaccination in high-income countries. *BMC Public Health* 2015;15:533

Fähnrich C, Denecke K, Adeoye OO, Benzer J, Claus H, Kirchner G, Mall S, Richter R, Schapranow MP, Schwarz N, Tom-Aba D, Uflacker M, Poggensee G, Krause G. Surveillance and Outbreak Response Management System (SORMAS) to support the control of the Ebola virus disease outbreak in West Africa. *Euro Surveill* 2015;20(12):1-8

Gross,M.M.; Matteredne,A.; Berlage,S.; Kaiser,A.; Lack,N.; her-Heidrich,S.; Misselwitz,B.; Bahlmann,F.; Fallbrede,J.; Hillemanns,P.; von,Kaisenberg C.; von Koch,F.E.; Schild,R.L.; Stepan,H.; Devane,D.; Mikolajczyk,R.; (Jahr: 2015). Titel: Interinstitutional variations in mode of birth after a previous caesarean section: a cross-sectional study in six German hospitals. Band: 43 Heft: 2, S-Seite: 177-E-Seite: 184 PubMed

Harder T, Abu Sin M, Bosch-Capblanch X, Bruno C, de Carvalho Gomes H, Duclos P, Eckmanns T, Elder R, Ellis S, Forland F, Garner P, James R, Jansen A, Krause G, Levy-Bruhl D, Morgan A, Meerpohl JJ, Norris S, Rehfuess E, Sanchez-Vivar A, Schünemann H, Takla A, Wichmann O, Zingg W, Zuiderent-Jerak T. Towards a framework for evaluating and grading evidence in public health. *Health Policy* 2015;119(6):732-736

Karch A, Schmitz RP, Rissner F, Castell S, Töpel S, Jakob M, Brunkhorst FM, Mikolajczyk RT. Bloodstream infections, antibiotic resistance and the practice of blood culture sampling in Germany: study design of a Thuringia-wide prospective population-based study (AlertsNet) *BMJ Open* 2015;5(12)

Karch,A.; Hermann,P.; Ponto,C.; Schmitz,M.; Arora,A.; Zafar,S.; Llorens,F.; Muller-Heine,A.; Zerr,I.; (Jahr: 2015). Titel: Cerebrospinal fluid tau levels are a marker for molecular subtype in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Band: 36 Heft: 5, S-Seite: 1964-E-Seite: 1968 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.01.021 HZI-Repositorium PubMed

Mohr,O.; Schink,S.B.; Eckmanns,T.; Krause,Gerard; (Jahr: 2015). Titel: Tuberculosis in public ground transport - is there enough evidence to

justify contact tracing? *Zeitschrift: Expert Review of Anti-Infective Therapy*: Band: 13 Heft: 1, S-Seite: 1-E-Seite: 3

Maier IL, Karch A, Mikolajczyk R, Bähr M, Liman J. Effect of beta-blocker therapy on the risk of infections and death after acute stroke-a historical cohort study *PLoS One* 2015;10(2)

McAlaney J, Helmer SM, Stock C, Vriesacker B, Van Hal G, Dempsey RC, Akvardar Y, Salonna F, Kalina O, Guillen-Grima F, Bewick BM, Mikolajczyk R. Personal and Perceived Peer Use of and Attitudes Toward Alcohol Among University and College Students in Seven EU Countries: Project SNIPE. *J Stud Alcohol Drugs* 2015;76(3):430-438

Mikolajczyk R, Horn J, Schmedt N, Langner I, Lindemann C, Garbe E. Injury prevention by medication among children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a case-only study *JAMA Pediatr* 2015;169(4):391-395

Murray, CJL; Barber, R M; Foreman, K J; Ozgoren, A A; bd-Allah, F; Abera, S F; Aboyans, V; Abraham, J P; Abubakar, I; bu-Raddad, L J; bu-Rmeileh, N M; Achoki, T; Ackerman, I N; Ademi, Z; Adou, A K; Adsuar, J C; Afshin, A; Agardh, E E; Alam, S S; Alasfoor, D; Albittar, M I; Alegretti, M A; Alemu, Z A; fonso-Cristancho, R; Alhabib, S; Ali, R; Alla, F; Allebeck, P; AlMazroa, M A; Alsharif, U; Alvarez, E; vis-Guzman, N; Amare, A T; Ameh, E A; Amini, H; Ammar, W; Anderson, H R; Anderson, B O; Antonio, C A T; Anwari, P; Arnl=v, J; Arsenijevic, V S A; Artaman, A; Asghar, R J; Assadi, R; Atkins, L S; Avila, M A; Awuah, B; Bachman, V F; Badawi, A; Bahit, M C; Balakrishnan, K; Banerjee, A; Barker-Collo, S L; Barquera, S; Barregard, L; Barrero, L H; Basu, A; Basu, S; Basulaiman, M O; Beardsley, J; Bedi, N; Beghi, E; Bekele, T; Bell, M L; Benjet, C; Bennett, D A; Bensenor, I M; Benzian, H; Bernab q, E; Bertozzi-Villa, A; Beyene, T J; Bhala, N; Bhalla, A; Bhutta, Z A; Bienhoff, K; Bikbov, B; Biryukov, S; Blore, J D; Blosser, C D; Blyth, F M; Bohensky, M A; Bolliger, I W; ara, B B; Bornstein, N M; Bose, D; Boufous, S; Bourne, R R A; Boyers, L N; Brainin, M; Brayne, C E; Brazinova, A; Breitborde, N J K; Brenner, H; Briggs, A D; Brooks, P M; Brown, J C; Brugha, T S; Buchbinder, R; Buckle, G C; Budke, C M; Bulchis, A; Bulloch, A G; Campos-Nonato, I R; Carabin, H; Carapetis, J R; Cbrde n as, R; Carpenter, D O; Caso, V; Casta±eda-Orjuela, C A; Castro, R E; Catalb-LÉpez, F; C a valleri, F; Åavlin, A; Chadha, V K; Chang, J -C; Charlson, F J; Chen, H; Chen, W; Chiang, P P; Chimed-Ochir, O; Chowdhury, R; Christensen, H; Christophi, C A; Cirillo, M; Coates, M M; Coffeng, L E; Coggeshall, M S; Colistro, V; Colquhoun, S M; Cooke, G S; Cooper, C; Cooper, L T; Coppola, L M; Cortinovis, M Cricqui, M H; Crump, J A; Cuevas-Nasu, L; Danawi, H; Dandona, L; Dandona, R; Dansereau, E; Dargan, P I; Davey, G; Davis, A; Davitoiu, D V; Dayama, A; De, Leo D; Degenhardt, L; Del Pozo-Cruz, B; Dellavalle, R P; Deribe, K; Derrett, S; Des, Jarlais, D C; Dessalegn, M; Dharmaratne, S D; Dherani, M K; az-Tornq, C; Dicker, D; Ding, E L; Dokova, K; Dorsey, E R; Driscoll, T R; Duan, L; Duber, H C; Ebel, B E; Edmond, K M; Elshrek, Y M; Endres, M; Ermakov, S P; Erskine, H E; Eshrati, B; Esteghamati, A; Estep, K; Faraon, E J A; Farzadfar, F; Fay, D F; Feigin, V L; Felson, D T; Fereshtehnejad, S -M; Fernandes, J G; Ferrari, A J; Fitzmaurice, C; Flaxman, A D; Fleming, T D; Foigt, N; Forouzanfar, M H; Fowkes, F G R; Paleo,

- U F; Franklin, R C; F<sup>3</sup>rst, T; Gabbe, B; Gaffikin, L; Gankpp, F G; Geleijnse, J M; Ge s sner, B D; Gething, P; Gibney, K B; Giroud, M; Giussani, G; Dantes, H G; Gona, P; Gonzblez-Medina, D; Gosselin, R A; Gotay, C C; Goto, A; Gouda, H N; Graetz, N; Gughani, H C; Gupta, R; Gupta, R; Gutierrez, R A; Haagsma, J; Hafezi-Nejad, N; Hagan, H; Halasa, Y A; Hamadeh, R R; Hamavid, H; Hammami, M; Hancock, J; Hankey, G J; Hansen, G M; Hao, Y; Harb, H L; Haro, J M; Havmoeller, R; Hay, S I; Hay, R J; Heredia-Pi, I B; Heuton, K R; Heydarpour, P; Higashi, H; Hijar, M; Hoek, H W; Hoffman, H J; Hosgood, H D; Hossain, M; Hotez, P J; Hoy, D G; Hsairi, M; Hu, G; Huang, C; Huang, J J; Hussein, A; Huynh, C; Iannarone, M L; Iburg, K M; Innos, K; Inoue, M; Islami, F; Jacobsen, K H; Jarvis, D L; Jassal, S K; Jee, S H; Jeemon, P; (Jahr: 2015) Titel: Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: Quantifying the epidemiological transition Zeitschrift: Lancet: Band: 386 Heft: 10009, S-Seite: 2145-E-Seite: 219101406736 WEBURLS Ohlmeier C, Hoffmann F, Giersiepen K, Rothgang H, Mikolajczyk R, Appelrat HJ, Elsässer A, Garbe E Verknüpfung von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung mit Daten eines Krankenhausinformationssystems: Machbar, aber auch „nutzlich“? Gesundheitswesen 2015;77(2):e8-e14
- Ohlmeier C, Langner I, Hillebrand K, Schmedt N, Mikolajczyk R, Riedel O, Garbe E Mortality in the German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD) compared to national data in Germany: results from a validation study BMC Public Health 2015;15:570
- Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prütz F, Haverkamp W, Garbe E Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons Clin Res Cardiol 2015;104(8):688-696
- Pischke CR, Helmer SM, McAlaney J, Bewick BM, Vriesacker B, Van Hal G, Mikolajczyk RT, Akvardar Y, Guillen-Grima F, Salonna F, Orosova O, Dohrmann S, Dempsey RC, Zeeb H Normative misperceptions of tobacco use among university students in seven European countries: baseline findings of the ‚Social Norms Intervention for the prevention of Polydrug use‘ study Addict Behav 2015;51:158-164
- Raupach-Rosin H, Klett-Tammen CJ, Schmalz O, Karch A, Castell S, Mikolajczyk R „Meine Frau kann ich nicht küssen“ - Eine Analyse des Erlebens von MRSA-TrägerInnen Gesundheitswesen 2015;DOI: 10.1055/s-0035-1559710
- Rübsamen N, Castell S, Horn J, Karch A, Ott JJ, Raupach-Rosin H, Zoch B, Krause G, Mikolajczyk RT Ebola risk perception in Germany, 2014 Emerg Infect Dis 2015;21(6):1012-1018
- 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 M, Krause G Konzeption einer Studie zu sexueller Gesundheit bei in Deutschland lebenden Afrikanern: Ein partizipativer Prozess Prävent Gesundheitsförderung 2015;10(1):68-75
- Santos-Hövenner C, Marcus U, Koschollek C, Oudini H, Wiebe M, Ouedraogo OI, Thorlie A, Bremer V, Hamouda O, Dierks ML, An der Heiden M, Krause G Determinants of HIV, viral hepatitis and STI prevention needs among African migrants in Germany; a cross-sectional survey on knowledge, attitudes, behaviors and practices BMC Public Health 2015;15:753
- Schweitzer A, Akmatov MK, Kindler F, Kemmling Y, Kreienbrock L, Krause G, Pessler F The impact of distance and duration of travel on participation rates and participants' satisfaction: results from a pilot study at one study centre in Pretest 2 of the German National Cohort BMJ Open 2015;5(8):e007461
- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 Lancet 2015;386(10003):1546-1555
- Schweitzer A, Krause G, Pessler F, Akmatov MK Improved coverage and timing of childhood vaccinations in two post-Soviet countries, Armenia and Kyrgyzstan BMC Public Health 2015;15(1):798
- Vos,T; Barber,R M; Bell,B; Bertozzi-Villa,A; Biryukov,S; Bolliger,I; Charlson,F; Davis,A; Degenhardt,L; Dicker,D; Duan,L; Erskine,H; Feigin,V L; Ferrari,A J; Fitzmaurice,C; Fleming,T; Graetz,N; Guinovart,C; Haagsma,J; Hansen,G M; Hanson,S W; Heuton,K R; Higashi,H; Kassebaum,N; Kyu,H; Laurie,E; Liang,X; Lofgren,K; Lozano,R; MacIntyre,M F; Moradi-Lakeh,M; Naghavi,M; Nguyen,G; Odell,S; Ortblad,K; Roberts,D A; Roth,G A; Sandar,L; Serina,P T; Stanaway,J D; Steiner,C; Thomas,B; Vollset,S E; Whiteford,H; Wolock,T M; Ye,P; Zhou,M; +vila,M A; Aasvang,G M; Abbafati,C; Ozgoren,A A; bd-Allah,F; Aziz,M I A; Abera,S F; Aboyans,V; Abraham,J P; Abraham,B; Abubakar,I; bu-Raddad,L J; bu-Rmeieh,N M E; Aburto,T C; Achoki,T; Ackerman,I N; Adelekan,A; Ademi,Z; Adou,A K; Adsuar,J C; Arnlöv,F; Agardh,E E; Al Khabouri,M J; Alam,S S; Alasfoor,D; Albitar,M I; Alegretti,M A; Aleman,A V; Alemu,Z A; fonso-Cristancho,R; Alhabib,S; Ali,R; Alla,F; Allebeck,P; Allen,P J; AlMazroa,M A; Alsharif,U; Alvarez,E; vis-Guzman,N; Ameli,O; Amini,H; Ammar,W; Anderson,B O; Anderson,H R; Antonio,C A T; Anwari,P; Apfel,H; Arsenijevic,V S A; Artaman,A; Asghar,R J; Assadi,R; Atkins,L S; Atkinson,C; Badawi,A; Bahit,M C; Bakfalouni,T; Balakrishnan,K; Balalla,S; Banerjee,A; Barker-Collo,S L; Barquera,S; Barregard,L; Barrero,L H; Basu,S; Basu,A; Baxter,A; Beardsley,J; Bedi,N; Beghi,E; Bekele,T; Bell,M L; Benjet,C; Bennett,D A; Bensenor,I M; Benzian,K; Bernabe,E; Beyene,T J; Bhala,N; Bhalla,A; Bhatta,Z; Bienhoff,K; Birkov,B; Abdulkhak,A B; Blore,J D; Blyth,F M; Bohensky,M A; Basara,B B; Borges,G; Bornstein,N M; Bose,D; Boufous,S; Bourne,R R; Boyers,L N; Brainin,M; Brauer,M; Brayne,C E G; Brazinova,A; Breitborde,N J K; Brenner,H; Briggs,A D M; Brooks,P M; Brown,J; Brughu,T S; Buchbinder,R; Buckle,G C; Bukhman,G; Bulloch,A G; Burch,M; Burnett,R; Cardenas,R; Cabral,N L; Campos-Nonato,I R; Campuzano,J C; Carapetis,J R; Carpenter,D O; Caso,V; Castaneda-Orjuela,C A; Catala-Lopez,F; Chadha,V K; Chang,J C; Chen,H; Chen,W; Chiang,P P; Chimed-Ochir,O; Chowdhury,R; Christensen,H; Christophi,C A; Chugh,S S; Cirillo,M; Coggeshall,M; Cohen,A; Colistro,V; Colquhoun,S M; Contreras,A G; Cooper,L T; Cooper,C; Cooperrider,K; Coresh,J; Cortinovis,M; Criqui,M H; Crump,J A; Cuevas-Nasu,L; Dandona,R;

Dandona,L; Dansereau,E; Dantes,H G; Dargan,P I; Davey,G; Davitoui,D V; Dayama,A; De La Cruz-Gongora,V; De La Vega,S F; De Leo,D; Del Pozo-Cruz,B; Dellavalle,R P; Deribe,K; Derrett,S; Des Jarlais,D C; Dessalegn,M; DeVeber,G A; Dharmaratne,S D; az-Torne,C; Ding,E L; Dokova,K; Dorsey,E R; Driscoll,T R; Duber,H; Durrani,A M; Edmond,K M; Ellenbogen,R G; Endres,M; Ermakov,S P; Eshrati,B; Esteghamati,A; Estep,K; Fahimi,S; Farzadfar,F; Fay,D F J; Felson,D T; Fereshtehnejad,S M; Fernandes,J G; Ferri,C P; Flaxman,A; Foigt,N; Foreman,K J; Fowkes,F G R; Franklin,R C; Furst,T; Futran,N D; Gabbe,B J; Gankpe,F G; Garcia-Guerra,F A; Geleijnse,J M; Gessner,B D; Gibney,K B; Gillum,R F; Ginawi,I A; Giroud,M; Giussani,G; Goenka,S; Goginashvili,K; Gona,P; De Cosio,T G; Gosselin,R A; Gotay,C C; Goto,A; Gouda,H N; Guerrant,R L. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*

Ye J, Zhang J, Mikolajczyk R, Torloni MR, Gülmezoglu AM, Betran AP. Association between rates of caesarean section and maternal and neonatal mortality in the 21st century: a worldwide population-based ecological study with longitudinal data *BJOG* 2015:DOI: 10.1111/1471-0528.13592

Zhang J, Mikolajczyk R, Lei X, Sun L, Yu H, Cheng W. An adjustable fetal weight standard for twins: a statistical modeling study *BMC Med* 2015;13:159

Zoch B, Karch A, Dreesman J, Monazahian M, Baillet A, Mikolajczyk RT. Feasibility of a birth cohort study dedicated to assessing acute infections using symptom diaries and parental collection of biomaterials *BMC Infect Dis* 2015;15:436

### Abstracts

2015 wurden keine Abstracts publiziert.

### Dissertation

Mehraj, Jaishri (PhD M.Sc. Epidemiology and Biostatistics M.Sc. Microbiology): Epidemiology of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the general population of Braunschweig, Germany.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Krause, Gérard (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. Gründer des PhD Programmes Epidemiologie des HZI und 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 Vorstandes der Transplantationskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (seit 2015). 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), *Associate Editor Frontiers in Public Health* (seit 2015). Reviewer für *The Lancet*, *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* u.a.

Castell, Stefanie (Dr. med.): Stellvertretende Vorsitzende der AG Infektionsepidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie. Scientific reviewer für *PLoS One* u.a.

Karch, André (Dr. med.): Mitglied des Managements der Transplantationskohorte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (seit 2013). Scientific reviewer für verschiedene Organisationen (z.B. *Research Foundation Flanders*, *Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie*) sowie internationale Fachzeitschriften (z.B. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, *Neurobiology of Aging*, *BMC Neurology*).

Ott, Jödis (Dr.): Mitglied im ECDC Hepatitis A Vaccination Expert Panel, *European Centre for Disease Prevention and Control*, Stockholm. Reviewer für *The Lancet*, *Clinical Microbiology and Infection*, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Scientific reviewer für *Poster prize des International Global Viral Hepatitis Summit*; (2015).

## 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<sup>+</sup> Helfer-T-Zellen, welche im Fokus der Abteilung Experimentelle Immunologie stehen. Die CD4<sup>+</sup> Helfer-T-Zellen besitzen eine hohe Plastizität und können nach Antigenkontakt in verschiedene Effektor-T-Zell-Subpopulationen differenzieren. Die Population an CD4<sup>+</sup> Helfer-T-Zellen besteht jedoch nicht nur aus inflammatorischen Effektor-T-Zellen. Vor einigen Jahren wurde eine CD4<sup>+</sup> 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.

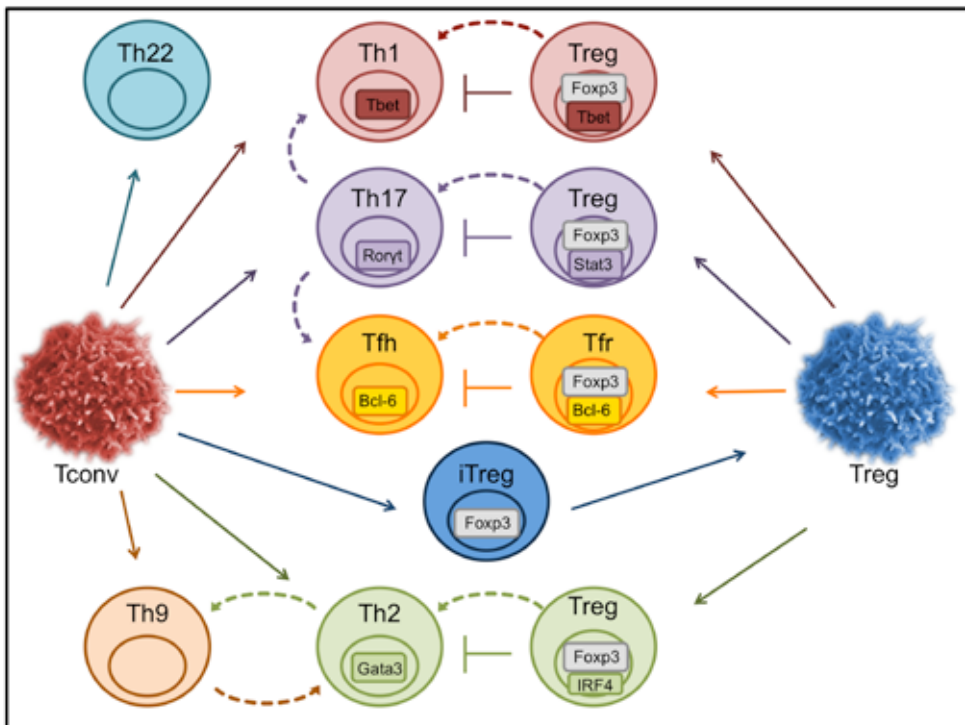
Obwohl seit einiger Zeit bekannt ist, dass epigenetische Mechanismen zur Fixierung von Immunzellphänotypen beitragen, sind die molekularen Details dieser Prozesse weitgehend unbekannt. Durch ein besseres Verständnis der Ereignisse, die zu einem epigenetischen Imprinting von Genexpressionsmustern führen, wird es in Zukunft möglich sein, maßgeschneiderte Immunzellpopulationen mit epigenetisch fixierten Eigenschaften für therapeutische Anwendungen herzustellen. Darüber hinaus gibt es bisher nur unzureichende Kenntnisse von dem Einfluss von Infektionen sowie anderen Umweltfaktoren wie z. B. Ernährung, Mikrobiota oder chronische Entzündungen auf die Epigene von Immunzellen. Diese epigenetischen Veränderungen können, insbesondere wenn sie im jungen Alter erworben werden, langanhaltende Konsequenzen für die Funktionalität des Immunsystems nach sich ziehen. Ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt der Abteilung Experimentelle Immunologie ist die Untersuchung des Einflusses von Infektionen und anderen Faktoren auf die Epigene von Immunzellen. Darüber hinaus stehen insbesondere die epigenetischen Veränderungen im Fokus, die mit der Differenzierung der CD4<sup>+</sup> Helfer-T-Zellen in Effektor-T-Zell-Subpopulationen und Tregs einhergehen und die eine Rolle für die Stabilisierung der besonderen Funktionen dieser T-Zellen spielen.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt (mit Stichtag 01.12.2015)

### Epigenetische Signaturen von regulatorischen und inflammatorischen T-Helfer-Zellen

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lochner, Matthias (Dr.), Twincore; Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Twincore; Werfel, Thomas (Prof. Dr.); Witte, Torsten (Prof. Dr.); Förderung: DFG (KF0250), Helmholtz-Gemeinschaft (iMed), EU (ITN ENLIGHT-TEN)

Naive, konventionelle CD4<sup>+</sup> T-Zellen sind sehr plastisch und können nach Antigenkontakt in hochspezialisierte Effektor-T-Zell-Subpopulationen differenzieren, wie z. B. Th1-, Th2-, Th9-, Th17-, Th22- und TFH-Zellen, die durch die Expression von spezifischen Transkriptionsfaktoren sowie unterschiedlichen Zytokinen gekennzeichnet sind (Abbildung 1).

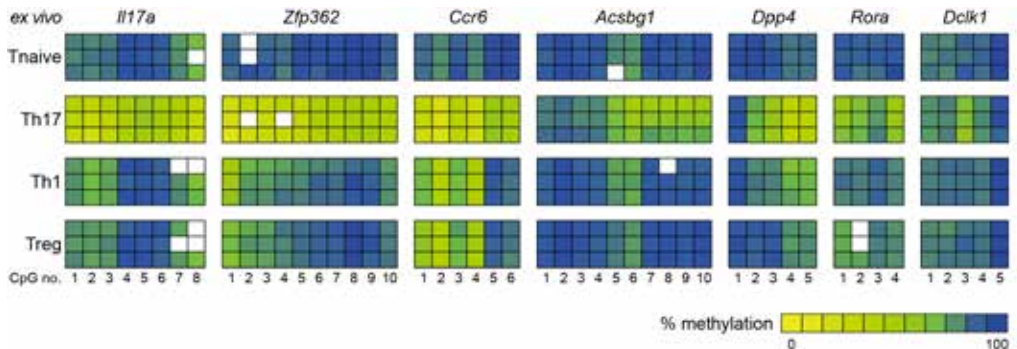


Diese Differenzierung geht einher mit einer Reihe von epigenetischen Veränderungen, welche die Fixierung von Effektor-T-Zell-Phänotypen in den unterschiedlichen T-Helfer-Zellen ermöglicht. Gleiches gilt für die immunsuppressiven regulatorischen T-Zellen (Tregs), welche entweder während der Reifung der T-Zellen im Thymus entstehen oder in sekundären lymphatischen Organen aus naiven CD4<sup>+</sup> T-Zellen differenzieren. Die Aufklärung der einzigartigen epigenetischen Signaturen von regulatorischen T-Zellen (Tregs) sowie inflammatorischen Effektor-T-Zell-Subpopulationen eignen sich nicht nur als neuartige Biomarker zur Quantifizierung von unterschiedlichen T-Zell-Subpopulationen in Patientenmaterial, sondern erlauben zum anderen neue Erkenntnisse über die Differenzierung dieser T-Zell-Subpopulationen sowie über ihre funktionellen Eigenschaften.

Kürzlich konnten wir mittels einer Genom-weiten DNA-Methylierungsanalyse von ex vivo isolierten 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. Die Th17-spezifische epigenetische Signatur besteht aus sieben Genregionen (Il17a, Zfp362, Ccr6, Acsbg1, Dpp4, Rora und Dcl1), deren CpG-Motive in Th17-Zellen



verstärkt demethyliert vorliegen (Abbildung 2).



**Abb. 2:** Die Th17-spezifische epigenetische Signatur. Jedes Kästchen entspricht einem CpG-Motiv; der Methylierungsgrad ist farbkodiert.

Interessanterweise zeigen jedoch nicht nur Interleukin 17-produzierende Th17-Zellen eine verstärkte Demethylierung der sieben Genregionen der Th17-spezifischen epigenetischen Signatur, sondern auch eine Subpopulation an Tregs, welche zusätzlich zu dem Treg-spezifischen Transkriptionsfaktor Foxp3 noch den für Th17-Zellen spezifischen Transkriptionsfaktor ROR $\gamma$  t exprimiert. Die Foxp3<sup>+</sup>ROR $\gamma$  t<sup>+</sup> T-Zellen weisen demnach einen Hybridphänotyp auf und zeigen Eigenschaften von Tregs und Th17-Zellen. Funktionelle Studien deuten jedoch darauf hin, dass die Foxp3<sup>+</sup>ROR $\gamma$  t<sup>+</sup> T-Zellen als Tregs fungieren und eine besonders hohe suppressorische Kapazität im Kontext von gastrointestinalen Entzündungen besitzen.

Derzeit analysieren wir epigenetische Signaturen von ex vivo isolierten humanen T Helfer-Zell-Klonen mittels Genom-weiter Bisulfidsequenzierungen (Bi-Seq). Auch diese Klone weisen einzigartige DNA-Methylierungsmuster auf, welche in Zukunft nicht nur hinsichtlich ihrer funktionellen Bedeutung für den Phänotyp der unterschiedlichen Effektor-T-Zell-Subpopulationen untersucht werden sollen, sondern auch hinsichtlich ihres Potentials für die Nutzung als neuartige und hochspezifische Biomarker. Für die immunsuppressorischen Tregs konnten wir mit der sogenannten TSDR, der Treg-specific demethylated region, schon einen solchen hochspezifischen Biomarker identifizieren. In dieser evolutionär konservierten Region des Foxp3 Locus sind alle CpG-Motive in Tregs, welche einen stabilen Phänotyp aufweisen, selektiv demethyliert. Dadurch ist eine zweifelsfreie und verlässliche Quantifizierung von Tregs in Patientematerial mit Hilfe eines epigenetischen Assays möglich. Mit Hilfe dieses Assays konnten wir zeigen, dass die Frequenz an Tregs im peripheren Blut von Lupus-Patienten sowie von Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis im Vergleich zum peripheren Blut von gesunden Spendern signifikant erhöht ist.

## Weitere Forschungsprojekte

### Generierung von stabilen, Alloantigen-spezifischen Foxp3<sup>+</sup> regulatorischen T-Zellen

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jaeckel, Elmar (Dr.); Hardtke-Wolenski, Matthias (PD Dr.); Förderung: DFG (SFB738)

### Tolerogene Eigenschaften von Stromazellen Darm-drainierender Lymphknoten

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Förderung: EU (Marie Skłodowska-Curie Stipendium)

### Entwicklung, Differenzierung und Homöostase von Foxp3<sup>+</sup> regulatorischen T-Zellen

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Meyer-Hermann, Michael (Prof. Dr.); HZI; Förderung: DAAD

## Die immunologische Synapse von regulatorischen T-Zellen

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Jänsch, Lothar (Prof. Dr.), HZI; Förderung: DFG (SFB854)

## Hemmung der suppressorischen Eigenschaften von Foxp3<sup>+</sup> regulatorischen T-Zellen

■ Projektleiter: Hühn, Jochen (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Twincore; Förderung: Wilhelm-Sander Stiftung

### Originalpublikationen

Milanez-Almeida, P., Ulas, T., Pasztoi, M., Glage, S., Schughart, K., Lutz, M. B., Schultze, J. L., Huehn, J. CD11b+Ly6C++Ly6G- cells with suppressive activity towards T cells accumulate in the lungs of influenza A virus-infected mice. *Eur J Microbiology and Immunology* 5:246-55

Pasztoi, M., Pezoldt, J., Huehn, J. Microenvironment matters: unique conditions within gut draining lymph nodes favor efficient de novo induction of regulatory T cells. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 136:35-56

Klysz, D., Tai, X., Robert, P.A., Craveiro, M., Cretenet, G., Oburoglu, L., Mongellaz, C., Floess, S., Fritz, V., Matias, M., Yong, C., Surh, N., Marie, J.C., Huehn, J., Zimmermann, V., Kinet, S., Dardalhon, V., Taylor, N. Glutamine-dependent  $\alpha$ -ketoglutarate production regulates the balance between T helper 1 cell and regulatory T cell generation. *Sci Signal*. 8:ra97

Yang, B.-H., Hagemann, S., Mamareli, P., Lauer, U., Hoffmann, U., Beckstette, M., Föhse, L., Prinz, I., Pezoldt, J., Suerbaum, S., Sparwasser, T., Hamann, A., Floess, S., Huehn, J.\*, Lochner, M.\* Foxp3<sup>+</sup> T cells expressing ROR $\gamma$ t represent a stable regulatory T cell effector lineage with enhanced suppressive capacity during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* doi: 10.1038/mi.2015.74.

Roesner, L.M., Floess, S., Witte, T., Olek, S., Huehn, J.\*, Werfel, T.\* Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells are expanded in severe atopic dermatitis patients. *Allergy* doi: 70:1656-60

Braun A, Dewert N, Brunnert F, Schnabel V, Hardenberg JH, Richter B, Zachmann K, Cording S, Claßen A, Brans R, Hamann A, Huehn J, Schön MP. Integrin  $\alpha$ E(CD103) is involved in regulatory T-cell function in allergic contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol*. 135:2982-91

Huehn, J., Floess, S., Ohkura, N., Sakaguchi, S. Comment on „Cutting Edge: Epigenetic regulation of Foxp3 defines a stable population of CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in tumors from mice and humans“ *J Immunol* 194:3533

Huehn, J, Beyer, M. Epigenetic and transcriptional control of Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Semin Immunol* 27:10-18.

Yang, B.-H., Floess, S., Hagemann, S., Deyneko, I.V., Groebe, L., Pezoldt, J., Sparwasser, T., Lochner, M., Huehn, J. Imprinting of a unique epigenetic signature during in vivo Th17 differentiation. *Nucleic Acids Res* 43:1537-1548.

Tebartz, C., Horst, S.A., 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* 194:1100-1011.

Franckaert, D, Dooley, J, Roos, E, Floess, S, Huehn, J, Luche, H, Fehling, HJ, Liston, A, Linterman, MA, Schlenner, SM. Promiscuous Foxp3-cre activity reveals a differential requirement for CD28 in Foxp3<sup>+</sup> and Foxp3<sup>-</sup> T cells. *Immunol Cell Biol* 93:417-23

\*gleichberechtigte Autoren

### Stipendien

Szente-Pasztoi, Maria (Dr.): Marie Skłodowska-Curie Stipendium.

Elfaki, Yassin: DAAD Stipendium.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Höhn, Jochen (Prof. Dr.): Vorstandsmitglied im SFB738 und SFB854, Beiratsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Gutachter für verschiedene Forschungsförderer, Ad hoc Reviewer für verschiedene Fachzeitschriften.

## IFB-Tx - Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Hermann Haller

■ **Stellv. Sprecher:** Prof. Dr. Mario Schiffer

Tel.: 0511/532-6319 • E-Mail: haller.hermann@mh-hannover.de • www.ifb-tx.de

■ Keywords: Improved patient care - better research - education of clinical scientists - excellent quality management

### Forschungsprofil

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. Lastly, the quality management of organ transplantation has become a major focus of the IFB-Tx. We have already 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) and Management Board (MB) for governance.
- Establishment of 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.
- Establishment of novel structures for the maintenance and development of quality management in organ transplantation. To achieve this goal we have founded a Core Facility under the directorship of Dr. Schrem to develop novel ideas and internationally acknowledged structures for quality management.

However, not all goals have yet been achieved and the IFB-Tx faces several challenges during the remainder of the second funding period: the IFB-Tx will further 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.
- Further develop the 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](mailto:thum.thomas@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/imtts.html](http://www.mh-hannover.de/imtts.html)

■ Keywords: Noncoding RNAs, Translationale Medizin, MicroRNAs, Long Noncoding RNAs, lncRNAs, Herzinsuffizienz, Gentherapie, Kardiales Remodeling, Myokardinfarkt, Großtiermodelle

### Forschungsprofil

Das Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTTS) an der MHH entwickelt „noncoding“ 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. 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. Zusätzlich konnte das Institut 2015 einen ERC Consolidator Grant in Höhe von über 1,8 Millionen Euro zur Erforschung von sogenannten long-noncoding RNAs einwerben. 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 die Entwicklung und Funktion verschiedenster Organe haben.

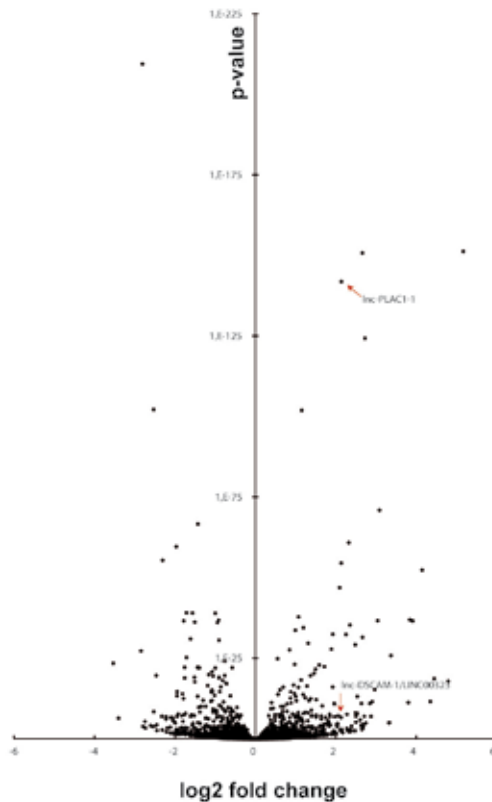
Bei unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen liegen MicroRNAs und andere RNA-Spezies, wie z.B. lncRNAs oder circular RNAs auf einem veränderten Expressionsniveau vor und sind dadurch direkt an einer Reihe pathophysiologischer Vorgänge im kardiovaskulären System ursächlich beteiligt. Die Entwicklung von MicroRNA-Modulatoren, wie beispielsweise Antagomiren oder AntimiRs, erlaubt eine Modellierung und Normalisierung deregulierter Gen-Netzwerke und könnte damit zukünftig zu völlig neuen Strategien einer Mechanismus-basierter Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen führen. Ein besonderes Interesse liegt hierbei in der Entwicklung MikroRNA-basierter Therapiestrategien zur Verhinderung von Fibrose bei Herzerkrankungen, aber auch bei verschiedenen Pathologien der Lunge oder Niere, sowie nach Organtransplantation. Zusätzlich werden therapeutische Strategien zur Zell- und Oligonukleotid-basierter Stimulation von Angiogenese ischämischer Regionen (z.B. nach Myokardinfarkt und Ischämie-Reperfusionsschaden der Niere) entwickelt. In Kooperation mit verschiedenen klinischen und präklinischen Abteilungen der MHH, sowie der Industrie werden hier relevante molekulare Zielstrukturen identifiziert und in Zukunft im Rahmen des IFB-Tx klinische Studien zur Modulation von Fibrose und/oder Organ-Ischämie initiiert werden. Zusätzlich fokussiert sich die Abteilung auf die Nutzbarmachung zirkulierender nicht-regulatorischer RNAs als neue innovative Biomarker verschiedener Erkrankungen. Eine intensive Zusammenarbeit 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. Wesentliches weiteres „Highlight“ des Jahres war die Einwerbung eines ERC Consolidator Grants.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Kardiovaskuläre Long Noncoding RNAs

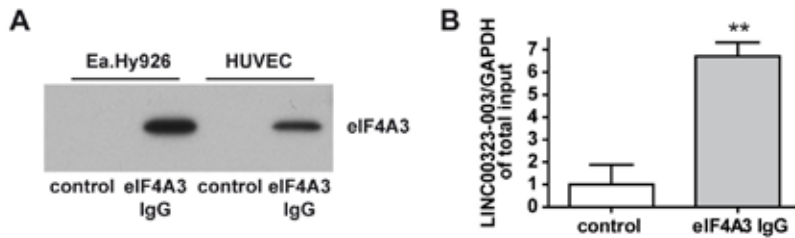
Die wichtige Funktion einer weiteren Klasse der nicht-kodierenden RNAs, lncRNAs, wurde zunächst nach Hypoxie in humanen Endothelzellen untersucht. Bisher sind Hypoxie-sensitive endotheliale lncRNAs nicht global untersucht worden, so dass die Arbeit eine wichtige Grundlage für zukünftige Studien mit dem Ziel der Verbesserung von Kapillarbildung (zb. bei der Herzschämie) sein wird.

Der Modellansatz führte mittels RNA-Sequenzierung (RNA-Seq) zu der Identifizierung von zwei bisher unbekanntenen lncRNAs, LINC00323-003 und MIR503HG, die nach Hypoxie stark heraufreguliert werden (Abbildung 1).



**Abb. 1:** RNA-Sequenzierung identifiziert Hypoxie-sensitive nicht-kodierende RNAs in humanen Endothelzellen. Volcano plot Darstellung aus der RNA-Sequenzierung mit den differentiell exprimierten lncRNAs in hypoxischen und normoxischen HUVECs (fold-change). MIR503HG/lnc-PLAC1-1 und LINC00323/lnc-DSCAM-1 sind mit roten Pfeilen markiert. X-Achse: log<sub>2</sub> transformiertes fold change. Y-Achse: angepasster p-Wert.

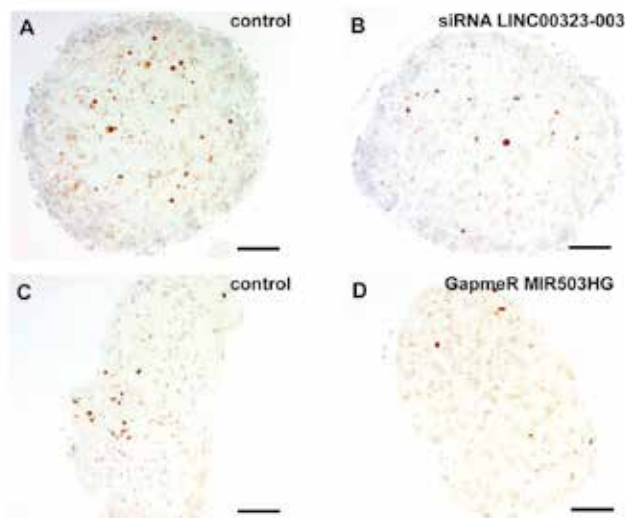
Das Ausschalten der LINC00323-003 über spezifische antagonistische Sequenzen in vitro induzierte den Verlust endothelialer Proliferation und eine Verminderung der Kapillarbildung auf einer Matrix. Auf molekularer Ebene konnte gezeigt werden, dass der endotheliale Transkriptionsfaktor GATA2 nach Repression der LINC00323-003 differentiell reguliert wird. Über sogenannte „pull-down“ Analysen wurde der Mechanismus der LINC00323-003 genauer entschlüsselt und beinhaltet die Interaktion mit eIF4A3, einem wichtigen cytoplasmatischen Translationsfaktor für die GATA2 mRNA (Abbildung 2).



**Abb. 2:** Endotheliale LINC00323-003 interagiert mit eIF4A3. (A) Immunopräzipitation (IP) für eIF4A3 in humanen Endothelzellen Ea.Hy926 und HUVEC. Eine Anreicherung für eIF4A3 ist in der spezifischen IP-Fraktion zu erkennen. (B) eIF4A3-IP in humanen Ea.Hy926 Zellen und anschließende RNA-Isolierung identifiziert die Assoziation von LINC00323-003 mit eIF4A3A via qPCR (n = 3 Experimente). \*\* = p < 0.01

Für die lncRNA MIR503HG wurden ebenfalls detaillierte Funktionsstudien durchgeführt. Die endogene Inhibition der MIR503HG vermindert die endotheliale Proliferation und schwächt das Migrationsverhalten. Die lncRNA MIR503HG ist interessanterweise eine Vorläuferstruktur für eine microRNA (miR-503). Zudem wird die Expression einer weiteren benachbarten microRNA, miR-424, über MIR503HG reguliert. Dieser „cis-Effekt“ steuert somit eine weitere RNA-Spezies und ist im Vergleich zu der LINC00323-003 eine nukleäre Funktionsweise.

Endogene lncRNAs sind im Unterschied zu microRNAs schwächer konserviert, so dass die in vitro Befunde in einem ex vivo Modell der Herzgewebeerwicklung überprüft wurden. Künstliches Herzgewebe (EHT) kann aus humanen Stammzellen (iPS) differenziert und mit Endothelzellen gemischt werden, um die Vaskularisierung zu untersuchen. Dieses EHT-Modell wurde genutzt um Endothelzellen beizumischen, die mit einem synthetischen Inhibitor für LINC00323-003 oder MIR503HG behandelt wurden. Der Verlust von LINC00323-003 oder MIR503HG führte hierbei zu einer verminderten Vaskularisierung (Abbildung 3), so dass aus diesen Beobachtungen postuliert werden kann, dass die endogene Expression beider lncRNAs von großer Bedeutung für die Angiogenese ist.



**Abb. 3:** Endogenes Ausschalten der LINC00323-003 und MIR503HG im artifizialen humanen Herzgewebe (EHT) vermindert die Vaskularisierung. (A) EHT transfiziert mit Kontroll-siRNA. (B) EHT transfiziert mit siRNA LINC00323-003. (C) EHT transfiziert mit Kontroll-GapmeR. (D) EHT transfiziert mit GapmeR MIR503HG. Anfärbt sind GFP-positive HUVECs, die dem EHT beigemischt wurden. In Konditionen mit niedrigen Expressionsniveaus der lncRNAs LINC00323-003 und MIR503HG (B, D) entstehen weniger vaskularisierte Strukturen.

Zukünftige Analysen werden einen Schwerpunkt auf die Identifizierung von konservierten lncRNAs legen, um neue lncRNA-basierte Therapiekonzepte in verschiedenen Modellen der murinen Herzinsuffizienz zu überprüfen.

Fiedler J, Breckwoldt K, Remmele CW, Hartmann D, Dittrich M, Pfanne A, Just A, Xiao K, Kunz M, Müller T, Hansen A, Geffers R, Dandekar T, Eschenhagen T, Thum T. Development of long noncoding ribonucleic acid-based strategies to modulate tissue vascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2015;(66)18: 2005-2015.

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Zweigerdt, Robert (Dr.), REBIRTH Excellence Cluster Schambach, Axel (Prof.), Exp. Hämatologie Pich, Andreas (Prof.), Core Facility Proteomics; Förderung: Foundation Leducq, Project MIRVAD

## **Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)**

### **ERC Consolidator Longheart**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: EU

### **MIRVAD-Leducq Project Grant zu angiogenen MicroRNAs**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Stiftung 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.); Kooperationspartner: Stangel (Prof.) Förderung: Stiftung**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Stangel (Prof.), Neurologie; Koch (Prof.), Biometrie; Förderung: Stiftung

### **Long-noncoding RNA NRON bei Herzerkrankungen**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kumarswamy Regalla (Dr) ; Förderung: DFG

### **MicroRNA-basierter Crosstalk zwischen Fibroblasten und Kardiomyozyten**

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

### **Osteopontin-regulierte MicroRNAs bei kardialer Fibrose**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Lorenzen, Johan (PD Dr.); Förderung: DFG

### **MicroRNAs und renale Urämie**

■ Projektleitung: Lorenzen, Johan (PD Dr.); Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); ; Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof. Dr.), Nephrologie; Förderung: Stiftung



### **Bedeutung von miRNAs bei dermalen Alterungsprozessen**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: Industrie

### **Rolle von miRNAs bei kardialer Regeneration**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: REBIRTH

### **Rolle von miRNAs bei kardialer Transplantation**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: BMBF, IFB-Tx

### **MiRNAs zur Verbesserung der Plättchenfunktion bei Diabetikern**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Seema Dangwal (Dr.); Förderung: Stiftung

### **MicroRNAs bei der diabetischen Wundheilung.**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Dangwal, Seema (Dr.); Förderung: DFG

### **Autophagy-regulating MicroRNAs**

■ Projektleitung: Gupta, Shashi (Dr.); Förderung: DFG

### **Autophagie und Herzerkrankungen**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Gupta, Shashi (Dr.); Förderung: Stiftung

### **Transatlantische Förderung der Diabetesforschung**

■ Projektleitung: Dangwal, Seema (Dr.); Förderung: Stiftung

### **Generierung neuer Vektorsysteme für kardiales Gen-Delivery**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: DZHK

### **MIPROG: Neue kardiale Biomarker**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Förderung: EU

### **Mineralokortikoid Rezeptor und kardiales Remodeling**

■ Projektleitung: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.); Kooperationspartner: Bauersachs, Johann (Prof.), Kardiologie; Förderung: DFG

### **Originalpublikationen**

Ahlbrecht J, Martino F, Pul R, Skripuletz T, Sühs KW, Schauerte C, Yildiz Ö, Trebst C, Tasto L, Thum S, Pfanne A, Roesler R, Lauda F, Hecker M, Zettl UK, Tumani H, Thum T, Stangel M. Deregulation of microRNA-181c in cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome is associated with early conversion to relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015;DOI: 10.1177/1352458515613641

Dangwal S, Stratmann B, Bang C, Lorenzen JM, Kumarswamy R, Fiedler J, Falk CS, Scholz CJ, Thum T, Tschöpe D. Impairment of Wound Healing in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Influences Circulating MicroRNA Patterns via Inflammatory Cytokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(6):1480-1488

Daniel JM, Prock A, Dutzmann J, Sonnenschein K, Thum T, Bauersachs J, Sedding DG. Regulator of G-Protein Signaling 5 Prevents Smooth Muscle Cell Proliferation and Attenuates Neointima Formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36(2):317-327

Derda AA, Thum S, Lorenzen JM, Bavendiek U, Heineke J, Keyser B, Stuhmann M, Givens RC, Kennel PJ, Schulze PC, Widder

JD, Bauersachs J, Thum T. Blood-based microRNA signatures differentiate various forms of cardiac hypertrophy. *Int J Cardiol* 2015;196:115-122

Fiedler J, Breckwoldt K, Remmele CW, Hartmann D, Dittrich M, Pfanne A, Just A, Xiao K, Kunz M, Müller T, Hansen A, Geffers R, Dandekar T, Eschenhagen T, Thum T. Development of Long Non-coding RNA-Based Strategies to Modulate Tissue Vascularization. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(18):2005-2015

Hirt MN, Werner T, Indenbirken D, Alawi M, Demin P, Kunze AC, Stenzig J, Starbatty J, Hansen A, Fiedler J, Thum T, Eschenhagen T. Deciphering the microRNA signature of pathological cardiac hypertrophy by engineered heart tissue- and sequencing-technology. *J Mol Cell Cardiol* 2015;81:1-9

Li XG, Roivainen A, Bergman J, Heinonen A, Bengel F, Thum T, Knuuti J. Enabling [(18)F]-bicyclo[6.1.0]nonyne for oligonucleotide conjugation for positron emission tomography applications: [(18)F]-anti-microRNA-21 as an example. *Chem Commun (Camb)* 2015;51(48):9821-9824

Lorenzen JM, Schauerte C, Hübner A, Kölling M, Martino F, Scherf K, Batkai S, Zimmer K, Foinquinos A, Kaucsar T, Fiedler J, Kumarswamy R, Bang C, Hartmann D, Gupta SK, Kielstein J, Jungmann A, Katus HA, Weidemann F, Müller OJ, Haller H, Thum T. Osteopontin is indispensable for AP1-mediated angiotensin II-related miR-21 transcription during cardiac fibrosis. *Eur Heart J* 2015;36(32):2184-2196

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 RNATapSaki is a predictor of mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin Chem* 2015;61(1):191-201

Lorenzen JM, Schauerte C, Kölling M, Hübner A, Knapp M, Haller H, Thum T. Long Noncoding RNAs in Urine Are Detectable and May Enable Early Detection of Acute T Cell-Mediated Rejection of Renal Allografts. *Clin Chem* 2015;61(12):1505-1514

May M, Kayacelebi AA, Batkai S, Jordan J, Tsikas D, Engeli S. Plasma and tissue homoarginine concentrations in healthy and obese humans. *Amino Acids* 2015;47(9):1847-1852

Mayer SC, Gilsbach R, Preissl S, Monroy Ordóñez EB, Schnick T, Beetz N, Lothar A, Rommel C, Ihle H, Bugger H, Rühle F, Schreppe A, Schwarzer M, Heilmann C, Bönisch U, Gupta SK, Wilpert J, Kretz O, von Elverfeldt D, Orth J, Aktories K, Beyersdorf F, Bode C, Stiller B, Krüger M, Thum T, Doenst T, Stoll M, Hein L. Adrenergic Repression of the Epigenetic Reader MeCP2 Facilitates Cardiac Adaptation in Chronic Heart Failure. *Circ Res* 2015;117(7):622-633

Seronde MF, Vausort M, Gayat E, Goretti E, Ng LL, Squire IB, Vodovar N, Sadoune M, Samuel JL, Thum T, Solal AC, Laribi S, Plaisance P, Wagner DR, Mebazaa A, Devaux Y, GREAT network. Circulating microRNAs and Outcome in Patients with Acute Heart Failure. *PLoS One* 2015;10(11):e0142237

Sörensen-Zender I, Bhayana S, Susnik N, Rolli V, Batkai S, Baisantray A, Bahram S, Sen P, Teng B, Lindner R, Schiffer M, Thum T, Melk A, Haller H, Schmitt R. Zinc-alpha2-Glycoprotein Exerts Antifibrotic Effects in Kidney and Heart. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(11):2659-2668

Szekeress M, Nádasy GL, Turu G, Soltész-Katona E, Benyó Z, Offermanns S, Ruisanchez É, Szabó E, Takáts Z, Bátkai S, Tóth ZE, Hunyady L. Endocannabinoid-mediated modulation of Gq/11 protein-coupled receptor signaling-induced vasoconstriction and hypertension. *Mol Cell Endocrinol* 2015;403:46-56

Thum T, Condorelli G. Long noncoding RNAs and microRNAs in cardiovascular pathophysiology. *Circ Res* 2015;116(4):751-762

Van Aelst LN, Summer G, Li S, Gupta SK, Heggmont W, De Vusser K, Carai P, Naesens M, Van Cleemput J, Van de Werf F, Vanhaecke J, Thum T, Waer M, Papageorgiou AP, Schroen B, Heymans S. RNA Profiling in Human and Murine Transplanted Hearts: Identification and Validation of Therapeutic Targets for Acute Cardiac and Renal Allograft Rejection. *Am J Transplant* 2016;16(1):99-110

Voigtländer T, Gupta SK, Thum S, Fendrich J, Manns MP, Lankisch TO, Thum T. MicroRNAs in Serum and Bile of Patients with Primary Sclerosing Cholangitis and/or Cholangiocarcinoma. *PLoS One* 2015;10(10):e0139305

Watson CJ, Gupta SK, O'Connell E, Thum S, Glezeva N, Fendrich J, Gallagher J, Ledwidge M, Grote-Levi L, McDonald K, Thum T. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17(4):405-415

Zwadlo C, Schmidtman E, Szaroszyk M, Kattih B, Froese N, Hinz H, Schmitto JD, Widder J, Batkai S, Bähre H, Kaefer V, Thum T, Bauersachs J, Heineke J. Antiandrogenic therapy with finasteride attenuates cardiac hypertrophy and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2015;131(12):1071-1081

## Übersichtsarbeiten

Bang C, Antoniadou C, Antonopoulos AS, Eriksson U, Franssen C, Hamdani N, Lehmann L, Moessinger C, Mongillo M, Muhl L, Speer T, Thum T. Intercellular communication lessons in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17(11):1091-1103

Devaux Y, Zangrando J, Schroen B, Creemers EE, Pedrazzini T, Chang CP, Dorn GW 2nd, Thum T, Heymans S, Cardiolic network. Long noncoding RNAs in cardiac development and ageing. *Nat Rev Cardiol* 2015;12(7):415-425

Gupta SK, Thum T. Non-coding RNAs as orchestrators of autophagic processes. *J Mol Cell Cardiol* 2015;DOI: 10.1016/j.jmcc.2015.11.012

Heymans S, González A, Pizard A, Papageorgiou AP, López-Andrés N, Jaisser F, Thum T, Zannad F, Díez J. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential. *Eur J Heart Fail* 2015;17(8):764-771

Lorenzen JM. Vascular and circulating microRNAs in renal ischemia-reperfusion injury. *J Physiol* 2015;593(8):1777-1784

Piccoli MT, Gupta SK, Thum T. Noncoding RNAs as regulators of cardiomyocyte proliferation and death. *J Mol Cell Cardiol* 2015;89(Pt A):59-67

Varga ZV, Giricz Z, Bencsik P, Madonna R, Gyongyosi M, Schulz R, Mayr M, Thum T, Puskas LG, Ferdinandy P. Functional Genomics of Cardioprotection by Ischemic Conditioning and the Influence of Comorbid Conditions: Implications in Target Identification. *Curr Drug Targets* 2015;16(8):904-911

## Abstracts

2015 wurden 46 Abstracts publiziert.

## Promotionen

Hartmann, Dorothee (Dr. rer. nat.): Identification and functional characterization of GATA2-regulated microRNAs.

Volkman, Ingo Roland (Dr. med.): MicroRNA-mediated epigenetic silencing of Sirtuin1 contributes to impaired angiogenic responses.

### Stipendien

Derda, Anselm: Otto-Hess-Promotionsstipendium DGK; Kaltenbach-Doktoranden-Stipendium (Deutsche Herzstiftung).

Schauerte, Celina: HBRS Retreat (Hannover, Deutschland): HBRS Poster Preis.

IMTTS Doktoranden: über 15 Reiestipendien zu nationalen und internationalen Kongressen.

### Wissenschaftspreise

Piccoli, Maria-Theresia: Poster price awarded by the ESC Working Groups on Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart during the joint meeting held in Varenna (Italy) from April 30th to May 3rd 2015. Poster title: "Identification of functional long noncoding RNAs in cardiac fibrosis".

Kölling, Malte: Top 10 Abstracts Award. German Society of Nephrology, Annual Meeting, Berlin.

### Auszeichnungen

Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.): Outstanding Achievement Award of the International Society for Heart Research, Bordeaux.

Viereck, Janika: Poster Award beim Internationalen Symposium 50 Years of Scientific Excellence at the Hannover Medical School, Gesellschaft der Freunde der MHH e.V.

Viereck, Janika: Poster Award des EMBO|EMBL Symposiums The Non-Coding Genome.

Hartmann, Dorothee (Dr.): Hans-Jürgen-Bretschneider Poster award: Basic Science Meeting awarded by 'Deutsche Gesellschaft für Kardiologie'.

Volkman, Ingo Roland (Dr. med.): Best MD thesis Award.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Thum, Thomas (Prof.): Visiting Professor, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, U.K.; Working Group on Myocardial Function (WG 4), Vice-Chair, European Society of Cardiology; Editorial Boards of: Circulation Research (Consulting Editor) European Heart Journal (International Associate Editor) J Mol Cell Cardiology (Associate Editor) Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Basic Research in Cardiology American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology PLOS One Physiol Genomics; National Advisor, Aachen Interdisciplinary Center for Clinical Research (IZKF), University Aachen, Germany; International Advisor, Pasteur Institute, Lille, France; International Advisor, Ministry, National Medical Research Council, Singapore.

### Patente

Thum, Thomas (Prof.); Lorenzen, Johan (PD Dr.): Use of circulating long noncoding RNAs as markers for acute kidney injury (filed).

## IFB-Tx - Institut für Zelltherapeutika

### ■ 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, antigenspezifische T-Zellen, NK-Zellen, chimäre Antigenrezeptoren (CARs), CAR-T-Zellen, multi-virus-spezifische T-Zellen, Leukämiezellen, Stammzelltransplantation, Good Manufacturing Practice (GMP), CliniMACS Prodigy, Reinraum

### 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 Genmodifizierte- 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.

Basierend auf der Herstellungserlaubnis für CMV-spezifische T-Zellen konnte in 2015 in guter Zusammenarbeit mit dem Institut für Transfusionsmedizin (ITM, Prof. B. Eiz-Vesper, PD Dr. H.G. Heuft, Dr. L. Goudeva) und der Kinderklinik (Prof. Dr. B. Maecker-Kolhoff) auch die Herstellungserlaubnis für EBV-, ADV- und multi-virus-spezifische T-Zellen (CTLs) eingeholt werden. Im Lohnauftrag für das ITM wurden bisher erfolgreich 15 CTL-Produkte zur Behandlung von Patienten mit schweren Infektionen nach SZT hergestellt. 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 letztere konnte in Kooperation mit Prof. H. Abken aus Köln und der Fa. Miltenyi Biotec eine Förderung vom BMBF eingeholt werden für die Erstellung eines Entwicklungsplans zur Herstellung von CAR (chimeric antigen receptor) exprimierenden T-Zellen.

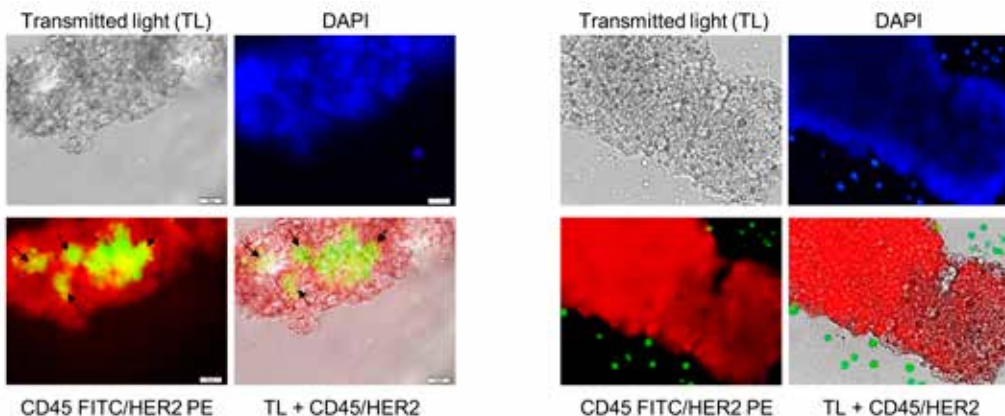
### Ausgewähltes Forschungsprojekt

#### Gerichtete NK-Zellen zur Steigerung der Zytotoxizität und Spezifität gegen Krebszellen

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sind neben T-, NK-T- und B-Lymphozyten eine weitere essentielle Subpopulation der Lymphozyten im peripheren Blut. Im Rahmen der zellulären Immunabwehr sind NK-Zellen für die Erkennung und Eliminierung virusinfizierter und („gestresster“) maligner Zellen verantwortlich und stellen damit primäre Mediatoren des natürlichen unspezifischen Abwehrsystems („first line of defence“) dar, die entscheidend zur immunologischen Überwachung („Immunsurveillance“) von entarteten und transformierten Zellen beitragen. Jedoch kann diese Wir-

kung durch unterschiedliche Tumor-Immune-Escape-Mechanismen (TIEMs) erheblich eingeschränkt bzw. blockiert werden, was einerseits die autologen, patienteneigenen und andererseits die allogenen Spender-NK-Zellen nach einer Stammzelltransplantation weitgehend hemmt. In einer abgeschlosseneren Studie zur Identifikation von verschiedenen TIEMs konnten wir in 55 unbehandelten Patienten bei initialer Diagnose und nach Wiedererkrankung mit Kopf-Halsbereich-Tumoren (Plattenepithelkarzinome), also bösartigen Karzinomen, die von Epithelzellen ausgehen, eine stark abgeschwächte Wirkung solcher autologer Effektorzellen zeigen. Insbesondere bei 7 „Follow-up“ Patienten dieser Studie konnten Korrelationen von ansteigenden Plasmakonzentrationen von immunsupprimierenden Markern (sMICA and TGF- $\beta$  1), Tumorprogression, Stadienbestimmung („Staging“) und abgeschwächte Anti-Tumor-Wirkungen von Patienten-NK-Zellen detektiert werden (Kloess et al., 2015, Oncoimmunology). Ebenso konnte eine gestörte Tumorerkennung und Infiltration sowie erniedrigte Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen (TNF $\alpha$  und IFN $\gamma$ ) solcher autologen NK-Zellen gezeigt werden (Kloess et al., 2015, Frontiers in Immunology).

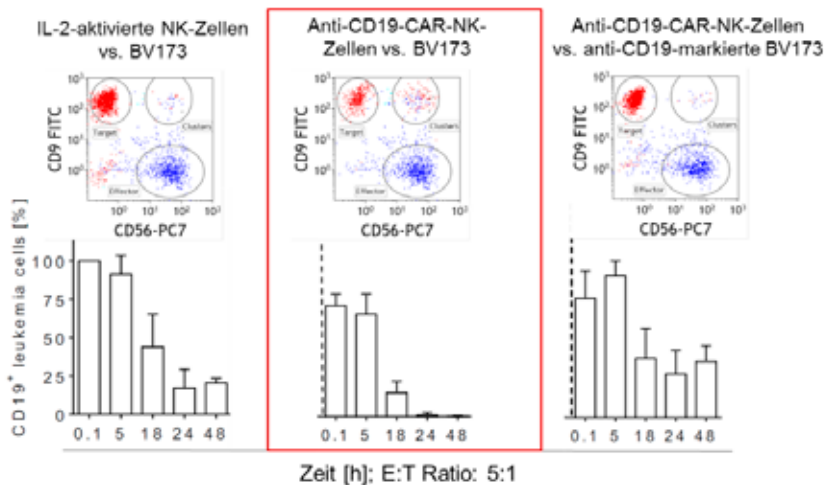
In einem dazu eigens erzeugten Tumormodell mit Plattenepithelkarzinomen von Patienten wurden Möglichkeiten zur Entwicklung neuer Strategien zur Überwindung von TIEMs und zur Steigerung der Immunüberwachung und Zytotoxizität von NK-Zellen untersucht. Dabei konnten wir zeigen, dass die Zytotoxizität von autologen, IL-2-aktivierten NK-Zellen gegenüber EGFR/HER2-positiven Tumorzellen gehemmt ist und keine gerichtete Infiltration in korrespondierende Tumorsphäroide stattfindet (Abb. 1 rechts, Kloess et al., 2015, Frontiers in Immunology). Jedoch kann diese akute Immundefizienz der NK-Zellen durch Markierung der Tumorsphäroide mit dem monoklonalen Antikörper Cetuximab (Anti-epidermal growth factor Rezeptor [Anti-EGFR bzw. anti-HER2]) reversibel beeinflusst werden. Dies resultiert in einer wiederhergestellten Anti-Tumorantwort dieser Effektorzellen, welche ausgelöst wird durch eine erhöhte Antikörper-abhängige, zelluläre Zytotoxizität (ADCC), Zytokinausschüttung und Tumorerkennung (Abb. 1 links, Kloess et al., 2015, Frontiers in Immunology).



**Abb. 1: Überlappende 3D Fluoreszenz Mikroskopie zur Rekonstitution der NK-Zell-abhängigen Tumorerkennung durch Cetuximab.** Gezeigt ist die gerichtete Tumorerkennung (24 Std.) von Patienten-NK-Zellen (grün-gelb markiert) in die korrespondierenden Tumorsphäroide (Plattenepithelkarzinome) in Anwesenheit (links) und Abwesenheit (rechts) von 1  $\mu$ g/ml Cetuximab (anti-HER2).

In einem weiteren Versuchsansatz wurde die gerichtete Zytotoxizität allogener Spender-NK-Zellen signifikant gesteigert. Dazu wurden innerhalb einer engen Kooperation der GMPDU und dem Institut für Experimentelle Hämatologie (A. Schambach, M. Morgan) zur Überwindung von TIEMs primäre IL-2 aktivierte, humane NK-Zellen mit alpha-retroviralen Vektoren gentechnisch modifiziert. Die transduzierten Effektorzellen exprimierten CARs spezifisch gegen

das für lymphatische Leukämien-assoziierte Antigen CD19. In Zytotoxizitätsuntersuchungen (Effektor-Wirkungsanalysen) konnten wir zeigen, dass IL-2-aktivierte NK-Zellen resistente CD19-positive Leukämiezellen (BV173) nur verzögert und zu einem geringeren Anteil zerstören können (Abb. 2 links). Im Gegensatz dazu waren die gerichteten CD19-CAR-exprimierenden NK-Zellen in der Lage innerhalb von 24 Std. die Leukämiezellen fast vollständig zu eliminieren (Abb. 2 Mitte rot umrandet). Eine spezifische Blockierung dieser Effektor-Target-Interaktion konnten wir durch Vorinkubation der Leukämiezellen mit anti-CD19 Antikörpern zeigen. Dies führte zu einer eingeschränkten Zytotoxizität (Abb. 2 rechts) (Suerth et al., 2015, J Mol Med).



**Abb. 2: Flowzytometrische Zytotoxizitätsassays.** IL-2-aktivierte primäre NK-Zellen wurden für 24 Stunden (E:T [Effektor-Target] Ratio: 5:1) mit Leukämiezellen (BV173) inkubiert. Anschließend wurden diese Ansätze mit spezifischen monoklonalen Antikörpern (mAK; u.a. CD9-FITC, CD56-PC-7) gefärbt und die Abnahme der lebenden Zellpopulationen quantitativ durch 10-Farb Durchflusszytometrie bestimmt. Dabei wurde die Effektor-Zell-abhängige Zytotoxizität von unmanipulierten (links) und anti-CD19-CAR-transduzierten NK-Zellen (Mitte rot umrandet) verglichen. Zur Blockierung der CAR-spezifischen Effektor-Target-Zell-Interaktionen wurde ein mAK gegen CD19-positive Leukämiezellen (rechts) verwendet.

■ Projektleitung: Klöß, Stephan (Dr.); Förderung: BMBF

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

**NATURIMMUN: Natural Killer Cell-Based Anti-Cancer Immunotherapies (EU-FP7-People-Marie-Curie ITN) Projekt 1: Improvement of NK cell cytotoxicity to overcome resistance against relapse leukemia Projekt 2: Management**

■ 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

**SFB 738, Projekt C10: Immuntherapie mit NK-Zellen mit bispezifischen Antigenrezeptoren zur Elimination von AML-Stammzellen**

■ Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Förderung: DFG

**AGORA: ATMP GMP Open Access Research Alliance (EU-FP7)**

■ Projektleitung: Leiden: Meij, Pauline (PhD); MHH: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Newcastle: Dickinson, Anne (Prof. PhD),

Pharmacell: Brunswieck, Sönke (Dr.); München: Hildebrandt, Martin (Prof. Dr.); Regensburg: Hauser, Andrea (Dr.); London: Mark W Lowdell (Dr.); Förderung: EU

**Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration-2 (Studienname: BOOST-2 trial, (EudraCT-Nr.: 2005-000774-46)**

■ Projektleitung: Wollert, Kai (Prof. Dr. Kardiologie) und Arseniev, Lubomir (Dr.)

**CATCH-AMI POLYPOHOR: CXCR4 Antagonism for Cell Mobilisation and Healing in Acute Myocardial Infarction**

■ Projektleitung: Studienleitung: Wollert, Kai (Prof. Dr.) Kardiologie MHH; Kooperationspartner: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.); Arseniev, Lubomir (Dr.), Aleksandrova, Krasimira

**CAR T Cells-Projektplanentwicklung**

■ Projektleitung: Köhl, Ulrike (Prof. Dr.)

**Originalpublikationen**

Bochennek K, Fryns E, Wittekindt B, Buxmann H, Quaiser A, Fischer D, Klingebiel T, Koehl U, Schloesser R, Huenecke S. Immune cell subsets at birth may help to predict risk of late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum Dev* 2016;93:9-16

Bremm M, Brehm C, Erben S, Jarisch A, Schumm M, Arendt A, Boenig H, Klingebiel T, Koehl U, Bader P, Huenecke S. Generation and flow cytometric quality control of clinical-scale TCRalphabeta/CD19-depleted grafts. *Cytometry B Clin Cytom* 2015;DOI: 10.1002/cyto.b.21328

Busch S, Auth E, Scholl F, Huenecke S, Koehl U, Suess B, Steinhilber D. 5-lipoxygenase is a direct target of miR-19a-3p and miR-125b-5p. *J Immunol* 2015;194(4):1646-1653

Chao MM, Ebell W, Bader P, Beier R, Burkhardt B, Feuchtinger T, Handgretinger R, Hanenberg H, Koehl U, Kratz C, Kremens B, Lang P, Meisel R, Mueller I, Roessig C, Sauer M, Schlegel PG, Schulz A, Strahm B, Thol F, Sykora KW. Consensus of German transplant centers on hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia. *Klin Padiatr* 2015;227(3):157-165

Giannattasio A, Weil S, Kloess S, Ansari N, Stelzer EH, Cerwenka A, Steinle A, Koehl U, Koch J. Cytotoxicity and infiltration of human NK cells in in vivo-like tumor spheroids. *BMC Cancer* 2015;15:351

Glienke W, Esser R, Priesner C, Suerth JD, Schambach A, Wels WS, Grez M, Kloess S, Arseniev L, Koehl U. Advantages and applications of CAR-expressing natural killer cells. *Front Pharmacol* 2015;6:21

Klöss S, Chambron N, Gardlowski T, Arseniev L, Koch J, Esser R, Glienke W, Seitz O, Köhl U. Increased sMICA and TGFbeta levels in HNSCC patients impair NKG2D-dependent functionality of activated NK cells. *Oncoimmunology* 2015;4(11):e1055993

Klöss S, Chambron N, Gardlowski T, Weil S, Koch J, Esser R, Poggendorf E, Morgan MA, Arseniev L, Seitz O, Köhl U. Cetuximab Reconstitutes Pro-Inflammatory Cytokine Secretions and Tumor-Infiltrating Capabilities of sMICA-Inhibited NK Cells in HNSCC Tumor Spheroids. *Front Immunol* 2015;6:543

Siler U, Paruzynski A, Holtgreve-Grez H, Kuzmenko E, Koehl U, Renner ED, Alhan C, de Loosdrecht AA, Schwäble J, Pfluger T, Tchinda J, Schmugge M, Jauch A, Naundorf S, Kuehlcke K, Notheis G, Güngör T, Kalle CV, Schmidt M, Grez M, Seger R, Reichenbach J. Successful Combination of Sequential Gene Therapy and Rescue Allo-HSCT in Two Children with X-CGD - Importance of Timing. *Curr Gene Ther* 2015;15(4):416-427

Suerth JD, Morgan MA, Kloess S, Heckl D, Neudörfel C, Falk CS, Koehl U, Schambach A. Efficient generation of gene-modified human natural killer cells via alpharetroviral vectors. *J Mol Med (Berl)* 2016;94(1):83-93

Sundarasetty BS, Chan L, Darling D, Giunti G, Farzaneh F, Schenck F, Naundorf S, Kuehlcke K, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Hoon DS, Gerasch L, Figueiredo C, Koehl U, Blasczyk R, Gutzmer R, Strieppecke R. Lentivirus-induced 'Smart' dendritic cells: Pharmacodynamics and GMP-compliant production for immunotherapy against TRP2-positive melanoma. *Gene Ther* 2015;22(9):707-720

Sundarasetty BS, Kloess S, Oberschmidt O, Naundorf S, Kuehlcke K, Daenthanasanmak A, Gerasch L, Figueiredo C, Blasczyk R, Ruggiero E, Fronza R, Schmidt M, von Kalle C, Rothe M, Ganser A, Koehl U, Strieppecke R. Generation of lentivirus-induced dendritic cells under GMP-compliant conditions for adaptive immune reconstitution against cytomegalovirus after stem cell transplantation. *J Transl Med* 2015;13:240

**Abstracts**

2015 wurden 14 Abstracts publiziert.

**Stipendium**

da Silva, Alessa: EU-NATURIMMUN: Improvement of NK cell cytotoxicity to overcome resistance against relapse leukemia.

**Weitere Tätigkeiten in der Forschung**

Köhl, Ulrike (Prof. Dr.): Sprecher: EU-Konsortium NATURIMMUN Mitgliedschaften: International Society for Cellular Therapy (ISCT), Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH),

Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (PÄD-AG-KBT), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGFI), AG Biologie der NK-Zellen, Knochenmarktransplantation / Gentherapie Frankfurt (KGF), European working group on clinical cell analysis (EWGCCA); Gutachtertätigkeiten: EMA (European Medicine Agency), Carreras- Stiftung, Deutsche Krebshilfe, Austrian Science Foundation, Foundation for Scientific Research Belgium, Nature Medicine, New England Journal of Medicine, American Journal of Transplantation, Clinical

Cancer Research, Experimental Hematology, Journal of Biochemical Pharmacology, Journal of Human Immunology, Journal of Immunological Methods, Journal of Leukemia and Lymphoma, Journal of Pediatric Hematology and Oncology, 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, Tumورimmunologie, 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 patientenorientierten Untersuchung der Immunreaktion nach Transplantation eingebunden, als auch an der Erforschung grundlegender immunologischer Mechanismen im Bereich Transplantation und Tumорimmunologie 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 mit der Perspektive einer Therapieverbesserung durch gezieltes Ansetzen an diesen immunologischen Stellschrauben. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei der immunologischen Schnittmenge zwischen der Abstoßung von soliden Tumoren im Vergleich zu transplantierten Organen mit dem Ziel, gemeinsame „Denominatoren“ zu identifizieren, die einerseits für die Tumорabstoßung essentiell sind und andererseits zur Verhinderung der Transplantatabstoßung blockiert werden müssen. Hinter diesem Ansatz steht die Philosophie, von den Tumoren zu lernen, wie sie die Erkennungs- und Effektormechanismen des Immunsystems unterlaufen und diese zum Schutz der transplantierten Organe zu nutzen und umgekehrt, von der Transplantatabstoßung zu lernen, wie die immunologische Kaskade abläuft, um neue Zielstrukturen für eine maßgeschneiderte Immunsuppression nach Organtransplantation identifizieren zu können.

In dieser Translation von den grundlegenden Mechanismen in Richtung klinischer Relevanz spielt die Entwicklung innovativer Strategien für das Immunmonitoring von Patienten nach Transplantation bzw. mit malignen Erkrankungen eine große Rolle. Um Aussagen über die Aktivität des Immunsystems treffen zu können, ist es erforderlich, über rein phänotypische Darstellung des Immunstatus hinaus funktionelle Analysen durchzuführen, die es z. B. im Bereich der Organtransplantation ermöglichen, den Grad der medikamentösen Immunsuppression möglichst präzise zu bestimmen. Dafür haben wir unterschiedliche Techniken etabliert, mit deren Hilfe Informationen über den aktuellen Immunstatus eines Patienten erhoben werden können. Diese sollen langfristig eine Optimierung der individuellen Einstellung der Immunsuppression ermöglichen.

Das übergeordnete Ziel unserer Projekte ist, den individuellen Immunstatus von Patienten nach Organ- bzw. Stammzelltransplantation und langfristig auch von Tumорpatienten möglichst präzise bestimmen und dadurch optimieren zu können - im Sinne einer „Präzisions-Medizin“, die die grundlegenden immunologischen Prinzipien für die Optimierung der Patientenbehandlung heranzieht. Im Bereich der Organtransplantation geht es vorrangig darum, eine Art „Frühwarnsystem“ für Abstoßungsreaktionen oder Infektionen nach Organtransplantation zu entwickeln. Im Bereich der Tumorthherapie ist das Ziel, Zielstrukturen für ein maßgeschneidertes Immunmonitoring zu entwickeln, die das individuelle Therapieansprechen anzeigen und damit die Therapieoptionen verbessern. Diese Forschungsaspekte werden kontinuierlich dahingehend weiter entwickelt, langfristig nicht nur für Transplantationspatienten, sondern auch für Tumорpatienten ein maßgeschneidertes Immunmonitoring etablieren zu können, das das Therapieansprechen im Sinne einer Immunologie für Intervention (I4I) früher definieren und damit zur Verbesserung der Effektivität beitragen kann.

---

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Definition des inflammatorischen Mikromilieus in Nierenbiopsiegewebe und Identifikation von Biomarkerkandidaten für pathologisch gesicherte Abstoßungsreaktionen**

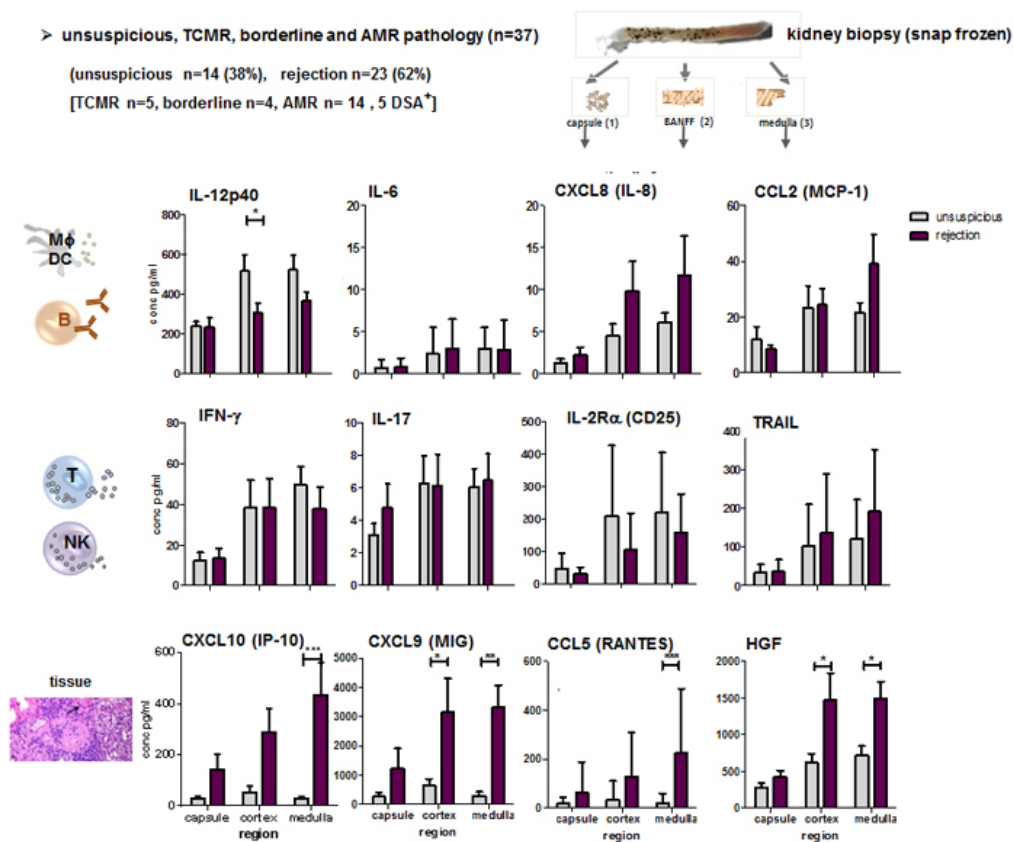
Im Fokus unserer Untersuchungen mit Patientenmaterial steht zunächst die Bestimmung der zellulären Komponenten des Immunsystems im peripheren Blut, wie Subpopulationen von T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und Monozyten mittels der Mehrfarben-Durchflusszytometrie. Darüber 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-Zellen 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 und darüber hinaus an der MHH 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 BioBank 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.

In einer Substudie der CHILSFree Studie, einer internationalen europäischen Multicenter-Studie zur pädiatrischen Lebertransplantation, klinischer PI Prof. Dr. Ulrich Baumann, Abteilung pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, konnten inzwischen mehr als 250 Kinder eingeschlossen werden, aus deren Blut zu acht verschiedenen Zeitpunkten die 12 Hauptpopulationen an T-, B-Lymphozyten, NK-Zellen, Monozyten und Granulozyten mittels der durchflusszytometrischen TruCount-Methode präzise als Zellzahl/ $\mu$ l Vollblut quantifiziert werden konnten. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. R. Mikolajczyk, Institut für Epidemiologie am HZI, werden aktuell mit Unterstützung einer Studierenden aus dem klinischen StrukMed-Programm anhand dieses einzigartigen Datensatzes neue statistische Methoden etabliert, um den Verlauf dieser Immunzellen mit klinischen Parametern wie Biopsie-gesicherte Abstoßung, Grunderkrankung, Infektion mit EBV, CMV oder anderen Herpesviren, rezidivierende Erkrankung etc. zu korrelieren.

In enger Zusammenarbeit mit Frau Dr. Bettina Wiegmann (IFB-Tx-Projekt OPEX-2) und PD Dr. Gregor Warnecke, Abteilung Herz-, Thorax-Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG) der MHH, wurde in den letzten drei Jahren für mehr als 100 Patienten mit Lungen- und 12 Patienten mit Herztransplantation ein speziell für diese Patienten zugeschnittenes Immunmonitoring durchgeführt. Dabei wurden aus dem peripheren Blut vor und nach Herz- bzw. Lungentransplantation sowohl die wichtigsten T-, B-, NK- und Monozytenpopulationen mittels Durchflusszytometrie bestimmt, als die für die Immunantwort richtungsweisenden Zytokine und Chemokine, sowie endotheliale und epitheliale Wachstumsfaktoren, also das sog. Mikromilieu“, quantifiziert. Dabei konnten nicht nur Parameter wie das pro-inflammatorische Zytokin IL-6 als Marker für die Inflammation nach Transplantation identifiziert werden, sondern auch Korrelationen zu klinischen Parametern wie z.B. der kombinierten Lungenfunktion, als „primary graft dysfunction“ (PGD) bezeichnet, hergestellt werden. Dabei erwies sich auch die Art der Organpräservierung, z. B. durch die kalte Ischämie in verschiedenen Perfusionslösungen, als wichtige Einflussgröße für das Ausmaß der inflammatorischen Reaktion direkt nach Lungentransplantation. Aus der Weiterführung dieser Arbeiten erwarten wir die Identifikation von Biomarkerkandidaten, die in Zukunft eine präzisere Auskunft über den immunologischen Zustand von Organ erlauben, die wiederum dazu dienen soll, die Immunreaktion des Empfängers besser quantifizieren und auf lange Sicht mittels Immunsuppression besser kontrollieren zu können.

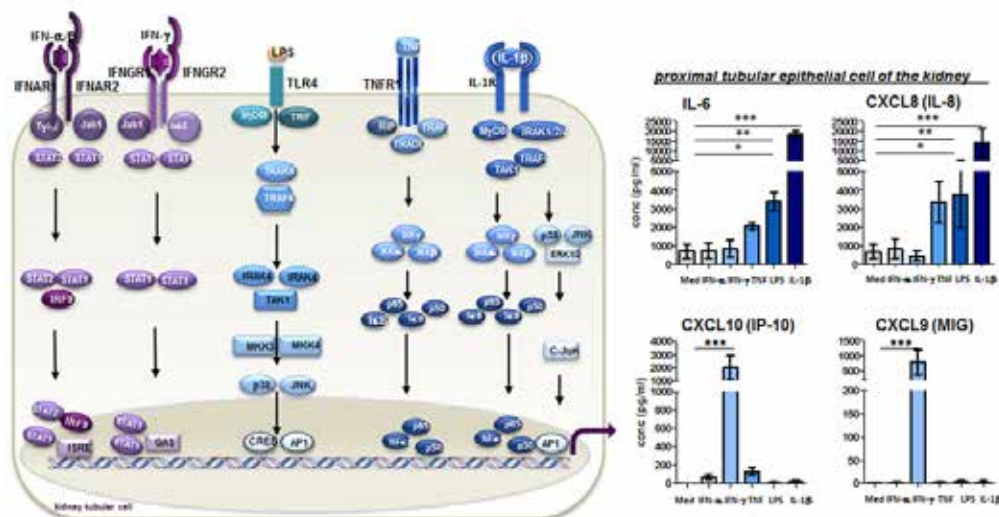
Neben diesen laufenden Projekten im Bereich der Leber- und Herz- bzw. Lungentransplantation wurden ebenfalls Untersuchungen bei Patienten nach Nierentransplantation durchgeführt, wobei ein Schwerpunkt auf der Fragestellung lag, wie sich das Mikroenvironment im Nierengewebe bei einer Abstoßungsreaktion verändert, d.h. welche Zytokine und

/ oder Chemokine als Biomarkerkandidaten der Abstoßungsreaktion identifiziert werden können. Dabei stand weniger die spezifische Reaktivität der Immunzellen im Vordergrund als die Reaktion der proximalen Tubulusepithelzellen der Niere und deren potenzieller Beitrag zur Inflammation im Zuge von Abstoßungsreaktionen. In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen (Prof. H. Haller, Prof. C. Blume, derzeit Institut für technische Chemie, LUH) wurden von Patienten nach Nierentransplantation Blut- und Biopsieproben asserviert, die als 2. Biopsie entnommen wurden und damit parallel zu der Biopsie für die pathologische Befundung des Transplantates für unsere Analysen zur Verfügung standen. Für dieses Projekt wurden gezielt 37 Biopsien mit einem Abstoßungsbefund ausgewählt und daher lag die Verteilung anhand des pathologischen Befundes (Institut für Pathologie, PD Dr. J.H. Bräsen) bei 38% unauffälligen (unsuspicious) Biopsien und 62% Abstoßungen, die weiter in 11% „borderline“, 14% T-Zell-vermittelte (TCMR) und 38% antikörpervermittelte (AMR) Abstoßung differenziert wurden. Für die Analyse des Zytokinmilieus auf Proteinebene wurden diese 37 schockgefrorenen Biopsien jeweils in die Regionen der Kapsel, des Cortex und der Medulla aufgeteilt und Proteinlysate hergestellt und auf eine bestimmte Proteinkonzentration eingestellt.



**Abb. 1:** Chemokine und Wachstumsfaktoren, aber nicht T-Zell-Zytokine, korrelieren mit histologisch-gesicherter Abstoßung nach Nierentransplantation. Aus den drei definierten Regionen (Kapsel, Kortex, Medulla) von schockgefrorenen Nierenbiopsien wurden Proteinlysate hergestellt und 50 Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren mittels Luminex-basierter Multitexmethode bestimmt. Während zwischen unauffälligen Nierenbiopsien („unsuspicious“) und histopathologisch als Abstoßung („rejection“) nach BANFF-Klassifikation definierten Biopsien keine Unterschiede bzgl. der klassischen pro-inflammatorischen Zytokine (obere Reihe) und der T-Zell-Zytokine (mittlere Reihe) zu beobachten waren, korrelierten einige Chemokine und Wachstumsfaktoren signifikant mit Biopsien aus der Abstoßungsgruppe.

Daraus wurden mittels der Luminex-basierten Multiplextechnologie 50 Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren quantifiziert, anhand derer das Mikromilieu in den drei Biopsieregionen bestimmt werden konnte. Für die deskriptive Statistik wurden alle als Abstoßung klassifizierten Biopsien, also TCMR, AMR und borderline, zusammengefasst und den unauffälligen Biopsien gegenübergestellt. Aus den Ergebnissen der Proteinanalysen lässt sich generell sagen, dass die Aufteilung des Biopsiegewebes in die drei Regionen Kapsel, Kortex und Medulla eine sinnvolle Maßnahme darstellt, da die Verteilung vieler Proteine tatsächlich einer Art Gradient von außen nach innen folgt. Die grundlegende Annahme war dabei, dass in Biopsien mit pathologischem Befund „Abstoßung“ die wichtigsten pro-inflammatorischen Faktoren erhöht sein sollten, da bei einer Abstoßungsreaktion auch klassische Entzündungskomponenten wie das fieber-induzierte IL-6, das T-Zell-stimulierende IL-12p40, ein Bestandteil der IL-12 bzw. IL-23-Dimere, das Leukozyten-rekrutierende Chemokin CXCL8 (IL-8) oder das Monozyten-rekrutierende Chemokine CCL2 in erhöhten Konzentrationen vorliegen sollte. Diese pro-inflammatorischen Zytokine und Chemokine konnten zwar in allen Biopsien nachgewiesen werden, allerdings in sehr geringen Konzentrationen und ohne Erhöhung in den Biopsien der Abstoßungsgruppe (Abb. 1, obere Reihe). Ein ähnlicher Befund war auch für die klassischen T-Zell-Zytokine zu verzeichnen. Speziell bei der T-Zell-vermittelten Abstoßung war die Hypothese, dass die für zytotoxische T-Zellen bzw. Th1, Th2, Th17-T-Helferzellen typischen Zytokine wie IFN- $\gamma$ , IL-17, der lösliche IL-2 Rezeptor sCD25 oder zytotoxische Moleküle wie der TNF-related death-inducing ligand (TRAIL) in höheren Konzentrationen nachweisbar sein sollten, als in den unauffälligen Biopsien. Auch diese Zytokine waren zwar in allen Biopsien nachweisbar, aber ebenfalls in sehr geringen Konzentrationen und auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen unauffälligen und Abstoßungs-Biopsien (Abb. 1, mittlere Reihe). Als nächste Gruppe an immunologisch relevanten Mediatoren wurden Chemokine und Wachstumsfaktoren untersucht, die vorwiegend von epithelialen bzw. endothelialen Gewebezellen sezerniert werden können, darunter Chemokine wie CXCL9, CXCL10, CCL5 und Wachstumsfaktoren wie HGF. Im Gegensatz zu den davor genannten Faktoren ließen sich bei diesen Proteinen signifikant erhöhte Konzentrationen in den Abstoßungsbiopsien im Vergleich zu den unauffälligen Biopsien nachweisen. Da CXCL9 und CXCL10 bekanntermaßen durch IFN- $\gamma$  induzierbar sind, interpretieren wir diese



**Abb. 2:** Zytokin- und Chemokinproduktion von proximalen Tubulusepithelzellen der Niere nach Stimulation mit TLR-Liganden und pro-inflammatorischen Zytokinen. Um die Beteiligung der Nierentubulusepithelzellen an dem mit Abstoßung assoziierten Mikromilieu zu zeigen, wurden diese Zellen mit den Liganden der wichtigsten „Danger“-Signalwege stimuliert. Dabei zeigte sich eine deutliche Präferenz bzgl. der Induktion von IL-6 und CXCL8 (IL-8) durch IL-1 $\beta$ , LPS, TNF- im Gegensatz zur Induktion der Chemokine CXCL9 und CXCL10 durch Interferone, vor allem IFN- $\gamma$ . Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch nicht-Immunzellen wie Epithelzellen der Niere durch ihre intrinsische Zytokin- und Chemokinexpression an einer Inflamationsreaktion beteiligt sein können.

Ergebnisse als Kettenreaktion, bei der im Falle einer Abstoßungsreaktion, vor allem der TCMR, T-Zellen IFN- $\gamma$  freisetzen, das dann in Gewebezellen eine lang anhaltende Expression von Chemokinen und Wachstumsfaktoren induziert.

Um diese Interpretation experimentell zu evaluieren, wurden proximale Tubulusepithelzellen der Niere, die als „Normalnierenzellen“ (NN-26) bzw. Nierenzellkarzinomzellen (RCC-26) aus einer Nierenkarzinompatientin isoliert und mit verschiedenen „Danger“-Signalen wie Toll-like Rezeptorliganden (TLR-L), IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$  bzw. IFN- $\gamma$  stimuliert und die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen im Überstand nach 48 h Stimulationszeit quantifiziert (Abb.2).

Dabei ließ sich eindeutig nachweisen, dass proximale Tubuluszellen der Niere je nach Stimulationsart in der Lage sind, diese Zytokine und Chemokine zu produzieren. Eine deutliche Ko-regulation war dabei für IL-6 und CXCL8 (IL-8) bzw. CXCL9 und CXCL10 zu beobachten. Während IL-6 und CXCL8 durch IL-1 $\beta$ , LPS und TNF- $\alpha$  stark induziert wurden, erfolgte die CXCL9 und CXCL10 Induktion vorwiegend durch IFN- $\gamma$ . Diese Unterschiede in der Induzierbarkeit der Zytokine und Chemokine reflektieren deutlich die Ergebnisse aus den Nierenbiopsien, da weder IL-6 noch CXCL8 in erhöhten Konzentrationen nachweisbar waren. Die IFN- $\gamma$ -vermittelte Induktion der Chemokine CXCL9 und CXCL10 in der proximalen Nierentubuluszelle unterstützt experimentell die Interpretation, dass die signifikant erhöhten Konzentrationen dieser beiden Chemokine sich als Konsequenz einer vorher abgelaufenen, aber aktuell nicht mehr nachweisbaren, IFN- $\gamma$ -Induktion im Gewebe anreichern.

Durch diese Befunde hat sich unser Verständnis der Vorgänge im Nierengewebe im Zuge einer Abstoßung gegenüber der ursprünglichen Hypothese deutlich verändert. Während in Biopsien mit histologisch gesicherter Abstoßungsreaktion weder klassische pro-inflammatorische Zytokine und Chemokine noch Th1, Th2 oder Th17-Zytokine in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen werden konnten, manifestierte sich die Abstoßungsreaktion vorwiegend mit erhöhten Konzentrationen derjenigen Chemokine, die von Nierentubuluszellen nach IFN- $\gamma$ -Stimulation sezerniert werden. Daher entwickelt sich eine Abstoßungsreaktion der Niere möglicherweise als „hit and run“-Kaskade, die durch IFN- $\gamma$ -produzierende T- und NK-Zellen angestoßen und durch die dadurch induzierte Chemokinexpression der Tubuluszellen manifestiert wird. Diese Vorgänge zeigen den nachhaltigen Gewebeschaden als Folge der Abstoßungsreaktion an und stellen daher auch mögliche alternative Zielstrukturen für zukünftige Strategien im Bereich der Suppression einer Abstoßungsreaktion dar.

■ Projektleitung: Falk, Christine (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Haller, Hermann (Prof. Dr.), Abteilung für Nieren- und Hochdruckerkrankungen; Warnecke, Gregor, (PD. Dr.), Abteilung für Herz-, Thorax-Transplantations- und Gefäßchirurgie; Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.), Abteilung für Abdominal- und Transplantationschirurgie, Baumann, Ulrich (Prof. Dr.), Abteilung für pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen; Melk, Anette (Prof. Dr.), Abteilung für pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen; Jäckel, Elmar (Dr.) und Manns, Michael Peter (Prof. Dr.), Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Hinrich, Jan-Hinrich (PD Dr.), Institut für Pathologie.; Förderung: IFB-Tx (BMBF, Förderkennzeichen BMBF 01E01302)

### Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

#### T and NK cell-mediated immune responses of human lung transplant recipients in vivo - impact on the development of transplant arteriosclerosis

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Warnecke, Gregor (PD Dr.) HTTG-Chirurgie; Kooperationspartner: Jäckel, Elmar (Dr.), Abteilung für Gastroenterologie; Melk, Anette (Prof. Dr.), Abteilung für pädiatrische Nieren- und Stoffwechselerkrankungen, Pädiatrische Nephrologie; Vondran, Florian (PD Dr.) Viszeralchirurgie; Förderung: DFG SFB738/Projekt B3

**DZIF TTU Infections of the Immunocompromised Host (IICH), 07.803 "Prevention and Immune Modulation"**

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Neuenhahn, Michael (PD. Dr.), TUM München, Giese, Thomas (PD Dr.), UK-HD Heidelberg, Hamerschmidt, 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

**Geschlecht - Macht - Wissen in der Transplantation: Vom Mythos zur biomedizinischen Realität am Beispiel der Nierentransplantation**

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.), Melk, Anette (Prof. Dr.), Geyer, Siegfried (Prof. Dr.), Schmidt, Bernhard (PD Dr.), Miemietz, Bärbel (Dr.), Babitsch, Birgit (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Melk, Anette (Prof. Dr.), Geyer, Siegfried (Prof. Dr.), Schmidt, Bernhard (PD Dr.), Miemietz, Bärbel (Dr.), Babitsch, Birgit (Prof. Dr.); Förderung: MWK

**IFB-Tx "Immunmonitoring" & "Immunregulation"**

■ Projektleitung: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Kooperationspartner: alle IFB-Tx Projekte; Förderung: BMBF

**Originalpublikationen**

Avsar M, Jansson K, Sommer W, Kruse B, Thissen S, Dreckmann K, Knoefel AK, Salman J, Hafer C, Hecker J, Buechler G, Karstens JH, Jonigk D, Länger F, Kaever V, Falk CS, Hewicker-Trautwein M, Ungefroren H, Haverich A, Strüber M, Warnecke G. Augmentation of Transient Donor Cell Chimerism and Alloantigen-Specific Regulation of Lung Transplants in Miniature Swine. *Am J Transplant* 2015;DOI: 10.1111/ajt.13629

Blank S, Deck C, Dreikhausen L, Weichert W, Giese N, Falk C, Schmidt T, Ott K. Angiogenic and growth factors in gastric cancer. *J Surg Res* 2015;194(2):420-429

Dangwal S, Stratmann B, Bang C, Lorenzen JM, Kumarswamy R, Fiedler J, Falk CS, Scholz CJ, Thum T, Tschöepe D. Impairment of Wound Healing in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Influences Circulating MicroRNA Patterns via Inflammatory Cytokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(6):1480-1488

Dreikhausen L, Blank S, Sisis L, Heger U, Weichert W, Jager D, Bruckner T, Giese N, Grenacher L, Falk C, Ott K, Schmidt T. Association of angiogenic factors with prognosis in esophageal cancer. *BMC Cancer* 2015;15:121

Hoffmann U, Neudörfel C, Daemen K, Keil J, Stevanovic-Meyer M, Lehner F, Haller H, Blume C, Falk CS. NK Cells of Kidney Transplant Recipients Display an Activated Phenotype that Is Influenced by Immunosuppression and Pathological Staging. *PLoS One* 2015;10(7):e0132484

Lemke A, Noriega M, Röske AM, Kemper MJ, Nashan B, Falk CS, Koch M. Rat renal transplant model for mixed acute humoral and cellular rejection: Weak correlation of serum cytokines/chemokines with intragraft changes. *Transpl Immunol* 2015;33(2):95-102

Owusu Sekyere S, Suneetha PV, Hardtke S, Falk CS, Hengst J, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, Schlaphoff V. Type I Interferon Elevates Co-Regulatory Receptor Expression on CMV- and EBV-Specific CD8 T Cells in Chronic Hepatitis C. *Front Immunol* 2015;6:270

Schildhorn C, Jacobi C, Weissbrodt A, Hermstedt C, Westhoff JH, Hömme M, Bhayadia R, Gretz N, Falk CS, Schmitt R, Brocker V, Kranzlin B, Melk A. Renal phenotype of young and old telomerase-deficient mice. *Mech Ageing Dev* 2015;150:65-73

Suerth JD, Morgan MA, Kloess S, Heckl D, Neudörfel C, Falk CS, Koehl U, Schambach A. Efficient generation of gene-modified human natural killer cells via alpharetroviral vectors. *J Mol Med (Berl)* 2016;94(1):83-93

Sundararaman S, Karulin AY, Ansari T, BenHamouda N, Gottwein J, Laxmanan S, Levine SM, Loffredo JT, McArdle S, Neudoerfl C, Roen D, Silina K, Welch M, Lehmann PV. High Reproducibility of ELISPOT Counts from Nine Different Laboratories. *Cells* 2015;4(1):21-39

Van ND, Falk CS, Sandmann L, Vondran FW, Helfritz F, Wedemeyer H, Manns MP, Ciesek S, von Hahn T. Modulation of HCV reinfection after orthotopic liver transplantation by fibroblast growth factor-2 and other non-interferon mediators. *Gut* 2015;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308003

Wagner AH, Conzelmann M, Fitzer F, Giese T, Gülöw K, Falk CS, Krämer OH, Dietrich S, Hecker M, Luft T. JAK1/STAT3 activation directly inhibits IL-12 production in dendritic cells by preventing CDK9/P-TEFb recruitment to the p35 promoter. *Biochem Pharmacol* 2015;96(1):52-64

Wandrer F, Falk CS, John K, Skawran B, Manns MP, Schulze-Osthoff K, Bantel H. Interferon-Mediated Cytokine Induction Determines

Sustained Virus Control in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *J Infect Dis* 2016;213(5):746-754

Xia Y, Stadler D, Lucifora J, Reisinger F, Webb D, Hosel M, Michler T, Wisskirchen K, Cheng X, Zhang K, Chou WM, Wettengel JM, Malo A, Böhne F, Hoffmann D, Eyer F, Thimme R, Falk CS, Thasler WE, Heikenwalder M, Protzer U. Interferon-gamma and Tumor Necrosis Factor-alpha Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis. *Gastroenterology* 2016;150(1):194-205

### Abstracts

2015 wurden 11 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 klinische Forschung" der Deutschen Krebshilfe (DKH); Mitorganisator der "Spring School on Immunology" der DGfI (Dt. Gesellschaft für Immunologie).



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. Reinhold Förster**  
Immunologie
- **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

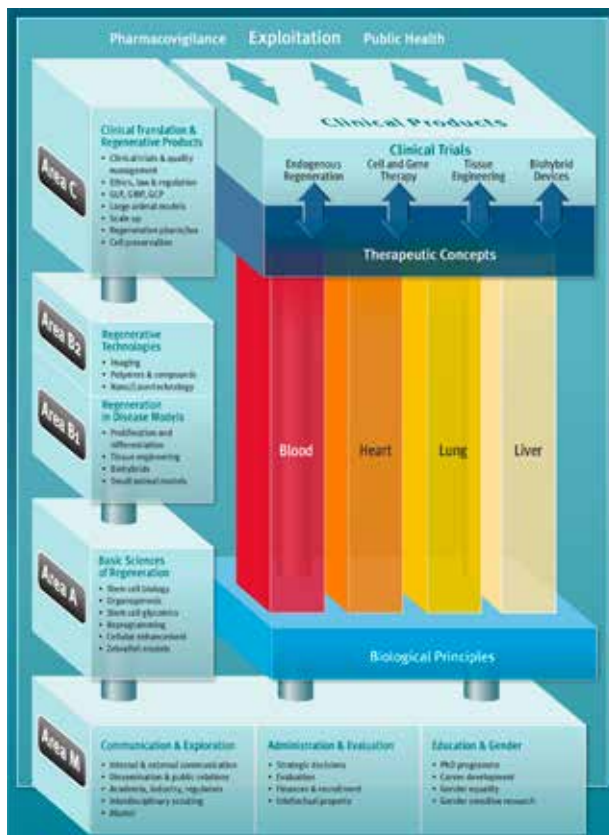


Abb. 1: Strukturdiagramm REBIRTH

### 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.) (until 10/2015), 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; Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Department of Experimental Hematology; Förster, R. (Prof. Dr. med. vet.), Institute of Immunology

**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“**

■ 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“ (until 12/2015)**

■ 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; 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. (PD 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“ (until 12/2015)**

■ Schmidt, R.E. (Prof. Dr. med.), Behrens, G. (Prof. Dr. med.), Department of Clinical Immunology

**Research Group „Molecular Control of Granulocytic Differentiation“ (until 12/2015)**

■ Ganser, A. (Prof. Dr. med.), Eder, M. (Prof. Dr. med.), Scherr, M. (Prof. Dr. med.), Department of Hematology, Oncology and Hemostaseology

**Research Group „Translational Hematology of Congenital Diseases“**

■ Schambach, A. (Prof. Dr. med., PhD), Lachmann, N. (Dr. rer. nat.), Department of Experimental Hematology

**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; Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute for Quantum Optics; Kirschning, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Organic Chemistry

**Working/Research Groups:****Research Group „Functionalized Polymers and Regenerative Agents“**

■ Kirschning, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Dräger, G. (Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Institute of Organic, Technical and Inorganic Chemistry

**Research Group „Laser Biofabrication“ (since 6/2015) (include former groups „Nanoengineering“, „Nanosurfaces“ and „Biological Laser Printing“ (until 5/2015))**

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Leibniz University Hannover, Quantum Optics and Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department; Koch, L. (Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

**Research Group „Nanoparticles“**

■ Chichkov, B. (Prof. Dr. rer. nat.), Sajti, L. (Dr. rer. nat.), Laser Zentrum Hannover e.V., Nanotechnology Department

**Research Group „Laser Manipulation and Cellular Engineering“**

■ Ertmer, W. (Prof. Dr. rer. nat.), Heisterkamp, A. (Prof. Dr. rer. nat.), 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; Niemann, H. (Prof. Dr. med. vet.), Friedrich-Loeffler-Institute (FLI), Institute of Farm Animal Genetics, Mariensee; Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology (until 11/2015); Welte, T. (Prof. Dr. med.), Department of Pneumology; Köhl, U. (Prof. Dr. phil. nat. Dr. med. habil) Institute of Cellular Therapeutics (since 12/2015)

**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“**

- Braun, A. (Prof. Dr. rer. nat.), Sewald, K. (Dr. rer. nat.), Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine, Pre-clinical development of biopharmaceuticals

**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. (Prof. 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.) (until 6/2015), 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 ca. 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 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 2015 waren im Rahmen des PhD-Programms „Regenerative Sciences“ insgesamt 69 Studenten eingeschrieben.



Davon erhalten zehn Studenten ein REBIRTH-Stipendium, die übrigen 59 werden über die betreuende AG finanziert. Es sind 35 internationale Studenten aus 21 Nationen (Ägypten, Belgien, China, Frankreich, Griechenland, Indien, Iran, Italien, Kolumbien, Kroatien, Mexiko, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Taiwan, Türkei, Ukraine, Ungarn) in das PhD-Programm integriert. Der 9. Jahrgang des PhD-Programms startete am 1. Oktober 2015 mit 16 neuen Studenten. Zudem haben in diesem Jahr 16 Doktoranden erfolgreich das Programm abgeschlossen, davon 11 im Januar und 5 im Juni. Damit stieg die Zahl der Absolventen auf 67.

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:

Tegtbur, U. (Prof. Dr. med.), (Project leader), Eigendorff, J., Institute for Sports Medicine; Bauersachs, J. (Prof. Dr. med.), Hilfiker-Kleiner, D. (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Cardiology and Angiology; Melk, A. (Prof. Dr. med.), Clinic for Paediatric Nephrology, Hepatology and Metabolic Disorders; Stiesch, M. (Prof. Dr. med. dent.), Eberhardt, J. (Prof. Dr. med. dent.), Clinic for Dental Prosthetics; Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Bara, C. (Prof. Dr. med.), Hilfiker, A. (Dr. phil.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; Fabian, T. (Dr.-Ing.), REBIRTH Business Management, Born, M. Department for Human Resources, (until 6/2015), Schippert, C. (Dr. med.), Institute for Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine

■ Area Manager: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery; Schmidt, R. E. (Prof. Dr. med.), Department of Clinical Immunology; Manns, M. P. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology (since 12/2015); Hauser, H. (Dr. rer. nat.), Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig (since 12/2015); 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

- Keywords: Exzellenzcluster, Hearing4all, H4A, Hören für alle, Auditory Valley, Hörforschung, Hörrehabilitation, Hörsystem, Hörimplantate, Hörgerät, individuelle Hördiagnostik, Cochlea Implantat, Audioneurotechnologie, Theragnose, Assistive Audiotechnologie, Personalisierte Hörhilfen, Algorithmen, Research Area, Task Group, Brain-Computer Interface, Joint Research Academy, Translational Research Centre

### Forschungsprofil

Exzellenzcluster der Standorte Hannover und Oldenburg. Das Exzellenzcluster "Hearing4all" verfolgt die Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Hörstörungen mit dem Schwerpunkt auf Medizintechnik und Hörsystemen. Es wird seit 2012 mit 28 Mio. Euro für fünf Jahre gefördert.

Das Ziel des Exzellenzclusters "Hearing4all" ist 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 Cluster liegt bei Herrn Prof. Dr. Dr. Birger Kollmeier der Carl von Ossietzky-Universität Oldenburg. Der Standortsprecher in Hannover ist Herr Prof. Dr. med. Thomas Lenarz, HNO-Klinik der Medizinischen 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: Improving Diagnostics for Better Individualized Treatment

Heutige Hörsysteme erlauben die Behandlung aller Arten und Grade von Schwerhörigkeit. Allerdings sind die erzielten Ergebnisse weit von einem normalen Hören entfernt. Eine Ursache ist die mangelhafte ätiologische Differenzierung und pathophysiologische Charakterisierung individueller Hörstörungen. Dadurch sind Aussagen zum wahrscheinlichen Hörerfolg einzelner Therapieverfahren und damit die Auswahl der optimalen Therapie für den einzelnen Patienten ebenso limitiert wie die Prognose über den weiteren Verlauf des Hörverlustes. Eine Hauptaufgabe des Exzellenzclusters besteht im Schließen der diagnostischen Lücken. Durch die Verbindung zwischen biologischer und physiologischer Grundlagenforschung, psychoakustischen und elektrophysiologischen Untersuchungen am Menschen sowie der Entwicklung geeigneter innovativer diagnostischer Methoden auf der klinischen Seite wird ein systematischer Ansatz zur Erreichung des genannten Ziels beschritten.

Mit modernen Methoden technischer Hörunterstützung kann Menschen mit nahezu allen Arten von Schwerhörigkeit heute bereits wirkungsvoll geholfen werden. Allerdings erlauben die heutigen diagnostischen Methoden in vielen Fällen nicht, Ursache und Mechanismen der individuellen Hörstörungen exakt zu ermitteln. Somit sind häufig Aussagen zur Prognose des Rehabilitationserfolges mit Hörgeräten und Hörimplantaten, Aussagen zum weiteren Verlauf der Schwerhörigkeit sowie entwicklungspezifische Therapieformen nicht möglich.

Der Exzellenzcluster „Hearing4all“ strebt an, Lücken in Diagnostik und Therapie zu schließen. Durch Verknüpfung von Grundlagenforschung auf biologischer Seite 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 und spektraler 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 theragnostische Implantate verwendet.

- Research Area Leader: Lenarz, Thomas (Prof. Prof. h.c. Dr.); Deputy Leader: Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.)

**Task Group 1: Diagnostics**

- 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: Audioneurotechnology and Theragnostics**

- 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 A2.11 “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; Lenarz, Thomas (Prof. Dr.), Medizinische Hochschule Hannover, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik

### **Task Group 3: Functional Characterization of the Individual**

- 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 A3.6 “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: Towards Better Hearing Devices**

Auf der Basis der verbesserten pathophysiologischen Kenntnisse werden im Forschungsfeld B adäquate Formen der auditorischen Signalverarbeitung im Hörsystem sowie adäquate Modelle entwickelt um so die Probleme der Informationsverarbeitung im hörgeschädigten System zu lösen.

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.

Durch Verwendung eines Master Hearing Aids lassen sich verbesserte prognostische Aussagen zu erwartetem Hörerfolg und die Entscheidung für invasive oder non-invasive Therapieverfahren (Cochlea-Implantat, implantierbare Hörgeräte oder konventionelle Hörgeräte) treffen.

- Research Area Leader: Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.); Deputy Leader: Ertmer, Wolfgang (Prof. Dr.)

### **Task Group 4: Algorithms for Hearing Instruments**

- 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 B4.6 "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 B4.11 “Porting MHA to ARM platform” Herzke, Tobias (Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.12 „CI user model release” Jürgens, Tim (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.13 „Monaural Pre-trained Speech Enhancement for Intelligibility Improvement” Gerkmann, Timo (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- Projekt B4.14 „Directional Hearing with Cochlear Implants”, Dietz, Mathias (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik
- B4.15 „The Vari-speed Hearing Aid: Providing Interactive Access to Enhanced Past Speech Signals through Local Time-Warping” Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Hohmann, Volker (Prof. Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik

#### **Task Group 5: Personalizing Hearing Devices**

- 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 B5.5 “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: Basic Research for Assistive Auditory Technology**

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.

Der Forschungsbereich C umfasst zusätzlich Projekte zur Erfassung und Nutzung der beim Hören induzierten Hirnaktivität zur Steuerung von Hörsystemen. Damit soll das sogenannte Auditory Loop geschlossen werden. Also die Interaktion zwischen afferenten und efferenten Informationen im Hörsystem. Erreicht wird dies durch die Ableitung des EEG mit non-invasiven und invasiven Verfahren und Extraktion der auditorischen Prozessinformation. Diese wird dann zukünftig zur Steuerung der Hörsysteme, z. B. Zuwendung zur Schallquelle oder zu einem Sprecher bei gleichzeitiger Unterdrückung von Störgeräuschen Verwendung finden. Durch diese auditorische Szenenanalyse lassen sich auch in komplexen Hörsituationen deutliche Verbesserungen des Sprachverständnisses erzielen.

- Research Area Leader: Doclo, Simon (Prof. Dr.); Deputy Leader: Büchner, Andreas (Prof. Dr.)

### **Task Group 6: Hearing Support for the Subclinical Population**

- 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 C6.10 "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
- Projekt C6.12 „self3 – self-fitting, self-adapting and self-learning in audio applications“ Kollmeier, Birger (Prof. Dr. Dr.), Ewert, Stephan (Dr.), Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Medizinische Physik und Akustik; Appell, Jens (Dr.), Oldenburg, Fraunhofer-Projektgruppe „Hör-, Sprach- und Audio-Technologie“

**Task Group 7: Brain Computer Interface for Hearing Devices**

- 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 vereint 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.

### **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.

---

## 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)

■ Keywords: Infektionsbiologie, Immunologie, Mikrobiologie, Virologie, Tiermodelle, Zellbiologie,

## Forschungsprofil

Den Empfehlungen der Strukturkommission der Wissenschaftlichen Kommission Niedersachsens folgend, wurde im September 2002 das hochschulübergreifende Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) als eine gemeinsame Einrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover sowie des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung, Braunschweig, gegründet. Derzeit sind drei Institute der Tierärztlichen Hochschule Hannover, 18 Abteilungen der MHH, zehn Abteilungen des HZI Braunschweig und vier Abteilungen des Zentrums für experimentelle und klinische Infektionsforschung (Twincore) mit insgesamt 75 Mitgliedern am ZIB beteiligt. Ziel des ZIB ist es, das an den Instituten vorhandene Forschungs- und Lehrpotential auf dem Gebiet der Infektionsbiologie über die Grenzen der beteiligten Institute und einzelnen Fachdisziplinen hinaus zur Geltung zu bringen, auszuschöpfen und die sich daraus ergebenden Synergismen systematisch auszubauen sowie die Forschung im Überlappungsbereich zwischen infektionsbiologischer Forschung und klinischer Forschung zu stärken. Damit verbunden ist die besondere Förderung und gezielte Ausbildung junger Wissenschaftler. Insbesondere zielt das ZIB durch Organisation und Durchführung des 2003 eingerichteten eigenständigen internationalen Promotionsstudiengangs "Infektionsbiologie" auf die strukturierte Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses ab. Durch die Einrichtung dieses PhD-Studiengangs wurde die Grundlage geschaffen, die an der MHH angesiedelten Graduierten- und Promotionsprogramme unter dem Dach der Hannover Biomedical Research School (HBRS) zu vereinigen. Gleichzeitig besteht eine enge Kollaboration mit der Helmholtz-Graduiertenschule für Infektionsforschung in Braunschweig, die sich mit Veranstaltungen und Lehrinhalten am Studiengang beteiligt. 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. 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.

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". Zeitgleich wurde der infektionsbiologisch ausgerichtete Sonderforschungsbereichs (SFB 900: "Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle") seitens der DFG gefördert, dessen Doktoranden vornehmlich im PhD-Programm "Infektionsbiologie" promovieren.

## Hannover Biomedical Research School (HBRS)

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

■ **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511 / 532-9844 • E-Mail: [kruse.susanne@mh-hannover.de](mailto:kruse.susanne@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/hbrs.html](http://www.mh-hannover.de/hbrs.html)

■ Keywords: Promotion, PhD, Master, Dr.med., strukturiert, Graduiertenschule, international

### 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 folgende internationale dreijährige PhD Programme: das MD/PhD Programm "Molekulare Medizin", die PhD Programme "Infektionsbiologie" und "Regenerative Wissenschaften", sowie seit Oktober 2013 die zwei PhD Programme "Hörforschung" und "Epidemiologie". Zusätzlich das internationale Graduiertenkolleg IRTG 1273 "Strategien von humanen Pathogenen bei der Etablierung akuter und chronischer Infektionen" sowie das Marie Curie Initial Training Network (ITN-TECAS) "Tissue Engineering for Cardiovascular Surgery". Die HBRS hat seit 2003 eine eigene Promotions- und Geschäftsordnung. Seit 2004 gibt es ein gemeinsames Curriculum der HBRS. Mit diesem Konzept verfolgt die MHH das für diese Einrichtung charakteristische interdisziplinäre Programm von Forschung und Lehre.

Die HBRS fördert aktiv zwei Exzellenzprogramme zur besonderen wissenschaftlichen Qualifikation herausragender Studierender der Medizin an der MHH bereits während ihres Studiums im Rahmen zweier qualifizierter Doktorandenprogramme: das klassische experimentelle StrucMed und das neue ab 2015 von der Else-Kröner Fresenius Stiftung geförderte KlinStrucMed. 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 2015 feierte das internationale MD/PhD "Molekulare Medizin" sein 15-jähriges Jubiläum, es wurde bereits im Jahr 2000 gegründet.

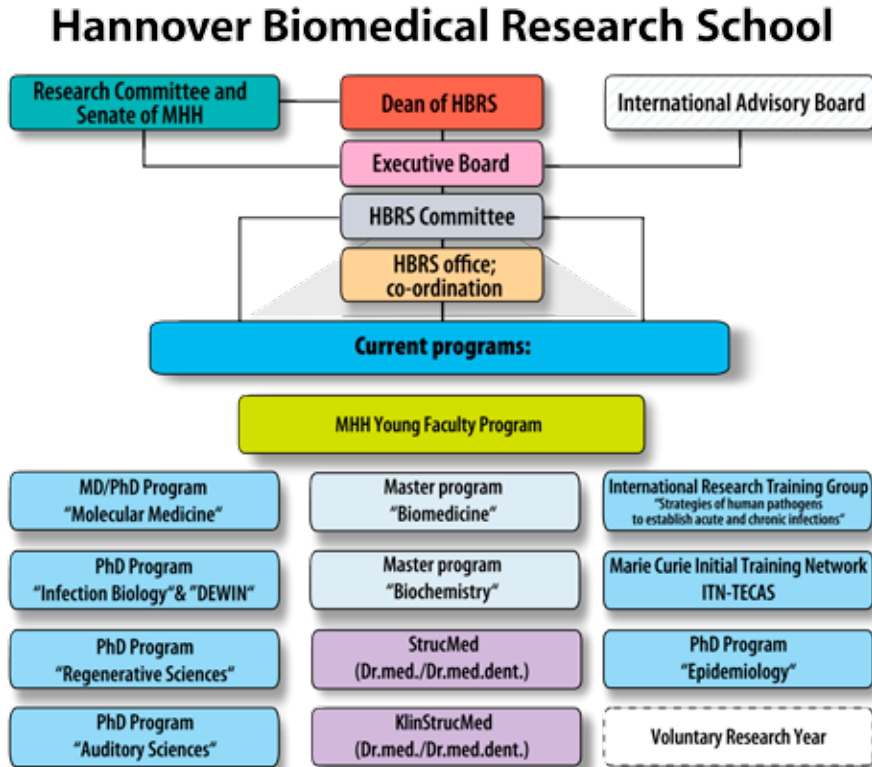
Im Jahr 2015 hat die HBRS zum fünften Mal erfolgreich die Lower Saxony International Summer Academy (LISA) in Immunology durchgeführt. Diese Summer Academy bietet internationalen Bachelor, Master und Medizinstudierenden einen bis zu 4 wöchigen Einblick in die immunologische Forschung der MHH und Partnerinstituten. Ziel ist es, möglichst

frühzeitig Studierende für die HBRS zu rekrutieren. LISA wird durch die HBRS und den DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst) finanziell unterstützt.

Im Jahr 2015 startete der fünfte Jahrgang des deutschlandweit einmaligen "Freiwilliges Wissenschaftliches Jahr" (FWJ) für Abiturienten/innen an der MHH, mit Unterstützung der HBRS sowie des Exzellenzclusters REBIRTH.

Seit 2015 ist die HBRS Mitglied im Universitätsverband zur Qualifizierung des wissenschaftlichen Nachwuchses in Deutschland (UniWiND).

Abb. 1:



## Internationales PhD-Programm „Molekulare Medizin“

- **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt
- **stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Thomas Thum
- **Koordination:** Dr. Susanne Kruse

Tel.: 0511/532-6011; 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)

■ Keywords: Promotion, PhD, strukturiertes Programm, Biomedizin, international, Molekulare Medizin

### Forschungsprofil

Das internationale MD/PhD Programm "Molekulare Medizin" an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) ist im Oktober 2000 mit Beginn des Wintersemesters 2000/2001 gestartet.

Dieses MD/PhD Programm bietet eine interdisziplinäre projektorientierte Ausbildung für Mediziner und Naturwissenschaftler, die die Qualifizierung eines PhD (alternativ Dr. rer. nat. für Naturwissenschaftler) erlangen können. Während der 3-jährigen Promotionszeit lernen die Studierenden das selbstständige wissenschaftliche Arbeiten, um später z.B. eine wissenschaftliche Karriere einzuschlagen. Das englischsprachige Programm richtet sich sowohl an Deutsche als auch an ausländische Studierende. Neben der Durchführung eines individuellen Forschungsprojektes, besuchen die Studierenden obligatorische Seminare und Tutorien, welche sich im ersten Jahr mit dem Grundlagenwissen und Methoden in der Biologie und Medizin, im zweiten Jahr mit mehr angewandten Aspekten (durch Vorstellung und Diskussion aktueller Forschungsprojekte an der MHH) befassen. Zusätzlich gibt es ein großes Angebot an projekt-orientierten und interdisziplinären Seminaren und Kursen, einschließlich Gastseminaren, wissenschaftlichen Kolloquien, Methodenkurse, und sog. "soft skill" Seminaren wie "Ethik", "Tierversuche", "Wissenschaftliches Schreiben", "Präsentationstechniken", "Projektmanagement", "Konfliktmanagement", "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 hochanspruchsvolles Curriculum auch für ausländische Bewerber und fördert umgekehrt die Auslandserfahrungen der Graduierten. Das Programm führt nach einer Regelstudienzeit von drei Jahren zur Erstellung der PhD Arbeit mit anschließender Abschlussprüfung.

Ziel dieses Promotionsprogramms ist es, eine engere interdisziplinäre Vernetzung von Medizin und Naturwissenschaft zu erreichen und hervorragenden Nachwuchs, auch mit internationaler Erfahrung, für die klinische Forschung heranzuziehen.

Im Dezember 2003 wurde das MD/PhD Programm als erstes PhD Programm Deutschlands nach europäischen Standards (vgl. Bologna Prozess) durch die Agentur ZEvA akkreditiert.

Seit Oktober 2003 ist das MD/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

### 1. 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.

### 2. 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.

### 3. Kongresse

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 - 2 Kongressen (nationale oder internationale) mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

### 4. Zwischenprüfung

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester. Diese Prüfung ist projektbezogen (Einordnung eines State-of-the-art Papers zur eigenen Arbeit).

### Aktueller Stand 2015

Das MD/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 67 Studierende im Programm [45 Frauen und 22 Männer; 40 Studierende aus dem Ausland und 27 Deutsche; 7 Mediziner (inklusive Veterinäre) und 60 Studierende der Naturwissenschaften]. Die Studierenden werden von den jeweiligen Abteilungen finanziert (siehe dort) oder durch Stipendien (HBRS, DAAD, Industrie etc.).

Im Oktober 2015 wurden die Einführungswochen zum 13. Mal für alle neuen Studierenden der HBRS organisiert (MD/PhD Programm "Molekulare Medizin", PhD Programm "Infektionsbiologie" und das PhD Programm "Regenerative Wissenschaften"), unterstützt durch den DAAD (STIBET, 1550,- Euro).

In Jahr 2015 erhielt das MD/PhD Programm "Molekulare Medizin" 408 Bewerbungen von Studierenden aus aller Welt (Erstpräferenz, 54 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 MD/PhD Programm "Molekulare Medizin" nimmt außerdem eine führende Rolle im Netzwerk der biomedizinischen PhD Programme in Deutschland ein.

Am 16. Januar 2015, 04./05. Juni 2015 und 06. November 2015 schlossen insgesamt 17 Studierende erfolgreich ihr Studium ab (öffentliche Verteidigung, international besetzte Gutachtergremien).

**Abschlüsse (PhD Arbeiten)**

**1.) Abschlussprüfung (PhD), 16. Januar 2015, Studenten\*:**

Jan Lohöfener (m, L, Deutschland): Structure-function relationship in innate immunity nucleic acid sensing by 2'-5'-oligoadenylate

synthetase 1 (Institut für Biophysikalische Chemie, Prof. Dr. Dietmar Manstein, Dr. Roman Fedorov)

**2.) Abschlussprüfung (PhD), 04./05. Juni 2015, Studenten\*:**

Anna Maria Baumann (w, L, Deutschland): Functional and biochemical characterization of enzymes involved in the transfer and modification of sialic acids (Institut für Zelluläre Chemie, PD Dr. Martina Mühlhoff)

Pneumologie, Prof. Dr. Sabina Janciauskiene)

Salma Pathan-Chhatbar (w, L, Indien): Isoform-dependent interactions in non-muscle actin-tropomyosin-myosin complexes (Institut für Biophysikalische Chemie, Prof. Dr. Dietmar Manstein)

Sagar Bhayana (m, L, Indien): The role of autophagy in senescence induction in the context of stress induced acute kidney injury (Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, PD Dr. Roland Schmitt)

Girish Rajendraprasad (m, L, Indien): Targeting mechanisms and regulation of Myosin-1 functions at the Membrane-cytoskeleton Interface (Institut für Biophysikalische Chemie, Prof. Dr. Georgios Tsiavaliaris)

Sebastian Brenning (m, L, Deutschland): Gene Transfer of cytidine deaminase (CDD) and multidrug resistance 1 gene (MDR1) for improved myeloprotection and in vivo selection in hematopoietic stem cell gene therapy (REBIRTH Prof. Dr. med. Thomas Moritz)

Lena Stachorski (w, L, Deutschland): Characterization of oncogenes on human chromosome 21 identified by shRNA-based viability screening—a GATA1-centered genetic Network (Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin, PD Dr. med. Jan-Henning Klusmann)

Carola Bunse (w, L, Deutschland): Effects of G-CSF Administration on phenotypic and functional properties of antiviral T cells: New aspects for adoptive immunotherapy (Institut für Transfusionsmedizin, Prof. Dr. Eiz-Vesper)

Nidhi Lyotsana (w, L, Indien): Genetic and nano-therapeutic interventions to understand and target myeloid leukemia (Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, PD Dr. med. Michael Heuser)

Eileen Frenzel (w, L, Deutschland): A novel role for alpha1-antitrypsin (A1AT) in the regulation of lipid metabolism (Klinik für

**3.) Abschlussprüfung (PhD), 06. November 2015, Studenten\*:**

Megha Abbey (w, L, Indien): Biochemical and functional characterization of SEPT7 (Institut für Physiologische Chemie, Prof. Dr. Matthias Gaestel)

Cristina-Ileana Ureche (w, L, Rumänien): Redirecting oncolytic adenovirus-specific T cells by a tumor-specific T cell receptor for therapy of solid Tumors (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, PD Dr. rer. nat. Florian Kühnel)

Roopsee Anand (w, L, Indien): Characterization of dynamics in complex with small molecule effectors and protein interaction partner (Institut für Biophysikalische Chemie, Prof. Dr. Manstein, Dr. Thomas Reubold)

Juliia Yuzefovych (w, L, Ukraine): Mutations in ANP32A and ANP32C: influence on function and potential implication in cancer (Institut für Transfusionsmedizin, Prof. Dr. Rainer Blasczyk)

Nikolas Hundt (m, L, Deutschland): Isoform-specific actomyosin interactions in non-muscle cells (Institut für Biophysikalische Chemie, Prof. Dr. Manstein)

Shihong Zhang (w, L, China): Hepatitis C Virus specific CD8+ T cells in seronegative individuals: implications for vaccination outcome and immunodominance (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, PD Dr. med. Markus Cornberg)

Anja Schumacher (w, L, Deutschland): Investigations on therapy of solid tumors by viroimmunotherapy and immune checkpoint inhibition (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, PD Dr. rer. nat. Florian Kühnel)

\* w=weiblich, m=männlich, M=Mediziner oder Dr. med. für deutsche Studenten, Vet= Tiermediziner, L=Lebenswissenschaften



**Forschungsprojekte Jahrgang 2011**

**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

**Transcriptional control of MN1 target genes**

■ Projektleiter: Cruz, Michelle Maria Auraujo (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Prof. Dr.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

**Contribution of autophagy to antigen presentation and autoimmunity**

■ Projektleiter: Willenberg (geb. Schwarz), Steffi (w, L, Deutschland); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie u. Rheumatologie

**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.), Viszeralchirurgie

**Post-transcriptional regulation of Trim5alpha expression and usage of Trim proteins to prevent HIV infection**

■ Projektleiter: Elsner, Carina (w, L, Deutschland); Betreuer: Bohne, Jens (Dr. rer. nat)/Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie

**Functional relevance of single miRs in cardiac disease**

■ Projektleiter: Foinquinos, Ariana (w, L, Venezuela); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr.), 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.), Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

**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.), Zahnärztliche Prothetik

**High throughput functional characterization of miRNAs in cytogenetically defined AML subgroups**

■ Projektleiter: Jammal, Razan (w, L, Libanon); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning (PD Dr.), Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin

**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.), 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

**Modulating mucosal cellular immunity for protection against infectious agents**

■ Projektleiter: Shah, Harshit (m, L, Indien); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie u. Rheumatologie

**The role of the endothelial Tie2 receptor in experimental sepsis**

■ Projektleiter: Thamm, Kristina (w, L, Deutschland); Betreuer: David, Sascha (PD Dr.), Nephrologie

**The role of miRNAs in the differentiation of anti-leukemic T-cells**

■ Projektleiter: Verma, Kriti; Betreuer: Hambach, Lothar (PD Dr.), Hämatologie u. 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.)/Shah, Amar (PhD, REBIRTH)

**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. 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), 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.), Institut für Transfusionsmedizin

**Identification of predictive factors for an anti PI3K therapy of hepatocellular carcinoma**

■ Projektleiter: Lobschat, Katharina (w, l, Deutschland); Betreuer: Vogel, Arndt (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**MicroRNAs in hepatocellular carcinoma**

■ Projektleiter: Komoll, Ronja-Melinda (w, L, Deutschland); Betreuer: Ott, Michael (Prof. Dr.)/Balakrishnan, Asha (Dr.), Klinik für 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.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

**Does the latent replication of gammaherpesviral genomes occur in a particular chromatin environment?**

■ Projektleiter: Lotke, Rishikesh (m, L, Indien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), 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.)/ Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

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

■ Projektleiter: Zumbärgel (geb. Pille), Franziska (w, L, Deutschland); Betreuer: Eschenburg, Susanne (Dr. rer. nat./Reubold, Thomas (Dr. rer. nat), Biophysikalische Chemie

**Translation of anti-fibrotic microRNA strategies into a mouse model of fibrosis-associated chronic renal allograft dysfunction**

■ Projektleiter: Schauerte, Celina (w, L, Deutschland); Betreuer: Lorenzen, Johan (Dr.)/Thum, Thomas (Prof. Dr.), 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.), 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.), 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., PhD)/Werwitzke, Sonja (Dr., PhD), Hämatologie und Onkologie

**Forschungsprojekte Jahrgang 2014**

**Unravelling C-mannosylation in Apicomplexan parasites**

■ Projektleiter: Albuquerque, Andreia (w, L, Portugal); Betreuer: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.)/Routier, Françoise (Prof. Dr.), Zelluläre Chemie

**Tryptophan metabolism in podocytes and parietal epithelial cells: does the kynurenine pathway play a role in metabolic focal segmental glomerulosclerosis?**

■ Projektleiter: Bolanos-Palmieri, Patricia (w, L, Costa Rica); Betreuer: Schiffer, Mario (Prof. Dr.), Nephrologie

**Influence of oncogene expression level on cell fate decisions**

■ Projektleiter: Brand, Daniel (m, L, Deutschland); Betreuer: Morgan, Michael (PD Dr.), Experimentelle 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

**Gene therapy of hereditary metabolic liver diseases by targeted Genome editing**

■ Projektleiter: Krooss, Simon (m, L, Deutschland); Betreuer: Bohne, Jens (Dr.), Virologie/Ott, Michael (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**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.), Pädiatrische Hämatologie

**Comparative analysis of T cell receptor (TCR) and chimeric antigen receptor (AR) engineering on T cell exhaustion after adoptive immunotherapy**

■ Projektleiter: Maluski, Marcel (m, L, Deutschland); Betreuer: Sauer, Martin (Prof. Dr.), Pädiatrische Hämatologie

**Analysis of Tbx18 protein interaction**

■ Projektleiter: Rivera Reyes, Reginaldo (m, L, Mexiko); Betreuer: Kispert, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Molekularbiologie

**Impact of cellular senescence associated TEC-SASP on regeneration in acute and chronic kidney disease**

■ Projektleiter: Sen, Payel (w, M, Indien); Betreuer: Schmitt, Roland (Prof. Dr.), Nephrologie

**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.), Helmholtz Centre for Infection Research Braunschweig

**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, Theresia (Prof. Dr.), Molek.-/Zellphysiologie

**Forschungsprojekte Jahrgang 2015**

**Generation of chimeric antigen receptors (CARs) of the monoclonal antibody MARB8 with unique T-cell-like properties to control Epstein-Barr virus-associated tumors**

■ Projektleiter: Bak, Szilvia (w, L, Ungarn); Betreuer: Eiz-Vesper, Britta (Prof. Dr.), Transfusionsmedizin

**THOC5, a member of mRNA export complex: Tool for identification of multiple fine tuners that are potential target molecules for cancer therapy**

■ Projektleiter: Erlangga, Zulrahman (m, M, Indonesien); Betreuer: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.), Physiologische Chemie

**Deciphering the deregulated, complex transcription network in Down Syndrome myeloid leukemia**

■ Projektleiter: Gialesaki, Sofia (w, L, Griechenland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning (PD Dr.)/Heckl, Dirk (Dr.), Pädiatrische Hämatologie

**Impact of actin isoforms on nonsarcomeric myosin mechanochemical transduction pathways and cellular localization**

■ Projektleiter: Giese, Sven (m, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie

**Functional analysis of cervical cancer susceptibility gene variants**

■ Projektleiter: Grottko, Astrid (w, L, Deutschland); Betreuer: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.), Gynäkologie

**Interaction of macrophages and endothelial cells during atherosclerosis**

■ Projektleiter: Helmke, Alexandra (w, L, Deutschland); Betreuer: Von Vietinghoff, Sibylle (PD Dr.), Nephrologie

**Investigations on the molecular origin of inflammatory diarrhea in mouse models for Inflammatory Bowel Diseases (IBD)**

■ Projektleiter: Kini, Achana (w, L, Indien); Betreuer: Seidler, Ursula (Prof. Dr.), Gastroenterologie, Hämatologie und Endokrinologie

**Natural immune regulation in transplantation**

■ Projektleiter: Langer Jacobus, Thais (w, L, Brasilien); Betreuer: Jacobs, Roland (Prof. Dr.), Immunologie/Rheumatologie

**Delivery of RNA therapeutics to hematopoietic cells**

■ Projektleiter: Mandhania, Madhvi (w, L, Indien); Betreuer: Heuser, Michael (Prof. Dr.), Hämatologie/Onkologie

**Functional hierarchy of genetic aberrations in Acute Myeloid Leukemia**

■ Projektleiter: Mintzas, Konstantinos-Michail (m, L, Griechenland); Betreuer: Heuser, Michael (Prof. Dr.), Hämatologie/Onkologie

**Functional analysis of molecular dependencies in the development of pancreatic neoplasias using GEMM-ESC-Technology**

■ Projektleiter: Mishra, Amrendra (m, L, Indien); Betreuer: Kühnel, Florian (PD Dr.), Saborowski, Michael (Dr.), Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie

**Immune regulatory effects of C5a on IgG-mediated autoimmune hemolysis**

■ Projektleiter: Mohan, Nitya (w, L, Indien); Betreuer: Gessner, Johannes (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie/Rheumatologie

**CRISPRi/a-Screening to identify functional lncRNAs in acute myeloid leukemia**

■ Projektleiter: Ng, Michelle (w, L, Kanada); Betreuer: Heckl, Dirk (Prof. Dr./Klusmann, Jan-Henning (PD Dr.), Pädiatrische Hämatologie

**Development of inhibitors of the UDP-Glucose/UDP-Galactose biosynthesis in Trypanosomatids**

■ Projektleiter: Prakash, Ohm (m, L, Indien); Betreuer: Routier, Françoise/Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Zelluläre Chemie

**Molecular analysis of TheFERM-myosins and their roles in transport, cellular architecture, and motile processes**

■ Projektleiter: Ramachandran, Dhanya (w, L, Indien); Betreuer: Tsiavalariis, Georgios (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie

**Tropomyosin-reglated actomyosin-based contractility in nonmuscle cells**

■ Projektleiter: Reindl, Theresa (w, L, Deutschland); Betreuer: Manstein, Dietmar (Prof. Dr.), Biophysikalische Therapie

**Long noncoding RNAs in cardiovascular disease**

■ Projektleiter: Santer, Laura (w, L, Deutschland); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. Dr.), IFB-x

**Deciphering the oncogenic network of PRC2-loss guided leukemogenesis utilizing CRISPR-Cas genome editing**

■ Projektleiter: Schneider, Dorit (w, L, Deutschland); Betreuer: Heckl, Dirk (Prof. Dr.)/Klusmann, Jan-Henning (PD Dr.), Pädiatrische Hämatologie

**Identification of novel mutations in Common Variable Immunodeficiency Syndrome (CVID)**

■ Projektleiter: Schröder, Claudia (w, L, Deutschland); Betreuer: Schmidt, Reinhold (Prof. Dr. med.), Immunologie/Rheumatologie

## 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](mailto:zib@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/zib.html](http://www.mh-hannover.de/zib.html)

■ Keywords: Infektionsbiologie, Immunologie, Mikrobiologie, Virologie, Zellbiologie, Tiermodelle

### Forschungsprofil

PhD-Studiengang "Infektionsbiologie - Infection Biology" und "Dynamik der Erreger-Wirt-Interaktionen - DEWIN"  
Koordination: Dr. Sabine Johann und Simone Zimmer

Mit Beginn des Wintersemesters 2003 wurde am Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) der internationale Promotionsstudiengang Infektionsbiologie eingerichtet. Dieser wurde durch die Bereitstellung von 15 Georg-Christoph-Lichtenberg-Stipendien und der Finanzierung von Koordinationsstellen durch das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur maßgeblich gefördert. Das dreijährige Promotionsprogramm leistet einen wesentlichen Beitrag zur Ausbildung von Studierenden und wissenschaftlichem Nachwuchs auf dem Gebiet der Infektionsbiologie und trägt somit zur weiteren Stärkung der Region Hannover-Braunschweig im Bereich der Infektionsforschung bei. Aufgrund seines strukturierten Charakters wird es zudem die Qualifikationsphase des wissenschaftlichen Nachwuchses deutlich verkürzen. Der Studiengang zielt darauf ab, die vielschichtigen Interaktionen von Wirt und Erreger im Wesentlichen mit Hilfe immunologischer, zellbiologischer und molekularbiologischer Methoden zu untersuchen. Die Breite der methodischen und inhaltlichen Aspekte spiegelt sich auch an den beteiligten Institutionen wieder, die an den universitären Einrichtungen Hannovers, am Zentrum für experimentelle und klinische Infektionsforschung (Twincore) und am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig angesiedelt sind.

Zum Wintersemester 2004 wurde der Studiengang Infektionsbiologie in Kooperation mit dem HZI weiter ausgebaut. Die EU unterstützte zwölf Doktoranden am HZI durch das EU-Eliteförderungsprogramm „Midtrain“ aus den Mitteln des wissenschaftlichen Ausbildungsprogramms „Marie Curie Actions“. Ab dem Wintersemester 2005 wurde der Studiengang durch 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**

### **1. 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.

### **2. 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.

### **3. Kongresse**

Während der Dauer des Programms nehmen die Studenten an 1 - 2 nationalen oder internationalen Kongressen mit Themen zu ihrem Arbeitsgebiet teil.

### **4. 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.

### **5. Zwischenprüfung**

Eine Zwischenprüfung erfolgt nach dem 3. Semester.

Für den Jahrgang 2015 hatten sich 301 Kandidaten aus 29 Ländern beworben. Nach dem dreistufigen Auswahlprozess nahmen im Oktober 2015 15 Doktoranden aus 11 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 16 Laborkurse von Mitgliedern des Zentrums für Infektionsbiologie für die Doktoranden angeboten.

Zurzeit sind 64 Studierende im Promotionsprogramm eingeschrieben, von denen 54 % Frauen sind. 40 % der Promovenden stammen aus Deutschland und 60 % 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 2013 fand am 19. März 2015 mit einer Durchschnittsnote von 1,05 statt. Am 23. Januar 2015 verteidigten sieben Doktoranden, am 10. Juli 2015 zehn Doktoranden erfolgreich ihre Dissertation. Der mit 1.000 € dotierte PhD Preis, unterstützt durch die Firma BioLegend, wurde an Dr. Silvia Gramolelli, ein weiterer PhD-Preis, unterstützt durch die Firma Nikon, wurde an Dr. Inga Sandrock verliehen. Der ZIB-Vorstand ehrte weiterhin Dr. Paula Perin mit dem vom SFB 900 gestifteten PhD-Preis.

### Promotionen, 23. Januar 2015

Bialy, Dagmara (w, L, Polen): The Role of Importin  $\alpha 5$  in Herpes Simplex Virus type 1 Infection; Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Mohr, Juliane (w, L, Deutschland): Characterizing the metabolism of *Campylobacter* and its influence on host interaction; Hofreuter, Dirk (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

Richter, Ulrike (w, L, Deutschland): Functional Analysis of a Characteristic Structural Feature in Gamma-Herpesviral Origin Binding Proteins using MHV68 Orf73 as a model; Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Schniederjans, Monika (w, L, Deutschland): Genetic determinants

of antibiotic resistance and pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*; Häußler, Susanne (Prof. Dr.), Molekulare Bakteriologie, HZI

Taranta, Andrzej (m, L, Polen): The role of intrahepatic hepadnaviral nucleic acids in Hepatitis B virus infection in humans; Wursthorn, Karsten (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Van, Nguyen Dinh (m, L, Vietnam): Impact of inflammatory non-interferon mediators on the HCV replication cycle; von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

Visic, Julia (w, L, Deutschland): IRAK-1 is a mediator of LPS-induced pulmonary Inflammation; Hansen, Gesine (Prof. Dr.), Pädiatrische Pneumologie, MHH

### Promotion, 10. Juli 2015

Gramolelli, Silvia (w, L, Italien): Contribution of Kaposi Sarcoma Herpesvirus (KSHV) K15 protein to the pathogenesis of Kaposi sarcoma (KS); Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Ivanova, Lyudmila (w, L, Bulgarien): The role of Tryptophan Motifs in the Inner Tegument Protein pUL36 of Herpes Simplex Virus type 1; Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

Kocijančić, Dino (m, L, Dänemark): Therapy of Solid Tumors using Recombinant Probiotic *Escherichia coli*; Weiß, Siegfried (Dr.), Molekulare Immunologie, HZI

Jennifer Dora Odoro (w, L, Deutschland): Murine cytomegalovirus induced T cell responses in the context of mucosal infection and as recombinant vectors; Cicin-Sain, Luka (Prof. Dr. Dr.), Immunologie und Chronische Infektionen, HZI

Solomon Owusu Sekyere (m, L, Ghana): The role of co-regulatory receptors in the regulation of virus-specific CD8 T cells in patients with chronic hepatitis C; Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

Paula Perin (w, L, Brasilien): Characterization of ion channel inhibitors as antivirals against hepatitis C virus; Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

Nanthapon Ruangkiattikul (w, L, Thailand): Role of Interferon- $\beta$  in Host Defense against *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis; Valentin-Weigand, Peter (Prof. Dr.), Mikrobiologie, TiHo

Inga Sandrock (w, L, Deutschland): A new mouse model to investigate  $\gamma \delta$  T cell development and function; Prinz, Immo (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

Danim Shin (w, L, Deutschland): Temporal and Spatial Variability of Antiviral Signaling; Hauser, Hansjörg (Dr.), Genregulation und Differenzierung, HZI

Nadine Thiel (w, L, Deutschland): A mouse Cytomegalovirus gene that interferes with the expression of the protein tyrosine phosphatase CD45; Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

\* m: Männlich, w: Weiblich, L: Lebenswissenschaftlicher Abschluss; M: Humanmedizin, Vet: Tiermedizin

### Forschungsprojekte Jahrgang 2011

#### Impact of virus infections on long-term hematopoietic stem cells

■ Projektleiter: Hirche, Christoph (m, Vet, Deutschland); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

#### Plasmacytoid cells: Homing and positioning in lymph nodes and their T cell priming properties

■ Projektleiter: Kohli, Karan (m, L, Indien); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

#### Importance of TLR7 signalling in lymph-borne VSV replication and onset of CNS Invasion

■ Projektleiter: Solmaz, Gülhas (w, L, Türkei); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore



**Cell death and autophagy induction following modified vaccinia virus Ankara (MVA) infection gives rise to efficient CTL priming**

■ Projektleiter: Tappe, Kim Annchen (w, L, Deutschland); Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik Immunologie und Rheumatologie, MHH

**Generation and function of CCR7-expressing regulatory macrophages**

■ Projektleiter: Yu, Kai (w, L, China); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**In vivo Interaction of Salmonella with Intestinal Epithelium Using a Novel Neonatal Mice Model**

■ Projektleiter: Zhang, Kaiyi (w, L, China); Betreuer: Hornef, Mathias (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH / Aachen

**Human Cytomegalovirus-mediated immunoregulation: the viral protein UL11 modulates T cell functions**

■ Projektleiter: Zischke, Jasmin (w, L, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Forschungsprojekte Jahrgang 2012**

**Tight junction components as cell entry factors for epitheliotropic viruses**

■ Projektleiter: Atenchong, Nkacheh (m, L, Deutschland); Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

**Immune mechanisms controlling latent MCMV infections in mice**

■ Projektleiter: Bischoff, Yvonne (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Regulation of the expression of the T and NK cell inhibitory receptor TIGIT**

■ Projektleiter: Georgiev, Hristo (m, L, Bulgarien); Betreuer: Bernhardt, Günter (Dr.), Immunologie, MHH

**Role of CD103-expressing T cells and dendritic cells for immune regulation during bacterial infection**

■ Projektleiter: Ghorbani, Peyman (m, L, Kanada); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore

**A role for paradoxically activated MEK/ERK signalling pathways and persistent known and novel viruses in non-melanoma skin cancer of patients treated with BRAF inhibitors**

■ Projektleiter: Hage, Elias (m, L, Libanon); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Cytosolic host restriction factors recognizing incoming HSV1**

■ Projektleiter: Hinz, Angelika (w, L, Deutschland); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Glycosylation pathways in protozoan parasites**

■ Projektleiter: Hoppe, Carolin (w, L, 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, Bioinformatik, Spanien); Betreuer: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr.), Klinik Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, MHH

**Functional implications of host genetic factors affecting control of hepatitis C virus infection**

■ Projektleiter: Nooruzzaman, Mohammed (m, L, Dr., Bangladesch); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

**Identification of microenvironmental factors and molecular signals modulating the tolerogenic properties of stromal cells in gut-draining lymph nodes**

■ Projektleiter: Petzoldt, Jörn (m, L, Deutschland); Betreuer: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), Experimentelle Immunologie, HZI, Braunschweig

**Antigen-specific activation, effector functions, and spatio-temporal distribution of  $\gamma\delta$  T cells in the course of microbial infections**

■ Projektleiter: Reinhardt, Annika (w, L, Deutschland); Betreuer: Prinz, Immo (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Tubulin modifications and their cellular functions during infections**

■ Projektleiter: Schmidt, Mario (m, L, Deutschland); Betreuer: Jänsch, Lothar (Prof. Dr.), Zelluläre Proteomforschung, HZI, Braunschweig

**Functional plasticity of intestinal macrophages in steady state and infection**

■ Projektleiter: Schridde, Anika (w, L, Deutschland); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH / Aachen

**Immunological effects of the antimicrobial peptide RNase7**

■ Projektleiter: Wagenknecht, Sylvia (w, L, Deutschland); Betreuer: Werfel, Thomas (Prof. Dr.), Klinik Dermatologie, Allergologie und Venerologie, MHH

**Role of neutrophils and eosinophils in adaptive immune responses**

■ Projektleiter: Werth, Kathrin (w, Vet, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**The changing composition of KSHV LANA containing nuclear speckles in different phases of the cell cycle**

■ Projektleiter: Zhang, Guigen (m, L, China); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Forschungsprojekte Jahrgang 2013**

**Cellular regulators of Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV)-K15 induced angiogenesis**

■ Projektleiter: Alamirew, Bizunesh Abere (w, L, Äthiopien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Proteomic analysis of lipoprotein-dependent changes in the Hepatitis C virus receptor complex**

■ Projektleiter: Brüning, Janina (w, L, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

**Cdcs1-determined colitis susceptibility: immunological and microbial factors**

■ Projektleiter: Brüschen, Inga (w, Vet, Deutschland); Betreuer: Bleich, André (Prof. PhD), Versuchstierkunde, MHH

**Identification of host cell requirements and antiviral targets for hepatitis D virus infection**

■ Projektleiter: Buchmann, Bettina (w, L, Deutschland); Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

**To investigate the anti-viral function of MyD88 dependent signalling in dendritic cell and macrophages during MCMV infection**

■ Projektleiter: Françoze, Marcela (w, L, Brasilien); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore

**A novel role for a viral interferon regulatory factor during the establishment of latency**

■ Projektleiter: Koch, Sandra (w, L, Deutschland); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Effector functions and antigen-specificity of tissue-resident  $\gamma\delta$  T cells in the course of fungal infections**

■ Projektleiter: Lino, Ciro (m, L, Brasilien); Betreuer: Prinz, Immo (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Homing via afferent lymphatics**

■ Projektleiter: Nogueira, Sara (w, Vet, Portugal); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Homing of immune cells via afferent lymphatics**

■ Projektleiter: Poetzsch, Jenny (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**T cell response and inflammation upon controlled antigen presentation in lung**

■ Projektleiter: Riehn, Mathias (m, L, Deutschland); Betreuer: Wirth, Dagmar (Prof. Dr.), Modellsysteme für Infektion und Immunität, HZI, Braunschweig

**Context-dependent modulation of monocyte differentiation and function in the gut**

■ Projektleiter: Tarekgn, Girmay Desalegn (m, L, Äthiopien); Betreuer: Pabst, Oliver (Prof. Dr.), Immunologie, MHH / Aachen

**A humanized mouse model of stem cell transplantation to evaluate B cell development and humoral responses against cytomegalovirus**

■ Projektleiter: Volk, Valery (m, L, Weißrussland); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr.), Klinik Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, MHH

**Characterization of viral and host factors controlling trans-species transmission of hepaciviruses**

■ Projektleiter: Walter, Stephanie (w, L, Deutschland); Betreuer: Steinmann, Eike (PD. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

**Forschungsprojekte Jahrgang 2014**

**Dynamics of IFN-virus interplay**

■ Projektleiter: Bhushal, Sudeep (m, L, Nepal); Betreuer: Hauser, Hansjörg (Dr.), Genregulation und Differenzierung, HZI, Braunschweig

**Impact of host variation in the SCARB1 gene on the development and maintenance of chronic hepatitis C**

■ Projektleiter: Costa, Rui (m, L, Portugal); Betreuer: Ciesek, Sandra (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

**The dynamics of the methylome of Helicobacter pylori during human infection**

■ Projektleiter: Estibariz, Iratxe (w, L, Spanien); Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

**Cell-type specific cytosolic host factors interacting with HSV1 capsids**

■ Projektleiter: Hickford-Martinez, Ana (w, L, Spanien); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Pathways of Intracellular Lipoprotein Recruitment During Hepatitis C Virus Assembly and Maturation**

■ Projektleiter: Joecks, Sebastian (m, L, Deutschland); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

**Role of tegument proteins on acute and chronic mouse cytomegalovirus infection**

■ Projektleiter: Kutle, Ivana (w, L, Kroatien); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Strategies for identification and characterization of antivirals against cytomegalovirus**

■ Projektleiter: Nahrevanian, Shahab (m, L, Iran); Betreuer: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Role of memory T cells in adaptive immune Responses**

■ Projektleiter: Nikolova, Ginka (w, L, Bulgarien); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Metabolic influences that regulate CD4 T cell function**

■ Projektleiter: Raud, Brenda (w, L, Argentinien); Betreuer: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Infektionsimmunologie, Twincore

**A genetic approach to identifying host factors involved in herpesviral reactivation in humans**

■ Projektleiter: Samarina, Naira (w, L, 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, L, Deutschland); Betreuer: Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

**Molecular characterization of small chemical compounds blocking HSV1 replication**

■ Projektleiter: Villalvazo Guerrero, Julio César (m, L, Mexiko); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Modulation of the immune and nervous system mediated by human alphaherpesviruses**

■ Projektleiter: Zhu, Shuyong (m, L, China); Betreuer: Viejo-Borbolla, Abel (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Forschungsprojekte Jahrgang 2015**

**Effect of anti-viral therapy and liver transplantation on T and NK cells during chronic hepatitis C**

■ Projektleiter: Aregay, Amare Gebrehiwot (m, L, Äthiopien); Betreuer: Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

**Next generation sequencing of human cytomegalovirus (HCMV) populations directly from clinical specimens of immunocompromised Hosts**

■ Projektleiter: Dhingra, Akshay (m, L, Indien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Role of CCRL1 in controlling intestinal immunity**

■ Projektleiter: Eckert, Nadine (w, L, Deutschland); Betreuer: Förster, Reinhold (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Impact of Type I Interferons on Maintaining HIV-1 Latency**

■ Projektleiter: Franz, Sergej (m, L, Deutschland); Betreuer: Goffinet, Christine (Prof. Dr.), Experimentelle Virologie, Twincore

**Virus control and pathology in herpes simplex encephalitis**

■ Projektleiter: Ghità, Luca (m, L, Italien); Betreuer: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.), Experimentelle Infektionsforschung, Twincore

**How  $\gamma\delta$  T cells regulate immune responses and immune tolerance**

■ Projektleiter: Martins, Joana (w, L, Portugal); Betreuer: Prinz, Immo (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Cdcs1-determined colitis susceptibility: microbial factors**

■ Projektleiter: Meier, Sascha Pascal (m, L, Deutschland); Betreuer: Bleich, André (Prof. Dr.), Versuchstierkunde, MHH

**Molecular characterization of the capsid vertex specific component of herpesviruses**

■ Projektleiter: Naniima, Peter (m, L, Uganda); Betreuer: Krey, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Developing Inhibitors of the Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus LANA Protein**

■ Projektleiter: Nivia Torres, David Andres (m, L, Kolumbien); Betreuer: Schulz, Thomas (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Characterization of functional domains in the large tegument protein pUL36 of Herpes-Simplex Virus Type 1**

■ Projektleiter: Otoo, Dorcas (w, L, Ghana); Betreuer: Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Virologie, MHH

**Co-evolution of the intestinal and airways microbial metagenomes in people with cystic fibrosis**

■ Projektleiter: Pienkowska, Katarzyna (w, L, Polen); Betreuer: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr.), Klinik Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, MHH

**Susceptibility of toll like receptor-11 deficient mice to Salmonella infections**

■ Projektleiter: Sharma, Samriti (w, L, Indien); Betreuer: Graßl, Guntram (Prof. Dr.), Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, MHH

**Role of hepatitis E virus (HEV) infection in the induction of autoimmune hepatitis (AIH)**

■ Projektleiter: Soon, Chai Fen (w, L, Malaysia); Betreuer: Wedemeyer, Hans-Heinrich (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH

**Sentinels of the Oral Epithelium - Elucidating the Development and Function of Oral  $\gamma\delta$  T Cells and their Interplay with Langerhans Cells**

■ Projektleiter: Wilharm, Anneke (w, L, Deutschland); Betreuer: Prinz, Immo (Prof. Dr.), Immunologie, MHH

**Definition of a minimal set of cell surface molecules required for filovirus cell entry**

■ Projektleiter: Zapatero Belinchon, Francisco Jose (m, L, Spanien); Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Molekularbiologie, MHH

## Internationales PhD-Programm „Regenerative Sciences“

- **Sprecher:** Prof. Dr. Ulrich Martin
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Renata Stripecke
- **Koordination:** Dr. Daniela Pelz/Steffi Gomm

Tel.: 0511/532-8820 • E-Mail: martin.ulrich@mh-hannover.de • [www.rebirth-hannover.de/phd-program.html](http://www.rebirth-hannover.de/phd-program.html)

■ Keywords: REBIRTH, HBRS

### 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

2015 wurden 265 Bewerbungen aus 52 verschiedenen Ländern über das online Bewerbungssystem der HBRS eingereicht. In einem zweistufigen Auswahlverfahren wurden 16 Bewerber ausgewählt, die im Oktober mit dem Programm begonnen haben. Im Dezember 2015 waren 69 Studenten im Programm eingeschrieben. 23 Studenten sind männlich, 46 Studenten sind weiblich; 34 von ihnen kommen aus Deutschland, 35 aus dem Ausland, wobei 21 verschiedene Nationen vertreten sind. Unterrichtssprache ist Englisch. Die Doktoranden forschen derzeit in Laboren der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität Hannover, des Laser Zentrums Hannover e.V., des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin, des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung und des Instituts für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI).

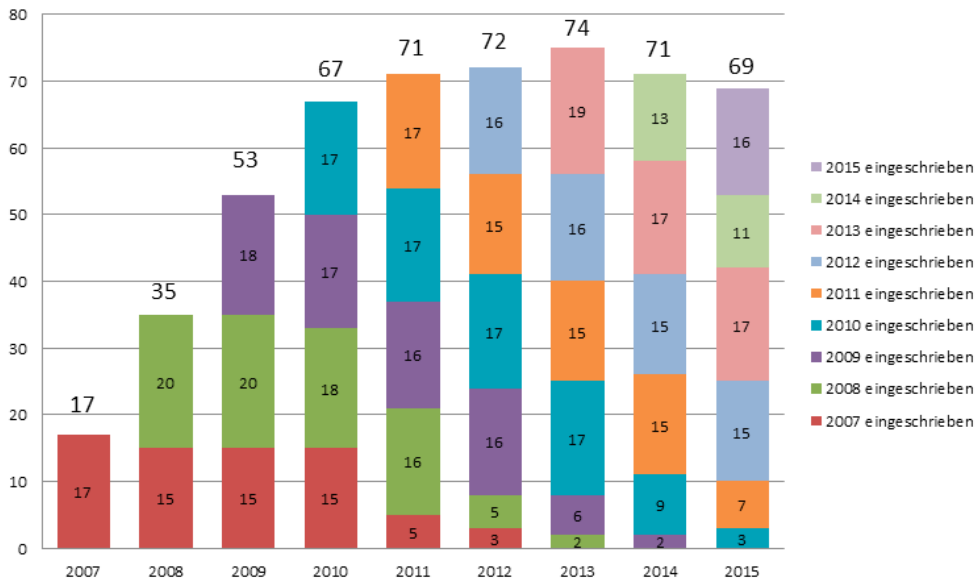


Abb. 1: Zahl der eingeschriebenen Studenten im jeweiligen Jahr (Stand: Dezember 2015)

Im März legten 18 Studenten des Jahrgangs 2013 erfolgreich die Zwischenprüfung ab. Prof. Ulrich Martin (Vorsitzender des PhD Programms) überreichte die Urkunden während des jahrgangsübergreifenden Retreats am 14. und 15. April, das TWINCORE - Zentrum für Experimentelle und Klinische Forschung - stattfand. Dort stellten die Studenten der Jahrgänge 2012 und 2013 den bisherigen Stand ihres Projektes in einem 10-minütigen Vortrag vor; die Studenten des Jahrgangs 2014 präsentierten ihre Projekte anhand von Postern. Die Preise für die besten Vorträge gingen an Janika Viereck (Institute Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH) und Adele Mucci (Institut für Experimentelle Hämatologie, MHH); die Preise für die besten Poster an Caroline Halloin (LEBAO, MHH) und Tom Wahlicht (Modellsysteme für Infektion und Immunität, HZI).

### Promotionen

Am 16. Januar 2015 schlossen elf Doktoranden das PhD Programm erfolgreich mit der Promotion ab. Am 19. Juni folgten fünf 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 2015 wurden vier Mal mit summa cum laude und zwölf Mal mit magna 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. Jeder Student des PhD Programms kann während seiner Promotionszeit auf Antrag bis zu 500,- EUR als Unterstützung für Konferenzbesuche vom PhD Programm erhalten.

## 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 16. Januar 2015

Ackermann, Mania (w, L, Deutschland): Improved Lentiviral Transgene Expression in Pluripotent Stem Cells Utilizing Ubiquitous Chromatin Opening Elements (UCOEs); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

Ahrens, Hellen (w, V, Deutschland): Experimental Approaches towards Overcoming the Acute Vascular Rejection Associated with Pig-to-Primate Xenotransplantation; Betreuer: Niemann, Heiner (Prof. Dr. med. vet.), Institut für Nutztiergenetik, Mariensee (FLI)

Badrinath, Soumya (w, L, Indien): The Molecular and Functional Basis for Peptide Selection and Presentation by Distinct HLA Class I Allotypes; Betreuer: Bade-Döding, Christina (Dr. rer. nat.) / Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), beide Institut für Transfusionsmedizin

Gryshkov, Oleksandr (m, N, Ukraine): High Voltage Encapsulation of Multipotent Stromal Cells in Alginate; Betreuerin: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing., LUH), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

Ha, Teng-Cheong (m, L, Malaysia): Discovery of Genes Enhancing the Competitive Fitness of Hematopoietic Cells; Betreuer: Baum, Christopher Henrik (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie und Präsident der MHH

Kempf, Henning (m, L, Deutschland): Improving Cardiomyogenic Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells by Small Molecules; Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

Klimiankou, Maksim (m, L, Weißrussland): Novel Defects in G-CSFR and Its Downstream Signalling in CN Patients; Betreuerin:



Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Abteilung Innere Medizin II, Universitätsklinikum Tübingen

Regelin, Malte (m, L, Deutschland): miRNA / Transcription Factor Networks in Hematopoiesis; Betreuer: Krueger, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie

Samareh Abolhasani, Bardia (m, L, Iran): NAMPT-Dependent Cytokine-Triggered Mechanisms of Myelopoiesis; Betreuerin: Skokowa, Julia (Prof. Dr. med., PhD), Abteilung Innere Medizin II, Universitätsklinikum Tübingen

Schieck, Maximilian (m, L, Deutschland): Genetic Determinants of Symptom Severity and Symptom Variability in the Course of Childhood Asthma; Betreuer: Kabesch, Michael (Prof. Dr. med.), Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum Regensburg

Wang, Shangping (w, l, China): Characterization of Diffusion Processes for Preservation of Biological Heart Valve Scaffolds; Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

### Abschlussprüfungen 19. Juni 2015

Al-Zu'bi, Jamal (m, L, Jordanien): Functional Correction of X-SCID by Targeted Gene Editing in Pluripotent Stem Cells; Betreuer: Cathomen, Toni (Prof. Dr. phil.), Zentrale Einrichtung Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

Bakar, Mine (w, L, Türkei): Modulation of Electrophysiological Properties of Stem Cell-Derived Bioartificial Cardiac Tissue by Optogenetic Stimulation; Betreuerin: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.), LEBAO

Blume, Jonas (m, L, Deutschland): Physiological and Pathophysiological Mechanisms of Lymphocyte Differentiation - The Role of microRNA and Development of a Novel Humanized Mouse Model; Betreuer: Krueger, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Immunologie

Müller, Christina (w, L, Deutschland): Development of a Human iPSC Model for PMM2-CDG and its Glycomic Characterization; Betreuer: Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.) / Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr. rer. nat.), beide Institut für Zelluläre Chemie

Schreder, Alina (w, L, Deutschland): Lack of Donor-Derived IL-17A and IL-17F Accelerates Graft-versus-Host Disease by Alteration of Recipient's Intestinal Barrier; Betreuer: Könecke, Christian (PD Dr. med.), Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation / Institut für Immunologie

### Forschungsprojekte Jahrgang 2010

#### Human Tissue-Culture Adapted Hepatocytes for Cell Therapy, Drug Testing and Cancer Research

■ Projektleiter: Fekete-Drimsz geb. Fekete, Nora (w, L, Ungarn); Betreuer: Bock, Michael (Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

#### 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

#### 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

#### Multipotentiality of Human Liver Stem Cells

■ Projektleiter: Gutierrez Jauregui, Rodrigo (m, l, Mexiko); Betreuer: Bock, Michael (Dr. med.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

#### 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

#### Functional Role of Mitochondria-localized Glutamic Acid Rich Protein (MGARP) in Vascular Homeostasis

■ Projektleiter: Menon, Akshay (m, L, Indien); Betreuer: Tongers, Jörn (Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

**Tracing Transient Stages of Hematopoietic Disorders Using iPSC Technology**

■ Projektleiter: Pittermann, Erik (m, L, Deutschland); Betreuer: Klusmann, Jan-Henning Cornelius (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

**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), Abteilung Experimentelle Hämatologie

**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

**Targeted Deletion of Chromosomal Segments Using Designer Nucleases for HLA Engineering of Human Pluripotent Stem Cells**

■ 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.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE / Sharma, Amar D. (PhD), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**Retroviral Vector-Host Interactions in Gene Therapy**

■ Projektleiter: Geis, Franziska (w, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Prof. Dr. med., PhD) Institut für Experimentelle Hämatologie

**Development of Decellularised Tissue Scaffolds for Mitral Valve Replacement and Repair**

■ Projektleiter: Granados, Marisa (w, I, Mexiko); Betreuer: Korossis, Sotirios (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 (PD Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

**Cryopreservation of Stem Cells Using Induced Nucleation**

■ Projektleiter: Lauterböck, Lothar (m, I, Österreich); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. Ing.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

**The Role of Long and Short Non-Coding RNAs during in vitro Hematopoietic Differentiation of Pluripotent Cells**

■ Projektleiter: Liebhaber, Steffi (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

**Regulation of Myocardial Regeneration by the Cardiomyocyte Transcription Factor GATA4**

■ Projektleiter: Malekmohammadi, Mona (w, L, Iran); Betreuer: Heineke, Jörg (Prof. Dr. med.) Klinik für Kardiologie und Angiologie

**Generation of Functional Macrophages from Murine iPSCs as a Tool for Disease Modeling and pre-clinical Studies**

■ Projektleiter: Mucci, Adele (w, L, Italien); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

**A Novel Drug Delivery System Designed from Polycaprolactone Based Coaxially Electrospun Fibers**

■ 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.), Zell- und Gentherapie, TWINCORE / 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

**Non-Coding RNAs as 'Theranostics' in Heart, Lung and Circulation**

■ Projektleiter: Viereck, Janika (w, L, Deutschland); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien

**Forschungsprojekte Jahrgang 2013**

**Generation of Airway Stem Cells from human Pluripotent Stem Cells**

■ Projektleiter: Baus geb. Weinreich, Sandra (w, L, Deutschland); Betreuer: Olmer, Ruth (Dr. rer. nat.) / Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), beide LEBAO

**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

**Immunological Analysis of Xenoantigen Reduced Matrices Suited for Tissue Engineering in Animal Models**

■ Projektleiter: Goecke, Tobias (m, M, Deutschland); Betreuer: Hilfiker, Andres (Dr. phil.), LEBAO

**Hematopoietic Cell Based Gene Therapy Strategies for Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis**

■ Projektleiter: Hetzel, Miriam (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

**Gold Nanoparticle Mediated Laser Transfection**

■ Projektleiter: Kalies, Stefan (m, N, Deutschland); Betreuer: Meyer, Heiko (Dr.-Ing.) / Ertrmer, 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

**Mechanisms of UCOE-Mediated Transgene Stabilisation in Pluripotent Stem Cells and their Differentiated Progeny**

■ Projektleiter: Kunkiel geb. Fritsch, Jessica (w, L, Deutschland); Betreuer: Moritz, Thomas (Prof. Dr. med.), Institut für Experimentelle Hämatologie

**Acetylation of LEF-1 Transcription Factor Regulating Hematopoietic Differentiation**

■ 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 from Autologous Tissue Sources for the Generation of Capillary Structures to pre-Vascularize Tissue Engineered Vascular Protheses**

■ 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

**Knockout of Forkhead Box Transcription Factor Foxg1 to Prevent Human Neuronal Development in a Humanized Pig Model**

■ 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

**Analysis of E-cadherin Mediated Cell-Cell Interactions in Human Pluripotent Stem Cells / Molecular Characterization of Human Pluripotent Stem Cells Grown in Suspension Culture**

■ Projektleiter: Möller, Hanna (w, L, Deutschland); Betreuer: Büttner, Falk (Prof. Dr. rer. nat.), 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: Ríos Camacho, Julio César (m, L, Kolumbien); Betreuer: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.), LEBAO

**Generation of Disease-Specific iPSCs and Development of Transgenic Reporter Lines for Cystic Fibrosis Disease Modelling and Drug Screening**

■ Projektleiter: Schubert geb. Götz, Madline (w, I, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. 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, Mónika (w, L, Ungarn); Betreuer: Gruh, Ina (PD Dr. rer. nat.), LEBAO

**Towards Dry Preservation of Mammalian Cells**

■ Projektleiter: Zhang, Miao (w, L, China); Betreuer: Wolkers, Willem (Prof. Dr. Ir.) Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

**Forschungsprojekte Jahrgang 2014**

**Application of CRISPR-Cas Technology for Deletion of DPY19L1 in Human Induced Pluripotent Cells**

■ 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 LBAO

**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 Production of HLA-Silenced Platelets for Universal Application**

■ Projektleiter: Eicke geb. Heinemann, Dorothee (w, L, Deutschland); Betreuer: Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.) / Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.), beide Institut für Transfusionsmedizin

**Large Scale hPSC Differentiation into Human Cardiomyocytes in Bioreactors**

■ Projektleiter: Halloin, Caroline (w, I, Belgien); Betreuer: Zweigerdt, Robert (Dr. rer. nat.), LBAO

**Effect of BMP Signalling on Cardiac Looping Morphogenesis**

■ Projektleiter: Heise, Melina (w, L, Deutschland); Betreuer: Timm Haack (Dr. rer. nat.), Institut für Molekularbiologie / Salim Seyfried (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Biochemie und Biologie, Univerität Potsdam

**Characterization of Hematopoietic Progenitor and Stem Cells Generated with Human Induced Pluripotent Stem Cells in a Teratoma-Based Model**

■ 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 T Cell Immune Reconstitution in Umbilical Cord Blood Transplantation for Protection against CMV and EBV**

■ Projektleiter: Queirós, Débora (w, L, Portugal); Betreuer: Striepecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Hämatologie, Hämostase, Onkologie und Stammzelltransplantation

**MicroRNA 146a Augments Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointima Formation**

■ Projektleiter: Korte, Laura (w, L, Deutschland); Betreuer: Sedding, Daniel (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

**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.), LBAO

**Controlled Modulation of Regulatory Cascades in Hepatocytes**

■ Projektleiter: Wahlcht, 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

**Forschungsprojekte Jahrgang 2015**

**Synthesis and Optimization of 3D Matrices Suitable for Embryoid Body Embedment**

■ Projektleiter: Banerjee, Samhita (w, N, Indien); Betreuer: Dräger, Gerald (Dr. rer. nat.), Institut für Organische Chemie, LUH

**Impact of Cellular Senescence and Vascular Degeneration Induced by Chronic Oral Infections**

■ Projektleiter: Bangalore, Nikita Giridhar (w, L, Indien); Betreuer: Melk, Anette (Prof. Dr. med., PhD), Klinik für Pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen

**Molecular Analysis of Telomerase-Mediated Cardiac Protection and Regeneration Potential**

■ Projektleiter: Chatterjee, Shambhabi (w, L, Indien); Betreuer: Bär, Christian (PhD) / Thum, Thomas (Prof. Dr. med., PhD), beide Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien

**Generation of Therapeutically Effective Stem Cell Transplants by Targeted Genome Modification**

■ Projektleiter: Klatt, Denise (w, L, Deutschland); Betreuer: Schambach, Axel (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Experimentelle Hämatologie

**Emergence and Accumulation of Mitochondrial Mutations in Human Pluripotent Stem Cells from Aged Donors: Relevance for Function of iPSC-Derived Cardiomyocytes**

■ Projektleiter: Kosanke, Maike (w, L, Deutschland); Betreuer: Martin, Ulrich (Prof. Dr. rer. nat.), LEBAO

**Generation of a HLA-Universal Cornea Endothelium to Reendothelialise a Native and Artificial Corneal Lamellae**

■ Projektleiter: Nenz, Kathrin (w, L, Deutschland); Betreuer: Figueiredo, Constanca (PD Dr. rer. nat.), Institut für Transfusionsmedizin

**Prevention of Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation by Molecular Targeting of Anti-Apoptotic Proteins in Activated Donor T Cells**

■ Projektleiter: Odak, Ivan (m, L, Kroatien); Betreuer: Könecke, Christian (PD Dr. med.), Institut für Immunologie / Klinik für Hämatologie, Hämostase, Onkologie und Stammzelltransplantation

**Modulation of Long non-Coding RNAs in vivo to Heal the Infarcted Heart**

■ Projektleiter: Peuker, Lisa (w, L, Deutschland); Betreuer: Thum, Thomas (Prof. Dr. med., PhD), Institut für Molekulare und Translationale Therapiestrategien

**Endothelial Iron Regulatory Proteins in Chronic Heart Failure: Influence on Endothelial and Cardiac Function, Reverse Remodeling and Regeneration**

■ Projektleiter: Rostami, Fatemeh (w, L, Iran); Betreuer: Kempf, Tibor (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

**Function and Regenerative Potential of a new Secreted Protein after Myocardial Infarction**

■ Projektleiter: Sandu, Mircea-Andrei; Betreuer: Wollert, Kai C. (Prof. Dr. med.), Klinik für Kardiologie und Angiologie

**Controlled Infiltration of Cells into Tissue-Engineered Scaffolds for Cardiovascular Applications**

■ Projektleiter: Suresh, Sinduja (w, I, Indien); Betreuer: Glasmacher, Birgit (Prof. Dr. ing.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

**Macromolecular Stability in Biological Glasses**

■ Projektleiter: Sydykov, Bulat; Betreuer: Wolkers, Willem F. (Prof. Dr. Ir.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

**Novel Antibodies Against Viral Infections for Immune Regeneration of post-Transplant Immuno-compromised Hosts**

■ Projektleiter: Theobald, Sebastian (m, L, Deutschland); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Hämatologie, Hämostase, Onkologie und Stammzelltransplantation

**Preparation of Targeted Superparamagnetic Nanoparticles**

■ Projektleiter: Türkkan, Sibel (w, I, Türkei); Betreuer: Dräger, Geralde (Dr. rer. nat.), Institut für Organische Chemie, LUH

**Dry Preservation of Heart Valve Scaffolds**

■ Projektleiter: Vásquez, Andrés (m, I, Kolumbien); Betreuer: Wolkers, Willem F. (Prof. Dr. Ing.), Institut für Mehrphasenprozesse, LUH

**An Epstein-Barr Virus Vaccine for the Prevention of post-Transplant Lymphoproliferative Disease**

■ Projektleiter: Wunschel, Eva (w, L, Deutschland); Betreuer: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Klinik für Hämatologie, Hämostase, Onkologie und Stammzelltransplantation

## Internationales PhD-Programm „Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing“

- **Sprecher:** Prof. Dr. Dr. Andrej Kral
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Lilli Geworski
- **Koordination:** Dr. Christine Zschau

Tel.: 0511/532-7234 • E-Mail: Zschau.Christine@mh-hannover.de • [www.neuroprotheses.com/AuditorySciences/Main.html](http://www.neuroprotheses.com/AuditorySciences/Main.html)

■ Keywords: Auditory Sciences - PhD - Hearing4all - Joint Research Academy

### Forschungsprofil

Das internationale und interdisziplinäre Promotionsprogramm „Auditory Sciences: Physics and Engineering, Physiology and Therapy of Hearing“ ist mit Beginn des Wintersemesters 2013/2014 gestartet und richtet sich sowohl an deutsche als auch an ausländische Studierende. Das englischsprachige PhD Programm wurde im Rahmen des Exzellenzclusters der DFG „Hearing4all“ konzipiert, einem gemeinsamen Cluster der Carl-von-Ossietzky Universität Oldenburg (UOL), der Medizinischen Hochschule Hannover und der Leibniz Universität Hannover (LUH). Das PhD Programm ist an der MHH in die Hannover Biomedical Research School integriert, in Oldenburg in die Graduiertenschule „Naturwissenschaft und Technik“ (OLTECH) und an der LUH in die Graduiertenakademie. Die Studierenden stammen aus Graduierten-Programmen der DFG und der Förderung des Landes, hauptsächlich jedoch aus dem Exzellenzcluster.

Ziel des PhD Programms ist die fachübergreifende Ausbildung von exzellenten und motivierten Naturwissenschaftlern für die internationale Hörforschung und ihre Anwendung in der Industrie. Deshalb werden die PhD Studierenden in einem offenen und kreativen Umfeld an die Lösungen wissenschaftlicher Fragestellungen herangeführt und erhalten in ihrer etwa 3-jährigen Promotionszeit eine fundierte Ausbildung im Bereich der Hördiagnostik, der Hörsysteme und der Entwicklung von Hörhilfen. Durch die Interdisziplinarität der Ausbildungsinhalte können genau diese Spezialisten auf dem Gebiet der Hörforschung ausgebildet werden, die die Industrie sucht. Somit stehen den Absolventen zahlreiche Karrierewege offen.

Im Rahmen des Clusters wird das PhD Programm von der Joint Research Academy (JRA) geleitet. Dadurch, dass die Lehre durch Institute und Abteilungen der MHH, der LUH und der UOL geleistet wird, ist eine strukturierte und umfassende Ausbildung durch Experten im Bereich der Hörwissenschaften gewährleistet. Durch die Teilnahme an den Pflichtkursen wird eine breite Wissensbasis angelegt, dieses Wissen kann individuell durch eine Auswahl der Wahlpflichtfächer vertieft werden. Zusätzlich gibt es ein großes Angebot an wissenschaftlichen Kolloquien, Methodenkursen und durch die HBRS angebotenen sog. „soft skill“ Kursen und auch die aktive Teilnahme an mindestens zwei Konferenzen ist vorgesehen.

### Struktur des Promotionsprogramms

#### Lehrangebot

Während des dreijährigen Studienprogramms müssen Kurse und Seminare im Umfang von mindestens 300h erfolgreich absolviert werden. Es werden regelmäßig Pflichtkurse angeboten, die in Form von Block- oder Wochenkursen stattfinden und insgesamt 145 Stunden umfassen sollen. Zusätzlich müssen die Studierenden Wahlpflichtkurse im Umfang von 155 Stunden belegen, wovon 60 Stunden Methoden- oder „soft skill“ Kurse aus dem Angebot der HBRS sein sollen. Außerdem ist die Teilnahme an der jährlich stattfindenden Sommerschule verpflichtend, bei der die Studierenden ihre eigenen Forschungsfortschritte im Rahmen der sog. „internal retreats“ präsentieren.



### **Kongresse**

Die aktive Teilnahme an mindestens zwei Kongressen (nationale oder internationale) innerhalb der dreijährigen Promotionszeit ist vorgesehen. Die Studierenden präsentieren Themen aus ihren Arbeitsgebieten.

### **Betreuergruppe und Zwischenprüfung**

Jeder Doktorand wird von einer Betreuergruppe geleitet, die aus dem Hauptbetreuer der Arbeit sowie zwei Co-Betreuern besteht, wobei einer der Co-Betreuer von einer der beiden Partneruniversitäten des Clusters stammt. Mindestens einmal jährlich findet ein Betreuertreffen statt, an dem die Betreuergruppe mit dem Doktoranden den aktuellen Stand des Forschungsvorhabens sowie das weitere Vorgehen bespricht.

Die Zwischenprüfung erfolgt nach spätestens 18 Monaten. Sie besteht aus der Vorstellung des Projekts und einer fachlichen Prüfung.

### **Forschungsprojekte Jahrgang 2013**

#### **Audio-visual integration in cochlear-implant users**

■ Projektleiter: Kantzke, Christoph (m, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Büchner, Andreas (Prof. Dr.), Deutsches Hörzentrum, MHH

#### **Functional characterization of the central hearing system by emission tomography**

■ Projektleiter: Mamach, Martin (m, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Berding, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH

#### **Cochlear implantation across the lifespan**

■ Projektleiter: Schierholz, Irina (w, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr.), Inst. für Audioneurotechnologie (VIANNA), MHH

#### **Coupling within the cortical column: Effects of congenital deafness**

■ Projektleiter: Yusuf, Prasandhya Astagiri (m, M. Eng., Indonesien); Betreuer: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr.), Inst. für Audioneurotechnologie (VIANNA), MHH

### **Forschungsprojekte Jahrgang 2014**

#### **Behavioral and electrophysiological studies leading towards improved auditory midbrain prosthesis**

■ Projektleiter: Beck, Anne-Kathrin (w, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Krauss, Joachim (Prof. Dr.), Klinik für Neurochirurgie, MHH

#### **Electric and optogenetic stimulation of the mouse midbrain - Investigation towards a midbrain hearing implant**

■ Projektleiter: Quaß, Gunnar (m, M.Sc., Deutschland); Betreuer: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr.), Inst. für Audioneurotechnologie (VIANNA), 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.), Klinik für 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.), Inst. für Audioneurotechnologie (VIANNA), MHH

**Forschungsprojekte Jahrgang 2015**

**Development of Intra-Operative Testing Methods for Bone Conduction Devices and Middle ear implants**

■ Projektleiter: Ghoncheh, Mohammad (m, M.Sc., Iran); Betreuer: Maier, Hannes (Prof. Dr.), Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, MHH

**Verbessertes Verständnis zur Pathophysiologie und Therapie von Hörstörungen durch funktionale und molekulare Diagnostik mittels Emissionstomographie**

■ Projektleiter: Kessler, Mariella (w, M.Sc. Deutschland); Betreuer: Berding, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Nuklearmedizin, MHH

**Novel Signal Distribution Architectures for CI & BCI**

■ Projektleiter: Marcoleta, Juan Pablo (m, M.Sc., Argentinien); Betreuer: Doll, Theo (Prof. Dr.), Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, 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/)

- Keywords: Epidemiologie, HZI, HBRS, PhD

## 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. Außerdem können Studierende, die Forschungsprojekte an anderen Institutionen umsetzen, in das Programm aufgenommen werden. Sie müssen dann parallel zu der Projektarbeit Lehrveranstaltungen im PhD-Studiengang absolvieren sowie in das Supervisionsprogramm eingebunden sein.

Die Doktoranden werden dahingehend ausgebildet, dass sie epidemiologische Studien eigenständig initiieren und durchführen und alle Aspekte der Guten Epidemiologischen Praxis umsetzen können. Mit der erworbenen Expertise können evidenzbasierte und wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zu Krankheitsgeschehen, Krankheitslast und Kausalzusammenhängen generiert werden, welche hohe 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 im Wesentlichen 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 Seminaren teil.

### Aktuelle Entwicklungen

Bis Dezember 2015 wurden seit Etablierung des Programms insgesamt 15 Doktoranden aufgenommen. 2015 gab es den ersten erfolgreichen Abschluss (Dr. Jaishri Mehrj, Pakistan). Eine Kandidatin hat das Programm nach einem Semester verlassen, drei Studenten (aus Indien, Vietnam und Gambia) wurden im Studienjahr 2015 neu aufgenommen. Die Mehrzahl der Studierenden forscht in den Einrichtungen des HZI in Braunschweig, externe Teilnehmer sind unter anderem am Robert Koch-Institut in Berlin, an der Medizinischen Hochschule Hannover und an der Hochschule Hannover tätig.

### Struktur des Promotionsstudienganges

#### Lehrangebot

Das dreijährige Studienprogramm ist in sechs Halbjahre unterteilt, 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 Studiengestaltung aufgenommen werden, finden regelmäßige Treffen mit den Betreuern sowie mindestens einmal jährlich ein Treffen des Promotionskomitees statt, um den aktuellen Stand des Projektes zu besprechen sowie das weitere Vorgehen festzulegen.

### **Kongresse**

Im Laufe des Programms nehmen alle Studierenden an mindestens zwei Kongressen mit eigenen Beiträgen teil und beteiligen sich am jährlichen PhD-Retreat des Studiengangs oder an einem vergleichbaren PhD-Retreat einer assoziierten Institution.

### **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, Ökotrophologen, Ökonomen 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.

### **Abschlüsse (PhD Arbeiten)**

Abschlussprüfung (PhD), 15.04.2015: Jaishri Mehraj (w, PhD, Pakistan), Epidemiology of methicillin-sensitive and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the general population of Braunschweig, Germany (Epidemiologie, Prof. Dr. med. Gérard Krause, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung).

### **Forschungsprojekte Jahrgang 2013**

#### **Timing of interventions and events associated with labour duration and mode of birth in VBAC – secondary analyses of the ProGeb- and the OptiBIRTH-data**

■ Projektleiter: Grylka-Baeschlin, Susanne; Betreuer: Groß, Mechthild (PD Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH

#### **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

#### **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.), Abt. Infektionskrankheiten, Robert Koch-Institut

#### **Online methods for the investigation of the epidemiology of infectious diseases**

■ Projektleiter: Rübsamen, Nicole; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

**Prevalence of Hepatitis with focus on hard-to-reach populations**

■ Projektleiter: Schweitzer, Aparna; Betreuer: Krause, Gérard (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

**Feasibility of a symptom diary and parent collected swabs to capture acute respiratory and gastrointestinal infections in German children**

■ Projektleiter: Zoch, Beate; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

**Forschungsprojekte Jahrgang 2014**

**Statistical methods for transmission models**

■ Projektleiter: Bakuli, Abhishek; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

**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

**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

**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

**Forschungsprojekte Jahrgang 2015**

**Antibiotic use in The Gambia**

■ Projektleiter: Chaw, Pa Saidou; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

**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

**Multiscale modeling in viral infections: An epidemiology perspective**

■ Projektleiter: Nguyen, Kinh; Betreuer: Mikolajczyk, Rafael (Prof. Dr.), Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

## International Training Network Towards Tissue Engineering Solutions for Cardiovascular Surgery (TECAS)

- **Sprecher:** Dr. Sotirios Korossis
- **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. 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)

- Keywords: cardiovascular tissue engineering, regenerative medicine, regenerative engineering, cardiac valve replacement, myocardium reconstruction, patch graft angioplasty, tissue engineered cardiovascular implants

### Forschungsprofil

#### 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 ESRs to develop their research performance, multidisciplinary, intersectorial skills, employability, professionalism and engagement with society. In addition to training-through-research, the ESRs 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 1st Complementary & Transferable Skills Workshop was organized in collaboration with the PhD Programme Regenerative Sciences in June 2015, at Hannover Medical School, on the occasion of the Half-Year Meeting of the TECAS Network. The event also featured progress report meetings of all the ESRs, the second cohort of the TECAS-ITN short-fat courses, as well as the oral intermediate examination of 6 of the ESRs.

In July 2015, the TECAS-ITN participated in the IdeenExpo 2015 with a stand featuring an interactive pulsatile flow bioreactor, and a keynote lecture featuring a number of successful examples of growing tissues in the laboratory. Furthermore, TECAS-ITN organized two focused symposia in WC-TERMIS (September 2015; Boston, USA) and in ICBT15 (October 2015; Hannover, Germany).

In October 2015, the second orientation school for high school pupils was organized at Hannover Medical School as part of the dissemination and outreach activities of the TECAS-ITN. The 5-day event, entitled "From High School to University and Beyond", attracted over 100 applications and was attended by 40 high school pupils coming from the wider Hannover region. The school 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 October and December 2015, TECAS-ITN organized two patient focus seminars in Hannover and Aachen respectively. At the same period, 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 the 1st to the 4th of December 2015, at the Helmholtz Institute of the RWTH Aachen University. The meeting included oral presentations from the ESRs, as well as keynote lectures from prominent academics. Additional highlights included the 1st Translation, Standardisation & Commercialisation workshop and the 2nd Complementary & Transferable Skills workshop.

To date, 6 issues of the TECAS-ITN Newsletter have been 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 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.

### **Content of studies**

All ESRs follow an intensive programme of studies that includes the attendance of 300 hours course 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 ESR, 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 ESRs 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 ESR 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 ESR has been assigned a mentor from the body of the TECAS-ITN investigators, who is not involved in the projects of the individual ESRs 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 ESRs was successfully completed in June 2015. After the successful completion of the final PhD examination, the ESRs 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; 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 738:

### Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Michael P. Manns

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Arnold Ganser

Tel.: 0511/532-3306 • E-Mail: manns.michael@mh-hannover.de • www.sfb738.de

■ Keywords: Sonderforschungsbereich 738

### Forschungsprofil

Im Mai 2007 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft der Einrichtung des SFB 738 „Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate“ zugestimmt. Nach einer zweiten Förderperiode von Juli 2011 bis Juni 2015 wurde - nach einer erfolgreich verlaufenen Begutachtung im Februar 2015 - eine dritte Förderperiode des SFB 738 von Juli 2015 bis Juni 2019 bewilligt. Für diesen dritten Bewilligungszeitraum wurden für 17 Teilprojekte, zwei Serviceprojekte und ein Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 11 Millionen Euro zuzüglich Programmpauschalen von weiteren 2,5 Millionen Euro bewilligt.

Durch die exzellenten technischen Erfolge der Transplantationsmedizin, eine verbesserte Immunsuppression und Therapie von Infektionen konnte das mittlere Überleben transplantierter 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. So stehen auch in der dritten Förderperiode die Mechanismen der Immuntoleranz, Organalterung, Immunreaktionen nach Stammzelltransplantation sowie alternative Therapien im Mittelpunkt der Forschung im SFB 738.

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. Der SFB 738 möchte durch Einsatz moderner Medikamente und genaues Verständnis der Immunreaktionen seinen Beitrag leisten, damit Reinfektionen der Spenderorgane generell verhindert werden können und in absehbarer Zeit keine Transplantationen mehr beispielsweise wegen einer Virushepatitis erforderlich sind.

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 (insbesondere durch Cytomegalieviren (CMV)) ein klinisches Problem, welches eine erhebliche Morbidität der Patienten verursacht. SFB-Teilprojekte aus der hämatopoetischen Transplantationsmedizin haben zum Ziel, bei kompletter Erhaltung des Immunsystems zur Abwehr von Infektionen seine Reaktion gegenüber verbliebenen Tumorzellen zu erhalten. Hierzu wurden spezifische Tiermodelle entwickelt. Weitere SFB-Teilprojekte befassen sich damit, Moleküle wie miR-17/92 zu identifizieren, welche die Reifung von T-Lymphozyten nach Stammzelltransplantation beschleunigen, um somit eine Rekonstitution des Knochenmarks und des Immunsystems beim Empfänger zu ermöglichen, damit möglichst rasch die Infektabwehr und die Fähigkeit zur Zerstörung von Resttumorzellen zurückkehren.

Eine besonders aktuelle Forschungsrichtung im SFB 738 ist die Verwendung von einzelnen Zellpopulationen des Immunsystems, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern. Im Zentrum des Interesses stehen hier regulatorische T-Lymphozyten (Tregs). Diese sind vermehrt im Lebergewebe bei den Patienten nachweisbar, bei denen eine lang-jährige Immunsuppression erfolgreich abgesetzt werden kann, ohne dass eine Abstoßungsreaktion eintritt. Diese

operationale Toleranz ist durch Anreicherung regulatorischer T-Lymphozyten im Lebergewebe nach Ausschleichen der Immunsuppression gekennzeichnet. Eine aktiv regulierte Entzündung im Gewebe vermittelt somit die Organtoleranz ohne Medikamente.

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. Mehrere Teilprojekte im SFB 738 widmen sich der Entwicklung innovativer Transplantate unter Einsatz der Gen- und Zelltherapie. Bei den Zelltransplantationen kommen die modernen Technologien aus der Stammzellforschung und des Gentransfers zum Einsatz, wie z.B. die induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS), um die seit über 60 Jahren praktizierte Ganzorgantransplantation für manche Indikationen ersetzen zu können.

Der SFB 738 stellt sich in seiner nunmehr dritten Förderperiode diesen neuen Anforderungen der Transplantationsmedizin, um hier einen wichtigen und international sichtbaren 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. Die Mediziner und Wissenschaftler der MHH arbeiten dabei eng mit Forschern des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig zusammen.

Der vielfältige Ansatz des SFB 738 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 SFB 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 (Tregs) 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 gewebspezifischen 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**

### **The thymic gate: The role of thymic selection processes for co-transplantation of CAR engineered precursor T cells for leukemia control after mismatched hematopoietic stem cell transplantation**

■ Projektleiter: Sauer, Martin (Prof. Dr.), Dept. Pediatric Hematology and Oncology / Pediatric Research Center, MHH

### **Natural immune regulation in transplantation**

■ Projektleiter: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr.), Department of Immunology and Rheumatology, MHH

### **Lentiviral vector reprogrammed dendritic cells for immune reconstitution of T and B cells after allogeneic stem cell transplantation and protection against HCMV**

■ Projektleiter: Stripecke, Renata (Prof. Dr. rer. nat.), Dept. of Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, MHH; Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.), Department of Virology, MHH

### **Molecular mechanisms of miRNA-mediated control of T cell regeneration after hematopoietic stem cell transplantation**

■ Projektleiter: Krueger, Andreas (Prof. Dr. rer. nat.), Institute of Immunology, MHH

### **Prevention of acute Graft-versus-Host disease after allogeneic stem cell transplantation by molecular targeting of anti-apoptotic proteins in activated donor T cells**

■ Projektleiter: Könecke, Christian (PD Dr.); Eder, Matthias (Prof. Dr.), Department of Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, MHH

### **Immunological and viral determinants of graft hepatitis C after liver transplantation in the context of novel antiviral therapies**

■ Projektleiter: Ciesek, Sandra (PD Dr.); von Hahn, Thomas (PD Dr.); Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Department of

Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH

**T and NK cell-mediated immune responses of human lung transplant recipients in vivo - impact on the development of transplant arteriosclerosis**

■ Projektleiter: Warnecke, Gregor (PD Dr.), Department of Cardiac, Thoracic, Transplantation and Vascular Surgery, MHH; Falk, Christine S. (Prof. Dr. rer. nat.), Institute of Transplant Immunology, IFB-Tx, MHH

**Graft-specific tolerance after transplantation**

■ Projektleiter: Jaeckel, Elmar (Dr.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH

**Spatio-temporal distribution of immune cells during chronic organ rejection**

■ Projektleiter: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Institute of Immunology, MHH

**Inflammation and fibrogenesis in early lesions of chronic lung allograft dysfunction**

■ Projektleiter: Jonigk, Danny (PD Dr.); Länger, Florian (Dr.), Institute of Pathology, MHH

**Reversible cell modification by transfer of proteins, mRNA, DNA to optimize transplantation strategies**

■ Projektleiter: Galla, Melanie (Dr. rer. nat.); Moritz, Thomas (Prof. Dr.), Institute of Experimental Hematology, MHH

**Generation of stable, alloantigen-specific Foxp3+ regulatory T cells**

■ Projektleiter: Huehn, Jochen (Prof. Dr. rer. nat), Helmholtz Centre for Infection Research (HZI), Department Experimental Immunology

**Interference with senescence-dependent mechanisms to improve renal transplant outcome**

■ Projektleiter: Melk, Anette (Prof. Dr.med. Dr. (Ph.D.), Department of Pediatric Nephrology, Hepatology and Metabolic Diseases, MHH; Schmitt, Roland (PD Dr.), Department of Nephrology, MHH

**Generation of therapeutically effective stem cell transplants by targeted genome modification**

■ Projektleiter: Schambach, Axel (Prof. Dr. med. (Ph.D.)), Institute for Experimental Hematology, MHH; Charpentier, Emmanuelle (Prof. Dr. rer. nat. (Ph.D.)), Helmholtz Centre for Infection Research (HZI), Department Regulation in Infection Biology and Hannover Medical School

**Dual-specific targeted NK cells post allogeneic stem cell transplantation to improve anticancer effect against myeloid leukemia stem cells**

■ Projektleiter: Köhl, Ulrike (Prof. Dr. phil. nat., Dr. med.), Institute of Cellular Therapeutics, MHH

**Use of a pre-clinical pig model to characterize and modulate immune responses following liver cell transplantation**

■ Projektleiter: Vondran, Florian W.R. (Dr. med.), Department of General, Visceral and Transplant Surgery, MHH; Bock, Michael (Dr. rer. nat.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH

**Elucidation of supportive microRNAs during hepatic specification of reprogrammed cells in liver cell therapy**

■ Projektleiter: Cantz, Tobias (Prof. Dr. med.); Sharma, Amar Deep (Dr. rer. nat. (Ph.D.)), Cluster of Excellence REBIRTH and Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH

**Identification, isolation and molecular characterization of immunomodulatory cells**

■ Projektleiter: Jaeckel, Elmar (Dr.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH; Geffers, Robert (Dr. rer. nat.), Helmholtz Centre for Infection Research (HZI)

**Protocol biopsy program after kidney, liver and lung transplantation for the CRC 738**

■ Projektleiter: Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH; Hermann Haller, Hermann (Prof. Dr.), Department of Nephrology and Hypertensive Diseases, MHH; Welte, Tobias (Prof. Dr.), Department of Respiratory Medicine, MHH; Klempnauer, Jürgen (Prof. Dr.), Department of Visceral and Transplant Surgery, MHH; Haverich, Axel (Prof. Dr.), Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, MHH

**Central Tasks**

■ Projektleiter: Manns, Michael P. (Prof. Dr. med.), Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, MHH

## Sonderforschungsbereich 900:

### Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle

- **Sprecher: Prof. Dr. Thomas Schulz**
- **Stellvertr. Sprecher: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum**

Tel.: 0176/1532-2357 • 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)

- **Keywords:** Chronische Infektionen, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, Hepatitis C Virus, *Mycobacterium tuberculosis*, Herpes Simplex Virus, Zytomegalovirus, Kaposi Sarkom Herpesvirus, HIV, Immunität, virus-spezifische T-Zellen, Immunmodulation, angeborene Immunität, Interferon, Erschöpfung des Immunsystems, Latenz, Persistenz, Chromatin, intrazellulärer Transport

### Forschungsprofil

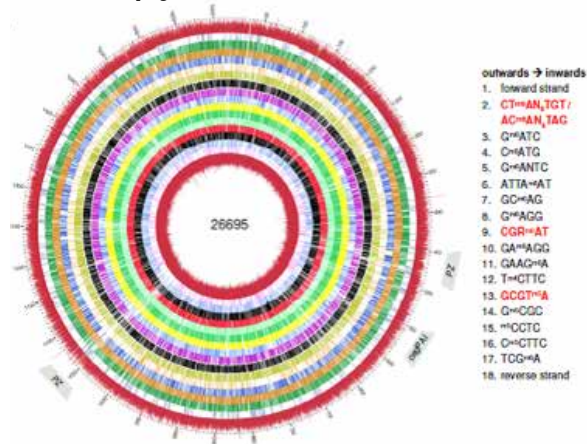
Der SFB 900 beschäftigt sich mit der Frage, wie es manche Mikroorganismen schaffen, langfristig in verschiedenen Organen oder Schleimhautoberflächen des Menschen zu persistieren.

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.

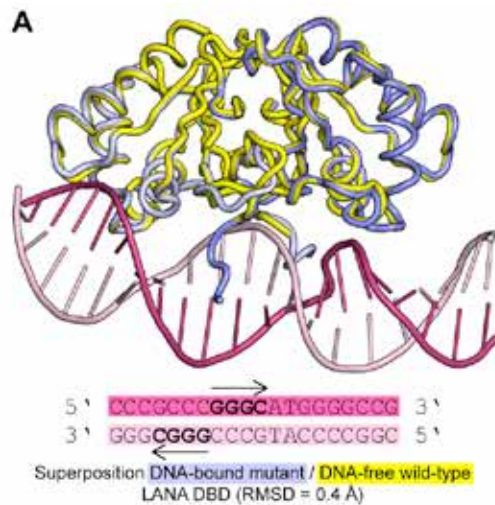
Die Bedeutung der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) als national und international anerkanntes Zentrum für Transplantation und regenerative Medizin, sowie als Zentrum für die Aufklärung und Behandlung von Immundefekten von Erwachsenen und Kindern, beinhaltet deshalb, dass chronische Infektionen 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.

## First methylome analysis of *H. pylori*



**Abb. 1:** Darstellung des ersten Methyloms des *H. pylori* Genoms (aus Projekt A1)



**Abb. 2:** Kristallstruktur der DNA-bindenden Domäne des KSHV Latenzproteins im Komplex mit dem latenten viralen Replikationsursprung (aus Projekt C1)

## Forschungsprojekte

### A1. Genom- und Populationsdynamik während der chronischen *Helicobacter pylori* Infektion

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.)

**A2: Die chronischen Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa bei der Mukoviszidose: Mikroevolution des Erregers und genetische Disposition des Wirts.**

■ Projektleiter: Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.)

**A3: Biofilmbildung in Pseudomonas aeruginosa in Abhängigkeit von wechselnden Umwelteinflüssen: ein globaler genetischer Ansatz**

■ Projektleiter: Häußler, Susanne (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**

■ Projektleiter: 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**

■ Projektleiter: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.)

**A7: Anpassung von Mykobakterien an Umgebungsbedingungen während der chronischen Infektion**

■ Projektleiter: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr. med.)

**B1: Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen, ihrer Immunantwort sowie deren Modulation**

■ Projektleiter: Förster, Reinhold (Prof. Dr. med. vet.), Messerle, Martin (Prof. Dr. rer. nat.)

**B2: Kontrolle der chronischen Herpesvirusinfektionen durch Interferone**

■ Projektleiter: 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**

■ Projektleiter: Brinkmann, Melanie (Jun. Prof. Dr. rer. nat.)

**B6: Mechanismen der Modulation der angeborenen Immunantwort durch Helicobacter-Spezies**

■ Projektleiter: Josenhans, Christine (Prof. Dr. rer. nat.)

**Untersuchung innater und regulatorischer Immunmechanismen zur Verbesserung anti-mykobakterieller Vakzinierungen**

■ Projektleiter: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.)

**B8: Untersuchungen zur adoptiven T-Zell-Therapie mittels CMV-spezifischer gamma/delta T-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation**

■ Projektleiter: Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.), Könecke, Christian (PD Dr. med.)

**B9: Immunmodulation und Kolonisierung sensorischer Ganglien durch Herpes-Simplex-Viren**

■ Projektleiter: Viejo-Borbolla, Abel (Jun.-Prof. PhD)

**C1: Die Rolle von Chromatinmodulatoren und BET Proteinen während der Etablierung und Erhaltung der Latenz von Gammaherpesviren**

■ Projektleiter: Schulz, Thomas (Prof. Dr. med.)

**C2: Die Etablierung persistierender Herpes-Simplex-Virus-Infektionen in Ganglien des peripheren Nervensystems**

■ Projektleiter: Sodeik, Beate (Prof. Dr. rer. nat.)

**C6: Funktion der Cytomegalovirus UL25-Proteine in Latenz und Reaktivierung**



■ Projektleiter: 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**

■ Projektleiter: Ciesek, Sandra (PD Dr. med.), von Hahn, Thomas (PD Dr. med.)

**C8: Charakterisierung des sekretorischen Glykoproteins 90K/LGALS3BP als antiviraler Restriktionsfaktor**

■ Projektleiter: Goffinet, Christine (Jun.-Prof. Dr. rer. nat.)

**Zentrales Projekt Z1: Zentrale Einrichtung des SFB für Hochdurchsatzsequenzierung und Bioinformatik**

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr. med.), Tümmler, Burkhard (Prof. Dr. med.)

---

**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: dzfi-h-bs@mh-hannover.de • www.dzif.deueber\_uns/standorte/hannover\_braunschweig/

■ Keywords: Infektionsforschung, Translation

## 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. Nach der positiven Begutachtung in 2015 folgt ab 2016 eine zweite Förderphase über fünf Jahre.

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 9 thematische Translations-Einheiten (Thematic Translational Units, TTUs) unterteilt. Innerhalb dieser Einheiten widmen sich Grundlagenwissenschaftler gemeinsam mit Experten aus der Klinik und der Epidemiologie gezielt einem spezifischen Erreger beziehungsweise einer Infektionskrankheit.

Die MHH ist eine von 35 Forschungseinrichtungen des DZIF und bildet gemeinsam mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), dem Leibniz-Institut DSMZ - Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, dem TWINCORE - Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, der Technischen Universität Braunschweig, dem Robert-Koch-Institut (Berlin) und der Deutschen Leberstiftung 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 mehreren Forschungsprojekten an der TTU „HIV“ 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 der TTU Hepatitis sind die Einführung von Biomarkern für das Management von Hepatitis B-Infektionen (Projektleiter: Prof. Markus Cornberg), Immunfunktionen 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 Maßnahme 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 internationalen Hepatitis Delta Netzwerks (HDIN). Die Projekte für die Förderphase 2016-2020 beschäftigen sich insbesondere mit der Prophylaxe sowie Behandlungsrichtlinien für Hepatitis C und mit neuen Strategien zur Heilung von Hepatitis B und D. Im internationalen Rahmen wird die TTU die Epidemiologie viraler Hepatiden in der afrikanischen Bevölkerung untersuchen, wo die Erkrankung am weitesten verbreitet ist.

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). Seit 2015 sind auch die neu-errichtete W2-Professur ‚Medical Microbiomics‘ mit Prof. Guntram Graßl am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene sowie die translationale Nachwuchsforschergruppe ‚Gastrointestinale Infektionen‘ mit Dr. med. Philipp Solbach (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie/ Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene) besetzt. Beide Forscher unterstützen weitreichend die Mikrobiom-Projekte der TTU Gastrointestinale Infektionen.

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. Bis Ende 2015 wurde die MHH mit insgesamt € 5,9 Mio über das DZIF gefördert. Für die neue Förderphase 2016-2020 stehen der MHH nun insgesamt über € 12 Mio zur Verfügung.

**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

**TTU HIV: Treatment strategies in Primary HIV-1 infection to cure HIV**

■ Projektleiter: Behrens, Georg Prof. Dr.; Betreuer: Behrens, Georg (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

**TTU HIV: AAV-based single-shot prime boost-vaccine for induction of broadly neutralizing antibodies against HIV-1**

■ Projektleiter: Büning, Hildegard (Prof. Dr.); Betreuer: Büning, Hildegard (Prof. Dr.), Exp. Hämatologie

**TTU Hepatitis: Associate professorship (W2) in "Clinical infectious diseases with special emphasis on viral Hepatitis"**

■ Projektleiter: Manns, Michael Peter (Prof. Dr.); Cornberg, Markus (PD Dr.); Betreuer: Cornberg, Markus (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**TTU Hepatitis: Primary hepatocyte core facility**

■ Projektleiter: Bock, Michael (Dr.), Vondran, Florian (Dr.); Betreuer: Bock, Michael (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie; Vondran, Florian (Dr.) Klinik für Allg., Viszeral- und Transplantationschirurgie

**TTU Hepatitis: Hepatitis B und C infections in migrant populations in Germany using Population-based study design.**

■ Projektleiter: Manns, Michael P. (Prof. Dr.); Betreuer: Manns, Michael P. (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**TTU Hepatitis: Establishment of biomarkers for achieving clinica cure of chronic Hepatitis B: HBsAG/ anti HBs seroconversion.**

■ Projektleiter: Cornberg, Markus (PD Dr.); Betreuer: Cornberg, Markus (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**TTU Hepatitis: Natural killer and T-cell populations in acute hepatitis C virus infections.**

■ Projektleiter: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.); Betreuer: Wedemeyer, Heiner (Prof. Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**TTU Hepatitis: Virus and host genetic determinations 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 GI Infections: Centre for gastrointestinal microbiome research (CEGIMIR).**

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.); Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

**TTU GI Infections: Associate professorship 'Medical Microbiomics'**

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.); Graßl, Guntram (Prof. Dr.); Betreuer: Graßl, Guntram (Prof. Dr.), Institut

für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

**TTU GI Infections: Clinician scientist young investigator research Group 'GI infections'**

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.); Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Solbach, Philipp (Dr.), Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

**TTU GI Infections: Identification of novel Inhibitors targeting colonization and virulence of GI pathogens**

■ Projektleiter: Josenhans, Christine (Prof. Dr.); Betreuer: Josenhans, Christine (Prof. Dr.), Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

**TTU GI Infections: Clinical phase I trial for a new vaccine against Helicobacter pylori: Batch release and clinical monitoring**

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.); Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

**TTU GI Infections: SPECTRUM study: interdependence of gut microbiota, risk factors and biomarkers in C. difficile associated diarrhea (CDAD)**

■ Projektleiter: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.); Bachmann, Oliver (PD Dr.); Betreuer: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene; Bachmann, Oliver (PD Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**TTU 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 Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

**TTU Infections of the immunocompromised host (IICH): Establishment of a novel prospective and observational national Transplantation cohort**

■ Projektleiter: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr.); Betreuer: Ganser, Arnold (Prof. Dr.), Könecke, Christian (PD 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 IICH: Associate professorship research Group: 'Structural virology'**

■ Projektleiter: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr.); Krey, Thomas (Prof. Dr.); Betreuer: Krey, Thomas (Prof. Dr.); Institut für Virologie

**TTU IICH: Genetic susceptibility and biomarkers of infections control**

■ Projektleiter: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr.); Betreuer: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr.), Klinik für Immunologie und Rheumatologie

**TTU IICH: Antiviral therapies**

■ Projektleiter: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr.); Betreuer: Schulz, Thomas F. (Prof. Dr.), Sodeik, Beate (Prof. Dr.), Messerle, Martin (Prof. Dr.), Institut für Virologie;

**TTU IICH: Prevention and Immunmodulation**

■ Projektleiter: Falk, Christine S. (Prof. Dr.); Betreuer: Falk, Christine S. (Prof. Dr.), IFB-Tx

**TTU IICH: Adoptive immunotherapy**

■ 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, KMT-Ambulanz

**TTU IIICH: PACT: A prospective, first in man, open Phase I/II clinical Trial**

■ Projektleiter: Könecke, Christian (PD Dr.); Mischak-Weissing, Eva (Prof. Dr.); Betreuer: Könecke, Christian (PD Dr.), Mischak-Weissing, Eva (Prof. Dr.); Klinik für Hämatologie und Onkologie, KMT-Ambulanz

**TI DZIF Clinical Trial Unit (CTU)**

■ Projektleiter: Welte, Tobias (Prof. Dr.); Betreuer: Welte, Tobias (Prof. Dr.)

**DZIF Academy, Clinical Leave Program: The influence of the gut microbiome on the development of cirrhosis in patients chronically infected with the hepatitis C Virus**

■ Projektleiter: Pieper, Dietmar (Prof. Dr.); Betreuer: Heidrich, Benjamin (Dr.), Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**DZIF MD Program: Characteristics of Respiratory Syncytial virus strains circulating in northern Germany between 2012-15**

■ Projektleiter: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); TWINCORE, Experimentelle Virologie

**DZIF MD Program: Decoding Hepatitis C Virus Entry: Structural and Functional Determinants of the HCV Entry Factor CD81**

■ Projektleiter: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Gerold, Gisa (Dr.); Betreuer: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr.); Gerold, Gisa (Dr.), TWINCORE, Experimentelle Virologie

**DZIF MD Program: Charakterisierung des Hepatitis E Virus Eintritts und der RNA Replikation in neuronalen Zellen**

■ Projektleiter: Steinmann, Eike (PD Dr.); Betreuer: Steinmann, Eike (PD Dr.), TWINCORE, Experimentelle Virologie

**DZIF MD Program: Effekt von endogenen Liganden des HDL-Rezeptors SR-BI auf den Replikationszyklus des Hepatitis C Virus (HCV)**

■ Projektleiter: von Hahn, Thomas (PD Dr.); Betreuer: von Hahn, Thomas (PD Dr.), Institut für Molekularbiologie und Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie

**TI Biobanking: Purchasing a laboratory Information Management System (LIMS) for prospective Projects in the DZIF with the Tx-cohort as pilot**

■ Projektleiter: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Betreuer: Klopp, Norman (Dr.), Kersting, Markus (Dr.), Hannover Unified Biobank

**TTU Tuberculosis: Preclinical test Station: using in vitro and in vivo models for achieving anti-TB therapy**

■ Projektleiter: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr.); Maus, Ulrich A. (Prof. Dr.); Betreuer: Bange, Franz-Christoph (Prof. Dr.), Institut für Med. Mikrobiologie und Krankenhaushygiene; Maus, Ulrich A. (Prof. Dr.), Experimentelle 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:** Dr. Annegret Zurawski

Tel.: 0511/532-5192 • E-Mail: zurawski.annegret@mh-hannover.de • www.breath-hannover.de, www.dzl.de

- Keywords: Lunge, DZL, BREATH, Deutsches Zentrum für Lungenforschung

### 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 von 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, COPD und Interstitielle Lungenerkrankungen. 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 Expertise auf dem Gebiet der Versorgungsforschung und im Hinblick auf gesundheitsökonomische Themen in das Forschungsnetzwerk ein. Auf dem Gebiet der Bildgebung sind Wissenschaftler des LaserZentrums involviert.

Die CAPNETZ Stiftung hat die Verbesserung der Versorgung von Patienten mit ambulant erworbener Lungenentzündung

zung 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 startete außerdem eine Pilotstudie, die nun auch Kinder mit CAP in die Studie mit einschließt.

### Krankheitsbilder im Fokus von DZL und BREATH

- Asthma und Allergie
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
- Mukoviszidose (Zystische Fibrose)
- Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden
- Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen
- Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)
- Lungenerkrankungen im Endstadium
- Lungenkrebs



Allen acht Krankheitsbildern liegen die folgenden Mechanismen zugrunde:  
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:

In 2014/2015 fand monatlich die Vorlesungsreihe „Pneumology for Lung Researchers“ statt, die sich an BREATH Doktoranden und PhD Studierende sowie alle am Fach Pneumologie Interessierte richtete.

Im Juni 2015 richteten BREATH seine erste Summer School in St. Andreasberg aus. Im Fokus der Veranstaltung für PhD Studierende vom Standort BREATH und dem gesamten DZL unter dem Titel „The failing lung - environmental damage and clinical repair“ standen dabei unter anderem Themen wie Prävention und Reparation von Lungenerkrankungen, die Stärkung von Softskills und Teambuilding-Aktivitäten sowie Vorträge zur Karriereentwicklung.

Alle zwei Monate stellten BREATH Wissenschaftler und Mediziner beim DZL-Kolloquium ihre aktuellen Forschungsergebnisse vor und diskutieren gemeinsam über Kooperationsmöglichkeiten.

Ferner bietet das Forschungsnetzwerk BREATH seinen Mitgliedern Unterstützung bei von ihnen initiierten Veranstaltungen für Patienten, Ärzte und Wissenschaftler an. Das Spektrum der unter dem BREATH-Label durchgeführten Veranstaltungen ist vielfältig und geht von Patientenseminaren zu unterschiedlichen Lungenerkrankungen über Expertenveranstaltungen für Ärzte über Vortragsveranstaltungen mit übergeordneten Themen.

### Weitere Projekte

#### **Asthma & Allergie - Deutsche Kollaborative Asthmakohorte**

■ Projektleiter: Hansen, G. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hansen, G. (Prof. Dr. med), Dittrich, A.-M. (PD 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.), Happle, 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

### **Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden bei Kindern - PedCAPNETZ**

■ Projektleiter: Welte, T. (Prof. Dr. med.), Hansen, G. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, MHH; Betreuer: Barten, G., Geschäftsführung CAPNETZ Stiftung, Hannover

### **Lungenentzündung (Pneumonie) und akute Lungenschäden - Clinical Trial: GI-Hope, GM-CSF Inhalation zur Verbesserung der Wirtsabwehr und der Wiederherstellung der alveolären Barrierefunktion**

■ Projektleiter: Welte, T. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Welte, T. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

### **Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen - Strategische Initiativen, Auslösende Mechanismen und Zelluläre Plastizität**

■ Projektleiter: Maus, U.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.), Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Haverich, A. (Prof. Dr. med. Dr. h.c.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), Hoeper, 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: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Hoeper, M. (Prof. Dr. med.), Klinik für Pneumologie, MHH

### **Lungenerkrankungen im Endstadium - Transplantation**

■ Projektleiter: Gottlieb, J. (Prof. Dr. med.), Maus, U.A. (Prof. Dr. rer. nat.), Warnecke, G. (PD Dr. med.); Betreuer: Gottlieb, J. (Prof. 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. (Prof. Dr. med.); Betreuer: Gottlieb, J. (Prof. 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: Illig, Th. (Prof. Dr. rer. nat.); Betreuer: Illig, 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 umfasste die Stipendien, eine Koordinatorin auf Teilzeitbasis, Verbrauchsmittel und Mittel für Marketing, Reisen, Einladungen von Gastwissenschaftlern etc. Im Rahmen einer Auslauffinanzierung wurde eine von der individuellen Laufzeit der Stipendien abhängige Verlängerung bis August 2017 durch die DFG genehmigt, die die Stipendien, Verbrauchsmittel und Mittel für Reisen etc. umfasst.

Von der zweiten Gruppe hatten bis Ende 2015 15 Graduierte ihre Promotion abgeschlossen. Im Rahmen des dritten Durchgangs des Programms haben im Jahr 2015 15 Doktoranden (9 Frauen und 6 Männer, 11 Deutsche, 2 Inder, 1 Albaner, 1 Italiener) als Vollmitglieder sowie zwei assoziierte Mitglieder (2 Frauen, 1 Deutsche, 1 Inderin) teilgenommen. Von der dritten Gruppe hatte bis Ende 2015 eine Graduierte ihre Promotion abgeschlossen. 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 neun schwedische Graduierte, die Mitglieder des IRTG 1273 sind, durch Mittel des Karolinska-Instituts finanziert. Im August 2015 fand eine Summer School in Stockholm, Skepparholmen und Hasseludden mit den Graduierten der dritten Generation sowie den Projektleitern statt.

#### 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)

#### Forschungsprojekte Jahrgang 2011

##### The role of TLR signalling in dendritic cell and macrophage-mediated host defence against pneumococcal infection

- Projektleiter: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Dudek, Markus (m, M. Sc. Molecular and Cellular Biology, Deutschland)

##### Postnatal maturation dynamics of the enteric mucosal immune system

- Projektleiter: Hornef, Mathias (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Torow, Natalia (w, Dipl.-Biochem., Deutschland)

**Identification of immune modulators acting on NK and NKT cells which affect hepatocytes infection by the HCV virus**

■ Projektleiter: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med., PhD.); Stipendiat: Trittel, Stephanie (w, Dipl.-Chem., 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: Mariggio, Giuseppe (m, graduated pharmacist, Italien)

**Viral and cellular factors modulating innate HCV immune control**

■ Projektleiter: Pietschmann, Thomas (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Pfänder, Stephanie (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

**Modulation of the innate immune response by Yersinia pseudotuberculosis during different stages of the infection**

■ Projektleiter: Dersch, Petra (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Rosenheinrich, Maik (m, M. Sc. Microbiology and Biochemistry, Deutschland)

**Infection triggered adaptations of the intestinal IgA repertoire**

■ Projektleiter: Pabst, Oliver (Prof. Dr. rer. nat.); Stipendiat: Thomsen, Irene (w, M. Sc. Biomedicine, Deutschland)

**Dissecting innate immune players and their interaction with virus infected cells to improve vaccine design**

■ Projektleiter: Guzmán, Carlos (Prof. Dr. med., 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)

**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)

**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)

**Novel approaches to control mycobacterial infection**

■ Projektleiter: Sparwasser, Tim (Prof. Dr. med.); Stipendiat: Stüve, Philipp (m, M. Sc. Biology, Deutschland)

## RCU - 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)

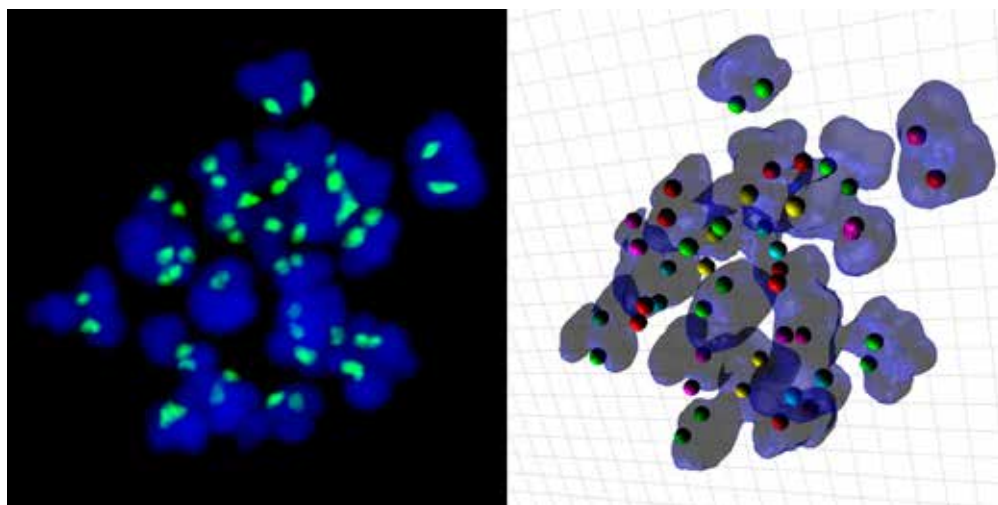
■ Keywords: konfokale Laserscanningmikroskopie, Multiphotonenmikroskopie, Automatisierte Mikroskopie, Spinning-Disk, STORM

### Forschungsprofil

Die zentrale Forschungseinrichtung für Lasermikroskopie ermöglicht Wissenschaftlern inner- und außerhalb der MHH die Arbeit an Hochleistungslichtmikroskopen, die die technischen Grenzen ausloten bezüglich des Kontrastes, der optischen Auflösung, der Geschwindigkeit und der Probenanzahl. Verbessertes Kontrast durch die konfokale Mikroskopie erlaubt die Bearbeitung dickerer Proben und die Rekonstruktion dreidimensionaler Strukturen in Zellen und Geweben. STORM- bzw. PALM-Mikroskopie erhöhen die Detailauflösung um das zehnfache. Die Spinning-Disk-Mikroskopie bietet extrem hohe Geschwindigkeiten bei der Bildaufnahme und dem Verschieben der Fokusebene, sodass dynamische Prozesse in drei Dimensionen analysiert werden können. Roboter-gestützte automatisierte Mikroskopie schließlich erlaubt die Analyse von mehr als einhundert Proben pro Stunde.

Die Mikroskope sind mit Inkubatoren ausgestattet für die Analyse lebender Zellen oder Gewebe. Zur Einrichtung gehören auch ein Zellkulturlabor und Computerarbeitsplätze für die Datenanalyse. Alle Räume der Einrichtung sind für S2-Arbeiten zugelassen.

Im Jahr 2015 haben 61 Arbeitsgruppen die Einrichtung genutzt.



**Abb. 1:** Chromosomen (blau gefärbt) einer Eizelle während der meiotischen Zellteilung. Kinetochoren sind grün gefärbt. Christopher Werlein und Georgios Tsiavaliaris, Inst. für Biophysikalische Chemie

**Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung für Lasermikroskopie:**

- Abbey, M., Hakim, C., Anand, R., Lafera, J., Schambach, A., Kispert, A., Taft, M. H., Kaever, V., Kotlyarov, A., Gaestel, M., and Menon, M. B. (2016). GTPase domain driven dimerization of SEPT7 is dispensable for the critical role of septins in fibroblast cytokinesis. *Sci Rep* 6, 20007.
- Bertram, A., Lovric, S., Engel, A., Beese, M., Wyss, K., Hertel, B., Park, J. K., Becker, J. U., Kegel, J., Haller, H., et al. (2015). Circulating ADAM17 Level Reflects Disease Activity in Proteinase-3 ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 26, 2860-2870.
- 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* 16, 519–533.
- Dittmer, M. P., Hellemann, C. F., Grade, S., Heuer, W., Stiesch, M., Schweska-Polly, R., and Demling, A. P. (2015). Comparative three-dimensional analysis of initial biofilm formation on three orthodontic bracket materials. *Head Face Med* 11, 10.
- Funk, C., Ott, M., Raschbichler, V., Nagel, C. H., Binz, A., Sodeik, B., Bauerfeind, R., and Bailer, S. M. (2015). The Herpes Simplex Virus Protein pUL31 Escorts Nucleocapsids to Sites of Nuclear Egress, a Process Coordinated by Its N-Terminal Domain. *PLoS Pathog* 11, e1004957.
- Gromolelli, S., Weidner-Glunde, M., Abere, B., Viejo-Borbolla, A., Bala, K., Ruckert, J., Kremmer, E., and Schulz, T. F. (2015). Inhibiting the Recruitment of PLCgamma1 to Kaposi's Sarcoma Herpesvirus K15 Protein Reduces the Invasiveness and Angiogenesis of Infected Endothelial Cells. *PLoS Pathog* 11, e1005105.
- Kalbasi Anaraki, P., Patecki, M., Tkachuk, S., Kiyan, 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.
- Korf-Klingebiel, M., Rebell, M. R., Klede, S., Brod, T., Pich, A., Polten, F., Napp, L. C., Bauersachs, J., Ganser, A., Brinkmann, E., et al. (2015). Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction. *Nat Med* 21, 140-149.
- Lachmann, N., Ackermann, M., Frenzel, E., Liebhaber, S., Brenning, S., Happle, C., Hoffmann, D., Klimenkova, O., Luttge, D., Buchegger, T., et al. (2015). Large-scale hematopoietic differentiation of human induced pluripotent stem cells provides granulocytes or macrophages for cell replacement therapies. *Stem Cell Reports* 4, 282-296.
- Limbourg, A., von Felden, J., Jagavelu, K., Krishnasamy, K., Napp, L. C., Kapopara, P. R., Gaestel, M., Schieffer, B., Bauersachs, J., Limbourg, F. P., and Bavendiek, U. (2015). MAP-Kinase Activated Protein Kinase 2 Links Endothelial Activation and Monocyte/macrophage Recruitment in Arteriogenesis. *PLoS One* 10, e0138542.
- Liu, X., Li, T., Riederer, B., Lenzen, H., Ludolph, L., Yeruva, S., Tuo, B., Soleimani, M., and Seidler, U. (2015). Loss of Slc26a9 anion transporter alters intestinal electrolyte and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport and reduces survival in CFTR-deficient mice. *Pflugers Arch* 467, 1261-1275.
- Preusse, K., Tveriakhina, L., Schuster-Gossler, K., Gaspar, C., Rosa, A. I., Henrique, D., Gossler, A., and Stauber, M. (2015). Context-Dependent Functional Divergence of the Notch Ligands DLL1 and DLL4 In Vivo. *PLoS Genet* 11, e1005328.
- Ramalingam, N., Franke, C., Jaschinski, E., Winterhoff, M., Lu, Y., Bruhmann, S., Junemann, A., Meier, H., Noegel, A. A., Weber, I., et al. (2015). A resilient formin-derived cortical actin meshwork in the rear drives actomyosin-based motility in 2D confinement. *Nat Commun* 6, 8496.
- 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.
- Ronkina, N., Johansen, C., Bohlmann, L., Lafera, J., Menon, M. B., Tiedje, C., Laass, K., Turk, B. E., Iversen, L., Kotlyarov, A., and Gaestel, M. (2015). Comparative Analysis of Two Gene-Targeting Approaches Challenges the Tumor-Suppressive Role of the Protein Kinase MK5/PRAK. *PLoS One* 10, e0136138.
- Rumpel, R., Baron, O., Ratzka, A., Schroder, M. L., Hohmann, M., Effenberg, A., Claus, P., and Grothe, C. (2016). Increased innervation of forebrain targets by midbrain dopaminergic neurons in the absence of FGF-2. *Neuroscience* 314, 134-144.
- Schipke, J., Roloff, K., Kuhn, M., and Muhlfeld, C. (2015). Systemic, but not cardiomyocyte-specific, deletion of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase A increases cardiomyocyte number in neonatal mice. *Histochem Cell Biol* 144, 365-375.
- Serth, K., Schuster-Gossler, K., Kremmer, E., Hansen, B., Marohn-Kohn, B., and Gossler, A. (2015). O-fucosylation of DLL3 is required for its function during somitogenesis. *PLoS One* 10, e0123776.
- Sorensen-Zender, I., Bhayana, S., Susnik, N., Rolli, V., Batkai, S., Baisantry, A., Bahram, S., Sen, P., Teng, B., Lindner, R., et al. (2015). Zinc-alpha2-Glycoprotein Exerts Antifibrotic Effects in Kidney and Heart. *J Am Soc Nephrol* 26, 2659-2668.
- Steinke, K. V., Gorinski, N., Wojciechowski, D., Todorov, V., Guseva, D., Ponimaskin, E., Fahlke, C., and Fischer, M. (2015). Human CLC-K Channels Require Palmitoylation of Their Accessory Subunit Barttin to Be Functional. *J Biol Chem* 290, 17390-17400.
- Stumpp, N., Premnath, P., Schmidt, T., Ammermann, J., Drager, G., Reck, M., Jansen, R., Stiesch, M., Wagner-Dobler, I., and Kirschning, A. (2015). Synthesis of new carolacton derivatives and their activity against biofilms of oral bacteria. *Org Biomol Chem* 13, 5765-5774.
- Winkel, A., Dempwolf, W., Gellermann, E., Sluszniaik, M., Grade, S., Heuer, W., Eisenburger, M., Menzel, H., and Stiesch, M. (2015). Introducing a semi-coated model to investigate antibacterial effects of biocompatible polymers on titanium surfaces. *Int J Mol Sci* 16, 4327-4342.
- Wrzeszcz, A., Steffens, M., Balster, S., Warnecke, A., Dittrich, B., Lenarz, T., and Reuter, G. (2015). Hydrogel coated and dexmethasone 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.

Yeruva, S., Chodisetti, G., Luo, M., Chen, M., Cinar, A., Ludolph,

L., Lunnemann, M., Goldstein, J., Singh, A. K., Riederer, B., et al. (2015). Evidence for a causal link between adaptor protein PDZK1 downregulation and Na(+)/H(+) exchanger NHE3 dysfunction in human and murine colitis. *Pflugers Arch* 467, 1795-1807.

## RCU - Massenspektrometrische Proteinanalytik

### ■ Verantwortlich: Prof. Dr. Andreas Pich

Tel.: 0511/532-2808 • E-Mail: pich.andreas@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/3197.html

■ Keywords: Proteinanalytik, Proteomics, Massenspektrometrie, shot-gun Proteomics, targeted Proteomics, SILAC iTRAQ, MALDI-Imaging, data-dependent analysis, Label-free quantification

### Forschungsprofil

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, Label-freie Analysen) 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 2015 wurden insgesamt 102 Projekte gemeinsam mit anderen Arbeitsgruppen bearbeitet für die über 3500 MS-Messungen und LC-MS-Läufe durchgeführt wurden. Neben Identifizierungen von Proteinen, die am häufigsten vorgenommen wurden, konnten posttranslationale Modifikationen, wie Phosphorylierungen nachgewiesen werden. In vielen Projekten wurden umfangreiche Proteom-Analysen oder Phosphoproteom-Analysen, mit der SILAC-Technik oder Label-frei, durchgeführt.

#### Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Zentralen Forschungseinrichtung Proteomics:

- (1) Weldearegay YB, Pich A, Liljander A, Schieck E, Kiirika LM, Valentin-Weigand P, Jores J, Meens, J (2015) Proteomic characterization of pleural effusion, a specific host niche of *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* from cattle with contagious bovine pleuropneumonia (CBPP) *J Proteomics* 131, 93-103
- (2) Rohrbeck A, Stahl F, Höltje M, Hettwer T, Lindner P, Hagemann S, Pich A, Just I, Haastert-Talini K (2015) C3-induced release of neurotrophic factors from Schwann cells - potential mechanism behind its regeneration promoting activity *Neurochem Int* 90, 232-245
- (3) Schröder, A, Rohrbeck A, Just I, Pich A (2015) Proteome alterations of hippocampal cells caused by *Clostridium botulinum* C3 exoenzyme. *J. Proteome Res* 14, 4721-4733
- (4) Nkuipou-Kenfack E, Ramirez-Torres A, Bhat A, Fantzi M, Klein J, Siwy J, Jankowski V, Mullen W, Vlahou A, Dakna M, Metzger J, Koeck T, Schanstra JP, Züribig P, Pich A, Mischak H (2015) Identification of ageing-associated peptides in urine. *Oncotarget* 6, 34106-34117
- (5) Piepgras J, Hoeltje M, Otto C, Harms H, Satapathy A, Cesca F, Benfenati F, Gitler D, Pich A, Zander JF, Ahnert-Hilger G, and Ruprecht K (2015) Intrathecal immunoglobulin A and G antibodies to synapsin in a patient with limbic encephalitis *Neurol Neuroimmunol & Neuroinflamm* 2, e169

(6) Emmrich S, Engeland F, El-Khatib M, Henke K, Obulkasim A, Schönning J, Katsman-Kuipers JE, Michel Zwaan C, Pich A, Stary J, Baruchel A, de Haas V, Reinhardt D, Fornerod M, van den Heuvel-Eibrink MM, Klusmann JH (2015) "miR-139 controls translation in myeloid leukemia through EIF4G2" *Oncogene*, doi: 10.1038/onc.2015.247

(7) Nassab MH, Rhein M, Hagemeyer L, Kaeser M, Muschler M, Glahn A, Pich A, Heberlein A, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H, Hillemacher T (2015) Impaired regulation of ALDH2 protein expression revealing a yet unknown epigenetic impact of rs886205 on specific methylation of a negative regulatory promoter region in alcohol dependent patients. *Eur Addict Res* 22, 59-69

(8) Korf-Klingebiel M, Reboil MR, Klede S, Brod T, Pich A, Polten F, Napp CL, Bauersachs J, Ganser A, Brinkmann E, Reimann I, Kempf T, Niessen HW, Mizrahi J, Schönfeld HJ, Iglesias A, Bobadilla M, Wang Y, Wollert KC (2015) Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction. *Nat Med*. 21, 140-149

(9) Bothe M, Dutow P, Pich A, Genth H, Klos A (2015) DXD motif-dependent and -independent effects of the *Chlamydia trachomatis* cytotoxin CT166. *Toxins* 17, 621-637.

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Epidemiology and systems biology of the bacterial pathogen *Clostridium difficile* Teilprojekt: Structure function analysis and host proteomics

■ Projektleitung: Pich, Andreas, Prof. Dr., Just. INgo, Prof. Dr., Gerhard, Ralf, Prof. Dr.; Kooperationspartner: Sprecher: Jahn, Dieter, Prof. Dr.; Förderung: Niedersachsen Vorab

### Abstracts

2015 wurden 10 Abstracts publiziert.

## RCU - 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)

■ Keywords: Durchflusszytometrie, Zellsortierung, Zentrale Forschungseinrichtung

## 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.

Im Jahr 2015 wurde ein neuer Zellsorter beschafft und die Umbaumaßnahmen für einen neuen Laborraum für die Zellsortierung abgeschlossen. Seit Sommer 2015 verfügen wir nun über vier Hochgeschwindigkeitszellsorter:

### **FACSAria Fusion (Becton-Dickinson)**

4 Laser (488 nm, 561 nm, 641 nm, 405 nm), 17 Detektoren (15 Fluoreszenzen)

Die Integration des Sorters in eine Klasse II Sicherheitswerkbank erlaubt die Sortierung von infektiösen Proben und Proben der gentechnischen Sicherheitsstufe S2.

### **MoFlo XDP (Beckman-Coulter)**

4 Laser (405 nm, 488 nm, 560 nm, 640 nm), 12 Detektoren (10 Fluoreszenzen)

### **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)

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.

Im Jahr 2015 nahmen ca. 250 Forscher aus über 100 Arbeitsgruppen die Dienste der Zentralen Forschungseinrichtung in Anspruch. In über 2500 einzelnen Terminen wurden dabei insgesamt 5100 Sortierstunden geleistet.

### **Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der zentralen Forschungseinrichtung Zellsortierung:**

Ballmaier M, Holter W, Germeshausen M. Flow cytometric detection of MPL (CD110) as a diagnostic tool for differentiation of congenital thrombocytopenias. *Haematologica*. 100:e341-4.

Brennig S, Lachmann N, Buchegger T, Hetzel M, Schambach A, Moritz T (2015) Chemoprotection of murine hematopoietic cells by combined gene transfer of cytidine deaminase (CDD) and multidrug resistance 1 gene (MDR1). *J Exp Clin Cancer Res*. 34:148

Buettner M, Dittrich-Breiholz O, Falk CS, Lochner M, Smoczek A, Menzel F, Bornemann M, Bode U. (2015) Stromal cells as trend-setters for cells migrating into the lymph node. *Mucosal*

*Immunol*. 8:640-9

Daenthanasanmak A, Salguero G, Sundarasetty BS, Waskow C, Cosgun KN, Guzman CA, Riese P, Gerasch L, Schneider A, Ingendoh A, Messerle M, Gabaev I, Woelk B, Ruggiero E, Schmidt M, von Kalle C, Figueiredo C, Eiz-Vesper B, von Kaysenberg C, Ganser A, Strieppecke R (2015) Engineered dendritic cells from cord blood and adult blood accelerate effector T cell immune reconstitution against HCMV. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 1:14060.

Dudek M, Puttur F, Arnold-Schrauf C, Kühl AA, Holzmann B, Henriques-Normark B, Berod L, Sparwasser T. (2015) Lung epi-

- thelium and myeloid cells cooperate to clear acute pneumococcal infection. *Mucosal Immunol.* 2015 Dec 2. [Epub ahead of print]
- Dong L, Nordlohne J, Ge S, Hertel B, Melk A, Rong S, Haller H, von Vietinghoff S. (2015) T Cell CX3CR1 Mediates Excess Atherosclerotic Inflammation in Renal Impairment. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct 8. [Epub ahead of print]
- Emmrich S, Engeland F, El-Khatib M, Henke K, Obulkasim A, Schöning J, Katsman-Kuipers JE, Michel Zwaan C, Pich A, Stary J, Baruchel A, de Haas V, Reinhardt D, Fornerod M, van den Heuvel-Eibrink MM, Klusmann JH. (2015) miR-139-5p controls translation in myeloid leukemia through EIF4G2. *Oncogene.* 2015 Jul 13. [Epub ahead of print]
- Garrels W, Mukherjee A, Holler S, Cleve N, Talluri TR, Barg-Kues B, Diederich M, Köhler P, Petersen B, Lucas-Hahn A, Niemann H, Izsák Z, Ivics Z, Kues WA. (2015) Identification and re-addressing of a transcriptionally permissive locus in the porcine genome. *Transgenic Res.* 2015 Oct 29. [Epub ahead of print]
- Georgiev H, Ravens I, Shibuya A, Förster R, Bernhardt G. (2015) CD155/CD226-interaction impacts on the generation of innate CD8(+) thymocytes by regulating iNKT-cell differentiation. *Eur J Immunol.* 2015 Dec 22. [Epub ahead of print]
- Hardtke-Wolenski M, Taubert R, Noyan F, Sievers M, Dywicki J, Schlue J, Falk CS, Ardesjö Lundgren B, Scott HS, Pich A, Anderson MS, Manns MP, Jaeckel E. (2015) Autoimmune hepatitis in a murine autoimmune polyendocrine syndrome type 1 model is directed against multiple autoantigens. *Hepatology.* 2015 Apr;61(4):1295-305.
- Hoseini SS, Hapke M, Herbst J, Wedekind D, Baumann R, Heinz N, Schiedlmeier B, Vignali DA, van den Brink MR, Schambach A, Blazar BR, Sauer MG (2015) Inducible T-cell receptor expression in precursor T cells for leukemia control. *Leukemia.* 29:1530-42.
- Kashani E, Föhse L, Raha S, Sandrock I, Oberdorfer L, Koenecke C, Suerbaum S, Weiss S, Prinz I (2015) A clonotypic  $V\gamma 4J\gamma 1/V\delta 5D\delta 2J\delta 1$  innate  $\gamma\delta$  T-cell population restricted to the CCR6(+)CD27(-) subset. *Nat Commun.* 6:6477.
- Korf-Klingebiel M, Reboll MR, Klede S, Brod T, Pich A, Polten F, Napp LC, Bauersachs J, Ganser A, Brinkmann E, Reimann I, Kempf T, Niessen HW, Mizrahi J, Schönfeld HJ, Iglesias A, Bobadilla M, Wang Y, Wollert KC (2015) Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction. *Nat Med.* 21:140-9
- Lachmann N, Ackermann M, Frenzel E, Liebhaber S, Brenning S, Happle C, Hoffmann D, Klimenkova O, Lüttge D, Buchegger T, Kühnel MP, Schambach A, Janciauskiene S, Figueiredo C, Hansen G, Skokowa J, Moritz T (2015) Large-scale hematopoietic differentiation of human induced pluripotent stem cells provides granulocytes or macrophages for cell replacement therapies. *Stem Cell Reports.* 4:282-96.
- Lachmann N, Brenning S, Hillje R, Schermeier H, Phaltane R, Dahmann J, Gruh I, Heinz N, Schiedlmeier B, Baum C, Moritz T (2015) Tightly regulated 'all-in-one' lentiviral vectors for protection of human hematopoietic cells from anticancer chemotherapy. *Gene Ther.* 22:883-92.
- Lachmann N, Czarnecki K, Brenning S, Phaltane R, Heise M, Heinz N, Kempf H, Dilloo D, Kaever V, Schambach A, Heuser M, Moritz T (2015) Deoxycytidine-kinase knockdown as a novel myeloprotective strategy in the context of fludarabine, cytarabine or cladribine therapy. *Leukemia.* 29:2266-69
- Łyszkiewicz M, Zięta N, Föhse L, Puchałka J, Diestelhorst J, Witzlau K, Prinz I, Schambach A, Krueger A. (2015) Limited niche availability suppresses murine intrathymic dendritic-cell development from noncommitted progenitors. *Blood.* 125:457-64
- Manukjan G, Ripperger T, Santer L, von Neuhoff N, Ganser A, Schambach A, Schlegelberger B, Steinemann D. (2015) Expression of the ETS transcription factor GABP $\alpha$  is positively correlated to the BCR-ABL1/ABL1 ratio in CML patients and affects imatinib sensitivity in vitro. *Exp Hematol.* 43:880-90.
- Müller C, Tufa DM, Chatterjee D, Mühlradt PF, Schmidt RE, Jacobs R (2015) The TLR-2/TLR-6 agonist lipopeptide-2 augments human NK cell cytotoxicity when PGE2 production by monocytes is inhibited by a COX-2 blocker. *Cancer Immunol Immunother.* 64:1175-84
- Pokoyski C, Lienen T, Rother S, Schock E, Plege-Fleck A, Geffers R, Schwitzer R. (2015) Overexpression of CD45RA isoforms in carriers of the C77G mutation leads to hyporeactivity of CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells. *Genes Immun.* 16:519-27.
- Regelin M, Blume J, Pommerenke J, Vakilzadeh R, Witzlau K, Łyszkiewicz M, Zięta N, Saran N, Schambach A, Krueger A. (2015) Responsiveness of Developing T Cells to IL-7 Signals Is Sustained by miR-17 92. *J Immunol.* 195:4832-40.
- Ripperger T, Manukjan G, Meyer J, Wolter S, Schambach A, Bohne J, Modlich U, Li Z, Skawran B, Schlegelberger B, Steinemann D. (2015) The heteromeric transcription factor GABP activates the ITGAM/CD11b promoter and induces myeloid differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 1849:1145-54
- Sandrock I, N. Zietara, M. Łyszkiewicz, L. Oberdorfer, K. Witzlau, A. Krueger, Prinz I. (2015) MicroRNA-181a/b-1 Is Not Required for Innate  $\gamma\delta$  NKT Effector Cell Development. *PLoS One* 10:e0145010.
- Schott JW, Jaeschke NM, Hoffmann D, Maetzig T, Ballmaier M, Godinho T, Cathomen T, Schambach A. Deciphering the impact of parameters influencing transgene expression kinetics after repeated cell transduction with integration-deficient retroviral vectors. *Cytometry A.* 87:405-18.
- Schwarzer A, Holtmann H, Brugman M, Meyer J, Schauerer 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.* 34:3593-604

- 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. (2015) Constitutive IRF8 expression inhibits AML by activation of repressed immune response signaling. *Leukemia*. 29:157-68
- Sogkas G, Vögtle T, Rau E, Gewecke B, Stegner D, Schmidt RE, Nieswandt B, Gessner JE (2015) Orai1 controls C5a-induced neutrophil recruitment in inflammation. *Eur J Immunol*. 45:2143-53
- Sommer W, Knöfel AK, Madrahimov N, Avsar M, Jonigk D, Salman J, Dreckmann K, Jansson K, Salguero G, Maus UA, Welte T, Haverich A, Warnecke G. (2015) Allogeneic CD4+CD25high T cells regulate obliterative bronchiolitis of heterotopic bronchus allografts in both porcine and humanized mouse models. *Transplantation*. 99:482-91.
- Stahlhut M, Schwarzer A, Eder M, Yang M, Li Z, Morgan M, Schambach A, Kustikova OS. (2015) Lentiviral vector system for coordinated constitutive and drug controlled tetracycline-regulated gene co-expression. *Biomaterials*. 63:189-201
- Torow N, Dittrich-Breiholz O, Hornef MW (2015) Transcriptional profiling of intestinal CD4(+) T cells in the neonatal and adult mice. *Genom Data*. 5:371-4.
- Torow N, Yu K, Hassani K, Freitag J, Schulz O, Basic M, Brennecke A, Sparwasser T, Wagner N, Bleich A, Lochner M, Weiss S, Förster R, Pabst O, Hornef MW. (2015) Active suppression of intestinal CD4(+)TCR  $\alpha\beta$ (+) T-lymphocyte maturation during the postnatal period. *Nat Commun*. 6:7725.
- Velaga S, Ukena SN, Dringenberg U, Alter C, Pardo J, Kershaw O, Franke A (2015) Granzyme A Is Required for Regulatory T-Cell Mediated Prevention of Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *PLoS One*. 10:e0124927.
- 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*. 45:214-24.
- Yang Y, Otte A, Hass R. (2015) Human mesenchymal stroma/stem cells exchange membrane proteins and alter functionality during interaction with different tumor cell lines. *Stem Cells Dev*. 24:1205-22.
- Zhang H, Goudeva L, Immenschuh S, Schambach A, Skokowa J, Eiz-Vesper B, Blasczyk R, Figueiredo C (2015) miR-155 is associated with the leukemogenic potential of the class IV granulocyte colony-stimulating factor receptor in CD34<sup>+</sup> progenitor cells. *Mol Med*. 20:736-46.
- Zhang S, Bakshi RK, Suneetha PV, Fytli P, Antunes DA, Vieira GF, Jacobs R, Klade CS, Manns MP, Kraft AR, Wedemeyer H, Schlaphoff V, Cornberg M (2015) Frequency, Private Specificity, and Cross-Reactivity of Preexisting Hepatitis C Virus (HCV)-Specific CD8+ T Cells in HCV-Seronegative Individuals: Implications for Vaccine Responses. *J Virol*. 89:8304-17.
- Ziętara N, Łyszkiewicz M, Puchałka J, Witzlau K, Reinhardt A, Förster R, Pabst O, Prinz I, Krueger A. (2015) Multicongenic fate mapping quantification of dynamics of thymus colonization. *J Exp Med*. 212:1589-601

## RCU - Metabolomics

■ **Verantwortlich:** Prof. Dr. Volkhard Kaefer

■ **Ansprechpartner:** Prof. Dr. Volkhard Kaefer

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: Metabolomics, Massenspektrometrie

### Forschungsprofil

Die Zentrale Forschungseinrichtung 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 MS) und Flugzeit- (AB Sciex TripleTOF 5600) sowie weitere Massenspektrometer (API 3000, API 4000, DSQ1) zur Verfügung. Gekoppelt an moderne HPLC-Systeme (z.B. Shimadzu Nexera) sind diese im Hinblick auf analytische Sensitivität und Spezifität extrem leistungsfähig und eignen sich damit exzellent sowohl für die Quantifizierung bekannter niedermolekularer Substanzen als auch für die Identifizierung unbekannter Metaboliten bei unterschiedlichen biologischen und diagnostischen Fragestellungen.

Derzeit können folgende Analysen durchgeführt werden:

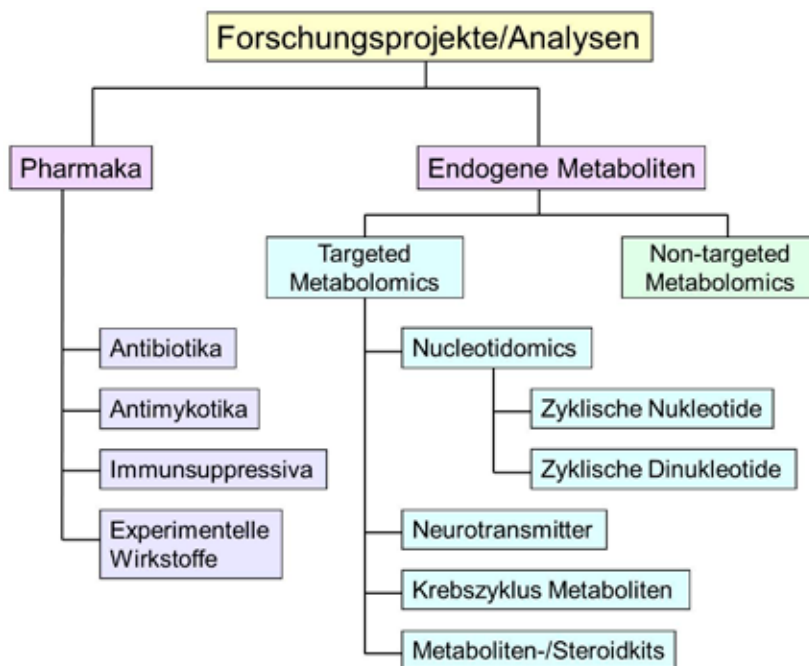


Abb. 1:

## I) Nachweis und Quantifizierung bekannter niedermolekularer Substanzen

(targeted Metabolomics, aufgeführt sind Beispiele, siehe zugehörige Publikationen)

### Endogene Metaboliten:

Nukleoside und Nucleotide (einschließlich Basen-modifizierter Nucleoside)

Zyklische Nucleotide/Dinucleotide

neurotransmitter

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 "Nucleotide" 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 2015 mehr als 10.000 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 2016 fortgeführt und erweitert werden. Zusätzlich ist der Ausbau der bestehenden Datenbanken für non-targeted Metabolomics Analysen vorgesehen.

Weitere Informationen siehe unter: <http://www.mh-hannover.de/metabolomics.html>

### Masterarbeiten

Mercedes Muske (M.Sc. Medizinische Biologie, Universität Duisburg-Essen): Influence of hypoxia on the metabolic carbon flux in T helper cell differentiation; (durchgeführt in Kooperation mit dem TWINCORE Hannover).

Alexander Popoff (M.Sc. Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover): Inhibitoren der Synthese von zyklischem Guanosin-

monophosphat-Adenosinmonophosphat (cGAMP) als potentielle Wirkstoffe bei Autoimmunerkrankungen.

Sophie Wolter (M.Sc. Biosystemtechnik, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg): Quantifizierung biogener Amine mittels Massenspektrometrie.

### Ausgewählte Publikationen unter wissenschaftlicher Beteiligung der ZFA Metabolomics:

Reinartz, M.T., Kälble, S., Littmann, T., Ozawa, T., Dove, S., KAEVER, V., Wainer, I.W., Seifert, R. (2015) Structure-bias relationships for fenoterol stereoisomers in six molecular and cellular assays at

the B2-adrenoceptor. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 388, 51 - 65.



- Gundlach, J., Dickmanns, A., Schröder-Tittmann, K., Neumann, Piotr, Kampf, J., Herzberg, C.,
- Hammer, E., Schwede, F., KAEVER, V., Tittmann, K., Stülke, J., Ficner, R. (2015) Identification, characterization and structure analysis of the c-di-AMP binding PII-like protein DarA. *J. Biol. Chem.* 290, 3069 - 3080.
- Corrigan, R.M., Bowman, L., Willis, A.R., KAEVER, V., Gründling, A. (2015) Crosstalk between two nucleotide-signaling pathways in *Staphylococcus aureus*. *J. Biol. Chem.* 290, 5826 - 5839.
- Rosenberg, J., Dickmanns, A., Neumann, P., Gunka, K., Arens, J., KAEVER, V., Stülke, J., Ficner, R., Commichau, F.M. (2015) Structural and biochemical analysis of the essential diadenylate cyclase CdaA from *Listeria monocytogenes*. *J. Biol. Chem.* 290, 6596 - 6606.
- Zwadlo, C., Schmidtman, E., Szaroszyk, M., Badder, K., Froese, N., Hinz, H., Schmitto, J.D., Widder, J., Batkai, S. Bähre, H., KAEVER, V., Thum, T., Bauersachs, J., Heinecke, J. (2015) Anti-androgenic therapy with finasteride attenuates cardiac hypertrophy and left ventricular dysfunction. *Circulation* 131, 1071 - 1081.
- Reichert, O., J., Kolbe, L., Wenck, H., Schmelz, M., Genth, H., KAEVER, V., Roggenkamp, D. Neufang, G., (2015) UV radiation induces CXCL5 expression in human skin. *Exp. Dermatol.* 24, 309 - 312.
- Bähre, H., Hartwig, C., Munder, A., Wolter, S., Stelzer, T., Schirmer, B., Beckert, U., Frank, D.W., Tümmler, B., KAEVER, V., Seifert, R. (2015). cCMP and cUMP occur in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 460, 909 - 914.
- Blanka, A., Düvel, J., Dötsch, A., Klinkert, B., Abraham, W.-R., KAEVER, V., Ritter, C., Narberhaus, F., Häussler, S. (2015) Constitutive production of c-di-GMP is associated with mutations in a variant of *Pseudomonas aeruginosa* with altered membrane composition. *Sci. Signal.* 8 (372), ra36.
- Lachmann, N., Czarnecki, K., Brenning, S., Phaltane, R., Heise, M., Heinz, N., Kempf, H., Dilloo, D., KAEVER, V., Schambach, A., Heuser, M., Moritz, T. (2015) Deoxycytidine-kinase (dCK) knock-down as a novel myeloprotective strategy in the context of fludarabine, cytarabine, or cladribine therapy. *Leukemia* 29, 2266 - 2269.
- Gundlach, J., Mehne, F.M., Herzberg, C., Kampf, J., Valerius, O., KAEVER, V., Stülke, J. (2015) An essential poison: Synthesis and degradation of cyclic di-AMP in *Bacillus subtilis*. *J. Microbiol.* 197, 3265 - 3274.
- Skotnicka, D., Petters, T., Heering, J., Hoppert, M.K., KAEVER, V., Sogaard-Andersen, L. (2015) C-di-GMP regulates type IV pili-dependent mobility in *Myxococcus xanthus*. *J. Bacteriol.* 198, 77 - 90.
- Cohen, D., Mechold, U., Nevenzal, H., Yarmiyhu, Y., Randall, T.E., Bay, D.C., Rich, J.D., Parsek, M.R., KAEVER, V., Harrison, J.J., Banin, E. (2015) Oligoribonuclease is a central feature of cyclic diguanylate signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. *P. Natl. Acad. Sci. USA* 112, 11359 - 11364.
- Bridgeman, A., Maelfait, J., Davenne, T., Partridge, T., Peng, Y., Mayer, A., Dong, T., KAEVER, V., Borrow, P., Rehwinkel, J. (2015) Viruses transfer the antiviral second messenger cGAMP between cells. *Science* 349 (6253), 1228 - 1232.
- Peltier, J., Shaw, H.A., Couchman, E.C., Dawson, L.F., Yu, L., Choudhary, J.S., KAEVER, V., Brendan, W.W., Fairweather, N.F. (2015) Cyclic-di-GMP regulates production of sortase substrates of *Clostridium difficile* and their surface exposure through Zmpl protease-mediated cleavage. *J. Biol. Chem.* 290, 24453 - 24469.
- Tschirner, S.K., Gutzki, F., KAEVER, V., Seifert, R., Schneider, E.H. (2015) Altered histamine neurotransmission in HPRT-deficient mice. *Neurosci. Lett.* 609, 74 - 80.
- Dittmar, F., Abdelilah-Seyfried, S., Tschirner, S.K., KAEVER, V., Seifert, R. (2015) Temporal and organ-specific detection of cNMPs including cUMP in the zebrafish. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 468, 708 - 712.
- Visaggio, D., Pasqua, M., Bonchi, C., KAEVER, V., Visca, P., Imperi, F. (2015) Cell aggregation promotes pyoverdine-dependent iron uptake and virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers Microbiol.* 6, 902.
- Morrow, K.A., Seifert, R., KAEVER, V., Britain, A.L., Sayner, S.L., Ochoa, C.D., Cioffi, E.A., Frank, D.W., Rich, T.C., Stevens, T. (2015) Heterogeneity of pulmonary endothelial cyclic nucleotide response to *Pseudomonas aeruginosa* ExoY infection. *Am. J. Physiol. - Lung C.* 309, L1199 - L1207.
- Yang, Y., Bucan, V., Baehre, H., von der Ohe, J., Otte, A., Hass, R. (2015) Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes. *Int. J. Oncol.* 47, 244 - 252.
- Seifert, R., Schneider, E.H., Bähre, H. (2015) From canonical to non-canonical cyclic nucleotides as second messengers: pharmacological implications. *Pharmacol. Ther.* 148, 154 - 184.

## RCU - Elektronenmikroskopie

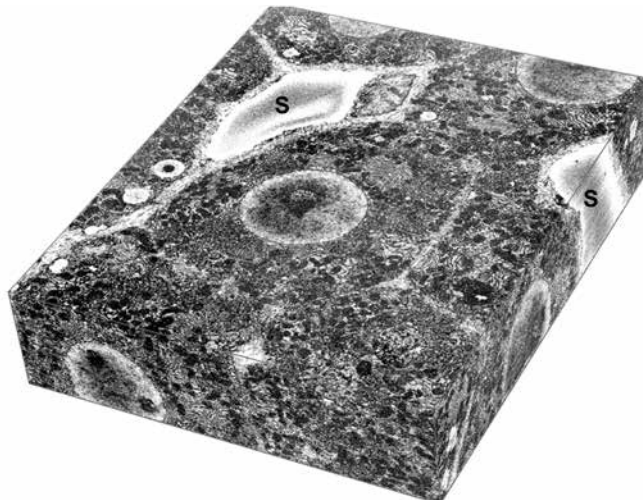
- **Verantwortlich:** Prof. Dr. Matthias Ochs
- **Prof. Dr. Christian Mühlfeld**
- **Ansprechpartner:** Dr. Jan Hegermann  
Tel.: 0511/532-6744 • E-Mail: [hegermann.jan@mh-hannover.de](mailto:hegermann.jan@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/clem.html](http://www.mh-hannover.de/clem.html)
  - Keywords: Elektronenmikroskopie

### Forschungsprofil

Die zentrale Forschungseinrichtung Elektronenmikroskopie (ZFE-EM) bietet verschiedene elektronenmikroskopische Analysemethoden an. Die Bearbeitung und Analyse von Proben kann nach Einweisung auf Wunsch selbstständig oder mit Unterstützung durchgeführt werden. Projektanfragen werden stets vor Beginn der experimentellen Durchführung genau besprochen, so dass eine sinnvolle und für die Nutzer/Innen möglichst zielführende Herangehensweise geplant werden kann. Es steht jederzeit Beratung und umfangreiche Hilfe durch wissenschaftliches und technisches Personal zur Verfügung. Auf ausdrücklichen Wunsch können auch im gegenseitigen Einverständnis wissenschaftliche Kooperationen mit den Mitarbeitern der ZFE-EM vereinbart werden. Spezielle Präparationstechniken für verschiedenste Systeme und Modellorganismen sind etabliert. Die ZFE-EM verfügt neben klassischen Techniken wie chemischer Fixierung, Einbettung und Ultradünnschneiden auch über Cryo-Techniken, sowie die Möglichkeit zur Lokalisation bestimmter Antigene mittels Immuno-Gold-Technik. Die technische Infrastruktur wurde 2015 um ein neues Großgerät ergänzt, ein Rasterelektronenmikroskop mit eingebautem Diamantmesser-Mikrotom zur dreidimensionalen Rekonstruktion mittels erzeugter Bildstapel (Serial-Block-Face-SEM).

Die ZFE EM ist eingebunden in die Imaging-Plattformen von REBIRTH 2 und dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL).

Im Jahr 2015 haben 34 Arbeitsgruppen die Infrastruktur der ZFE EM genutzt.



**Abb. 1:** Hepatocytzellen mit angrenzenden Sinusoiden (S), dreidimensionale Rekonstruktion aus einem Serial-Block-Face-SEM-Datensatz.

**Ausgewählte Publikationen unter Beteiligung der Elektronenmikroskopie:**

- Ahuja S, Knudsen L, Chillappagari S, Henneke I, Ruppert C, Korfei M, Gochuico BR, Bellusci S, Seeger W, Ochs M, Guenther A, Mahavadi P (2015). MAP1LC3B overexpression protects against Hermansky-Pudlak syndrome type - 1 induced defective autophagy in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. doi: 10.1152/ajplung.00213.2015. [Epub ahead of print]
- Bartels H, Docker MF, Krappe M, White MM, Wrede C, Potter IC (2015). Variations in the presence of chloride cells in the gills of lampreys (Petromyzontiformes) and their evolutionary implications. *J Fish Biol*. 86: 1421-8
- Schieck E, Lartigue C, Frey J, Voza N, Hegermann J, Miller RA, Valguarnera E, Muriuki C, Meens J, Nene V, Naessens J, Weber J, Lowary TL, Vashee S, Feldman MF, Jores J (2015). Galactofuranose in *Mycoplasma mycoides* is important for membrane integrity and conceals adhesins but does not contribute to serum resistance. *Mol Microbiol*. 99: 55-70
- Mühlfeld C, Hegermann J, Wrede C, Ochs M (2015). A review of recent developments and applications of morphometry/stereology in lung research. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 309: L526-36. Review
- Holm AT, Wulf-Johansson H, Hvidsten S, Jorgensen PT, Schlosser A, Pilecki B, Ormhøj M, Moeller JB, Johannsen C, Baun C, Andersen T, Schneider JP, Hegermann J, Ochs M, Götz AA, Schulz H, de Angelis MH, Vestbo J, Holmskov U, Sorensen GL (2015). Characterization of spontaneous air space enlargement in mice lacking microfibrillar-associated protein 4. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 308: L1114-24
- Baisanry A, Bhayana S, Rong S, Ermeling E, Wrede C, Hegermann J, Pennekamp P, Sörensen-Zender I, Haller H, Melk A, Schmitt R (2015). Autophagy Induces Prosenescent Changes in Proximal Tubular S3 Segments. *J Am Soc Nephrol*. pii: ASN.2014111059. [Epub ahead of print]
- Fischer A, Santana-Cruz I, Hegerman J, Gourel H, Schieck E, Lambert M, Nadendla S, Wesonga H, Miller RA, Vashee S, Weber J, Meens J, Frey J, Jores J (2015). High quality draft genomes of the *Mycoplasma mycoides* subsp. *Mycoides* challenge strains Afadé and B237. *Standards in Genomic Sciences* 10: 89 DOI 10.1186/s40793-015-0067-0
- Mahavadi P, Knudsen L, Venkatesan S, Henneke I, Hegermann J, Wrede C, Ochs M, Ahuja S, Chillappagari S, Ruppert C, Seeger W, Korfei M, Guenther A (2015). Regulation of macroautophagy in amiodarone-induced pulmonary fibrosis. *The Journal of Pathology: Clinical Research J Path: Clin Res* 1: 252–263
- Hegermann J, Lünsdorf H, Ochs M, Haller H (2015). Visualization of the glomerular endothelial glycocalyx by electron microscopy using cationic colloidal thorium dioxide. *Histochem Cell Biol* 145: 41-51
- Schlosser A, Lindholt JS, Pilecki B, Kejling K, Kristmannsdottir GB, Wulf-Johansson H, Møller JB, Füchtbauer EM, Nielsen O, Hemstra LE, Kirketerp-Møller K, Hansen PBL, Stubbe, J, Wrede C, Hegermann J, Ochs M, Rathkolb B, Schrewe A, Bekeredjian R, Wolf E, Gailus-Durner V, Fuchs H, Hrabě de Angelis M, Holmskov U, Sorensen GL (2015). MFAP4 promotes vascular smooth muscle migration, proliferation and accelerates neointima formation. *Arteriosclerol Thromb Vasc Biol*. 36: 122-33
- Duda F, Bradel S, Bleich A, Abendroth P, Heemeier T, Ehlert N, Behrens P, Esser KH, Lenarz T, Brandes G, Prenzler NK (2015). Biocompatibility of silver containing silica films on Bioverit® II middle ear prostheses in rabbits. *J Biomater Appl*. 30: 17-29
- Lyszkiewicz M, Kotlarz D, Zietara N, Brandes G, Diestelhorst J, Glage S, Hobeika E, Reth M, Huber L, Krueger A, Klein C (2015) Complete Block of Early B Cell Differentiation in Mice Lacking the Endosomal Adaptor Protein p14. *Blood* 16: 1026
- Willführ A, Brandenberger C, Piatkowski T, Grothausmann R, Nyengaard JR, Ochs M, Mühlfeld C (2015). Estimation of the number of alveolar capillaries by the Euler number (Euler-Poincaré characteristic). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 309: L1286-93
- Knudsen L, Atochina-Vasserman EN, Massa CB, Birkelbach B, Guo CJ, Scott P, Haenni B, Beers MF, Ochs M, Gow AJ (2015). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 309: L959-69
- Birkelbach B, Lutz D, Ruppert C, Henneke I, Lopez-Rodriguez E, Günther A, Ochs M, Mahavadi P, Knudsen L (2015). Linking progression of fibrotic lung remodeling and ultrastructural alterations of alveolar epithelial type II cells in the amiodarone mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 309: L63-75

## RCU - Transcriptomics

■ **Verantwortlich:** Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

■ **Ansprechpartner:** Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

Tel.: 0511/532-5814 • E-Mail: [dittrich.oliver@mh-hannover.de](mailto:dittrich.oliver@mh-hannover.de) • [www.mh-hannover.de/Transcriptomics.html](http://www.mh-hannover.de/Transcriptomics.html)

■ Keywords: RCUT, Microarray, NGS, Datenanalyse, mRNA, RNA-Seq

## 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 der mRNA- oder microRNA-Expression für verschiedene Organismen unter Einsatz der Technologie-Plattformen von Agilent Technologies und Affymetrix. Ab 2015 wurde das Angebotsspektrum von RCUT um RNA-Sequencing-Applikationen erweitert. Nähere Informationen zu RCUT finden Sie unter: <http://www.mh-hannover.de/transcriptomics.html> .

### RCUT-Nutzung

Seit Einrichtung von RCUT (Januar 2012) hat sich der Nutzerkreis stetig vergrößert. Die durchschnittliche Anzahl jährlicher durchgeführter Microarray-Hybridisierungen seit 2012 beträgt 422. Die Zahl an MHH-Arbeitsgruppen, die die Services von RCUT (seit Einrichtung des Microarray-Labors an der MHH in 2001) genutzt haben, beträgt 103 (aus insgesamt 44 Abteilungen). Pro Monat kommt im Durchschnitt eine weitere Arbeitsgruppe dazu, die die Services erstmals nutzt. Eine Liste aller bisherigen RCUT-Nutzer finden Sie hier: <http://www.mh-hannover.de/28892.html> .

### Datenauswertung

Die innerhalb von RCUT entwickelte Software RCUTAS dient der routinemäßigen Datenübergabe an die Nutzer und besitzt umfangreiche Auswerte- und Visualisierungsoptionen. Neben den eigentlichen Messwerten können Zusatzinformationen (z.B. Annotationen, Qualitätsparameter, ...) visualisiert werden. Verhältniswerte von zu vergleichenden Proben (Ratios) können flexibel berechnet, formatiert und angeordnet werden. Weiterhin lassen sich komplexe Filterungen anhand selbst festgelegter Schwellenwerte durchführen und die Ergebnisse als farbkodierte Heatmaps exportieren. Über RCUT können außerdem Datenanalyse-Zeiten für die kommerziellen Programme Qlucore Omics Explorer, GeneSpring GX und Ingenuity Pathway Analysis per Outlook gebucht und entsprechend genutzt werden. Die Nutzung der Programme kann über regelmäßig durch RCUT organisierte Seminare erlernt werden.

### Weiterentwicklung von QuintQuad-Microarrays

Bereits Ende 2013 wurden von RCUT die sogenannten „QuintQuad-Microarrays“ entwickelt und evaluiert. Diese Microarrays stellen eine Weiterentwicklung auf Basis der Katalog-Microarrays von Agilent Technologies dar und weisen eine erhöhte quantitative Messgenauigkeit auf. Während diese Formate anfangs noch teurer als die entsprechenden Katalog-Microarrays waren, ist es RCUT in 2015 gelungen, durch weitere Optimierungen am allgemeinen Microarray-Design sowie bei der Nasschemie eine deutliche Preisreduktion der QuintQuad-Microarrays zu ermöglichen, so dass diese Formate nun neben der erhöhten Messgenauigkeit gleichzeitig niedrigere Kosten als die Katalog-Microarrays aufweisen.

### Research Core Unit Next Generation Sequencing (RCU-NGS)

Im März des Jahres 2015 wurde an der MHH die Research Core Unit Next Generation Sequencing (RCU-NGS) neu gegründet. In diesem Zusammenhang wurden durch RCUT entsprechende Protokolle zur Durchführung von RNA-Sequencing-Applikationen etabliert. Das derzeitige Angebotsspektrum hierzu umfasst Whole Transcriptome RNA-Seq, mRNA-Seq, small RNA-Seq, mRNA-Seq ausgehend von kleinen Input-Mengen (0.25 - 1 ng total RNA, equivalent zu ca. 50-100 Ausgangszellen). Nähere Informationen zur RCU-NGS finden Sie unter <http://www.mh-hannover.de/ngs.html>.

#### Publikationen unter Beteiligung von RCUT (Service-Leistungen ohne Ko-Autorenschaft)

Möbus et al: MicroRNA-199a-5p inhibition enhances the liver repopulation ability of human embryonic stem cell-derived hepatic cells. *Hepatology*. 2015 Jan;62(1):101-10. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.016.

Saran et al: Depletion of three combined THOC5 mRNA export protein target genes synergistically induces human hepatocellular carcinoma cell death. *Oncogene*. 2015 Nov 9. doi: 10.1038/onc.2015.433.

Torow et al. Active suppression of intestinal CD4(+)TCR  $\alpha$   $\beta$  (+) T-lymphocyte maturation during the postnatal period. *Nat Commun*. 2015 Jul 21;6:7725.

Winterberg et al: Distinct phenotypic features of neonatal murine macrophages. *Eur J Immunol*. 2015 Jan;45(1):214-24. doi: 10.1002/eji.201444468.

Yang et al: Human mesenchymal stroma/stem cells exchange membrane proteins and alter functionality during interaction with different tumor cell lines. *Stem Cells Dev*. 2015 May 15;24(10):1205-22. doi: 10.1089/scd.2014.0413.

#### Publikationen unter Beteiligung von RCUT (externe Kooperationen mit Ko-Autorenschaft)

Jurida et al: The Activation of IL-1-Induced Enhancers Depends on TAK1 Kinase Activity and NF- $\kappa$ B p65. *Cell Reports*. 2015; pii: S2211-1247(15)00002-9.

Dahlmann et al: F Analysis of Ebola Virus Entry Into Macrophages. *J Infect Dis*. 2015 Oct 1;212 Suppl 2:S247-57. doi: 10.1093/infdis/jiv140.

#### Publikationen unter Beteiligung von RCUT (MHH-interne Kooperationen mit Ko-Autorenschaft)

Mommert et al: The Histamine H4 Receptor Regulates Chemokine Production in Human Natural Killer Cells. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2015; 166:225-230.

in murine macrophages. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015; 1849(8):966-78.

Nerlich et al: C/EBP $\beta$  is a transcriptional key regulator of IL-36  $\alpha$

Torow et al: Transcriptional profiling of intestinal CD4+ T cells in the neonatal and adult mice. *Genomics Data*. 2015; 5: 371–374.

## RCU - Next Generation Sequencing

■ **Verantwortlich:** Dr. Oliver Dittrich-Breiholz

■ **Ansprechpartner:** Dr. Lutz Wiehlmann

Tel.: 0511/532-5814 • E-Mail: rcu.ngs@mh-hannover.de

■ Keywords: Next Generation Sequencing, NGS, Exom, Transkriptom, ChIP, Epigenetics, Biobank, Mikrobiom, Amplicon, Metagenom, Metagenomics, whole genome, Hochdurchsatzsequenzierung, Illumina, SOLiD

## Forschungsprofil

### Gründung und Aufbau

Die neu gegründete Research Core Unit Next Generation Sequencing (RCU-NGS) verfolgt das Ziel, allen an der MHH forschenden Kliniken und Instituten Zugang zur NGS-Technologie zu ermöglichen. Hierzu wurde im vierten Quartal des Jahres 2014 eine Initiative zur Gründung einer Zentralen Forschungseinrichtung Next Generation Sequencing gestartet. Das erarbeitete Konzept basiert auf einer arbeits- und verantwortungsteiligen Leitungsgruppe, um so die Expertise in Next Generation Sequencing an der MHH bündeln und hochschulweit Arbeitsgruppen ein uneingeschränktes Spektrum an NGS-Techniken anbieten zu können. Die Core Unit ist 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. Dies schließt ein, dass sich die strategische Ausrichtung (in Fragen zur Erweiterung) immer grundsätzlich am jeweiligen Bedarfsaufkommen für NGS-Analysen innerhalb der MHH orientiert.

Die Mitglieder der Leitungsgruppe vertreten jeweils einen Teilbereich des NGS-Spektrums (Dr. Lutz Wiehlmann (Genomics), Prof. Dr. Helge Frieling (Epigenomics), Dr. Oliver Dittrich-Breiholz (Transcriptomics), Prof. Dr. Sebastian Suerbaum (Pathogenomics), Prof. Dr. Thomas Illig (Clinical Specimens), Sprecher der RCU-NGS ist Dr. Oliver Dittrich-Breiholz.

### Die Leitungsgruppe hat sich insgesamt folgende Ziele gesetzt:

1. Bündelung und effiziente Ausnutzung der bislang an der MHH vorhandenen Expertise und dezentralen NGS-Geräteinfrastruktur.
2. Betreuung von NGS-Projektanfragen und Etablierung neuer NGS-Protokolle (Versuchsplanung, experimentelle Umsetzung, Kostenabwicklung, Datenauswertung, Antragsstellung).
3. Anschaffung und Betrieb eines leistungsstarken Sequencers der Firma Illumina.
4. Schrittweiser weiterer Ausbau der Einrichtung hin zu einer leistungsstarken, national und international konkurrenzfähigen Core Unit „Nukleinsäureanalytik und Bioinformatik“.

Zum weiteren Aufbau der Core Unit wurde hierzu von der Leitungsgruppe ein langfristiges Konzept entwickelt und dem Präsidenten zur Begutachtung vorgelegt (Abb. 1).

Am 20. März 2015 stellte sich die RCU-NGS hochschulöffentlich vor und ist seitdem als Partner in vielfältige NGS-Projekte eingebunden.

## Gesamtkonzept (2015 - 2018)

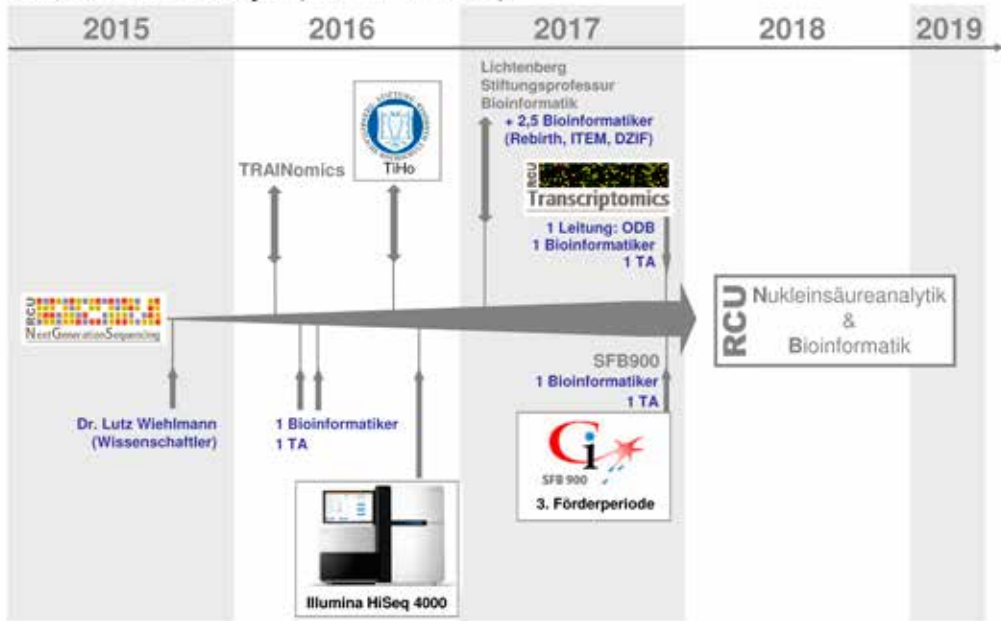


Abb. 1: Entwicklungsplan der RCU Next Generation Sequencing

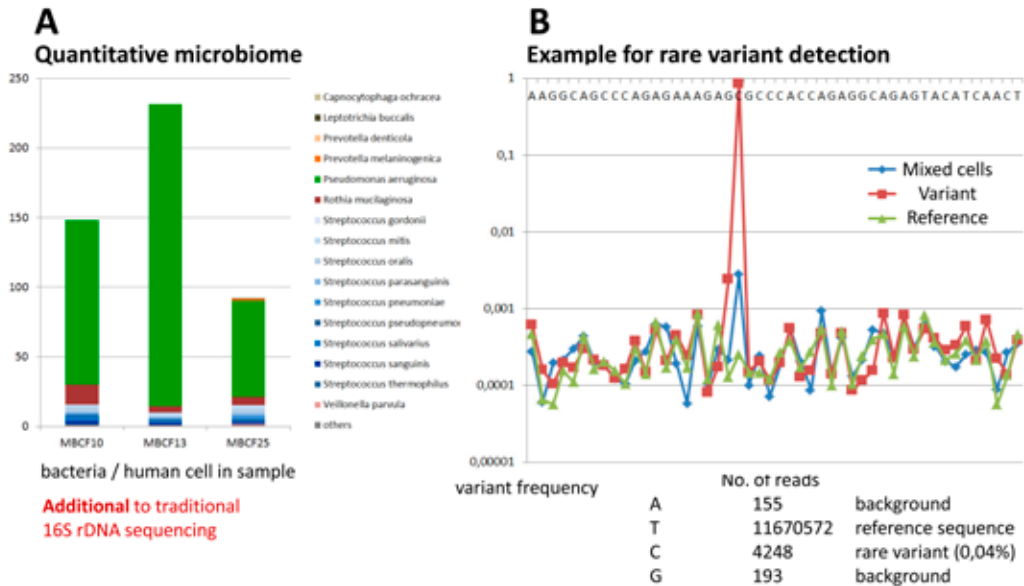


Abb. 2: **A)** Beispiel für eine quantitative Mikrobiom-/Metagenomanalyse aus dem Rachenabstrich eines CF-Patienten (in Kooperation mit AG Prof. Tümmler / BREATH). **B)** Beispiele für die Detektionsgrenzen seltener SNP- Varianten in iPS- Zelllinien (in Kooperation mit AG Prof. Martin / Rebirth)

### NGS- Projekte

Im Jahr 2015 wurden folgende NGS-Projekte durchgeführt:

12 humane Genome, 3 Rattengenome, 32 Exome, 9 ChIP-Seq, 8 CLP-Seq, 152 Metagenome, ca. 800 Amplicon-Sequenzierungen (mit durchschnittlich 10 PCR-Produkten/Seq.)

Im Rahmen dieser Arbeiten wurde in Kooperation mit den Bioinformatikern der AG Prof. Burkhard Tümmler (Pädiatrische Pneumologie, Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL/BREATH) ein neues Verfahren zur Metagenomanalyse aus Patientenmaterial entwickelt. Hierbei wurde durch Qualitätskontrolle und Standardisierung bei der Probenahme und Aufarbeitung der DNA sowie durch Kalibrierung in der anschließenden bioinformatischen Auswertung eine bisher unerreichte Qualität in der quantitativen Analyse von Mikrobiomen möglich. (Abb. 2A)

Zusammen mit Mitarbeitern und Bioinformatikern der AG Prof. Ulrich Martin (Rebirth) wurde ein Verfahren zur Detektion seltener klonaler Varianten in einer Zellpopulation entwickelt. Die hierbei optimierte Amplicon-Sequenzierung ermöglicht durch Nutzung eines SOLiD-Sequenzierers sogar die Detektion von 1 abweichenden in 1000 Zellen und ist anderen, international verfügbaren Verfahren um mehr als den Faktor 10 überlegen. (Abb. 2B)

### Bioinformatische Schulungen

Im Zuge der Projektbetreuung zeigte sich, dass hochschulweit ein großer Unterstützungsbedarf bei bioinformatischen Auswertungen von NGS-Daten besteht. Die RCU-NGS begegnet diesem Engpass mit der Ausrichtung von vierteljährlich angebotenen, dreitägigen Hands-on Kursen, bei denen die Teilnehmer in bioinformatischen Auswerteverfahren geschult werden. Der erste Kurs fand im September 2015 statt (Exom- und Whole Genome Sequencing), zwei Kurse zu RNA-Sequencing werden im März und April 2016 durchgeführt, weitere Kurse sind geplant. Mitarbeiter/innen der MHH können Ihren Bedarf zur Kursteilnahme über folgenden Link anmelden: <https://www.mh-hannover.de/32147.html>.

### Publikationen unter Beteiligung von RCU-NGS

Fischer S, Klockgether J, Losada PM, Chouvarine P, Cramer N, Davenport CF, Dethlefsen S, Dorda M, Goesmann A, Hilker R, Mielke S, Schönfelder T, Suerbaum S, Türk O, Woltemate S, Wiehlmann L, Tümmler B. Intraclonal genome diversity of the major *Pseudomonas aeruginosa* clones C and PA14. *Environ Microbiol Rep.* 2015 Dec 28. doi: 10.1111/1758-2229.12372.

Wiehlmann L, Cramer N, Tümmler B. Habitat-associated skew of clone abundance in the *Pseudomonas aeruginosa* population. *Environ Microbiol Rep.* 2015 Dec;7(6):955-60. doi: 10.1111/1758-2229.12340.



## RCU - Biobank HUB

### ■ Leiter: 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, Biobank research, German National Cohort, -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. Die Behandlung seltener (SE) und komplexer Erkrankungen (Volkserkrankungen) stellt eine große Belastung für die Kosten des Gesundheitswesens dar. Das exakte Verständnis der molekularen Mechanismen dieser Erkrankungen ist entscheidend für die Entwicklung effektiver Diagnostik- und Behandlungsstrategien. Forschungsschwerpunkte der Biobank der MHH (Hannover Unified Biobank = HUB) sind molekulare Analysen bei SE (erbliche Krebserkrankungen, seltene Stoffwechselerkrankungen) und Volkserkrankungen (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 sowie Biomarkerstudien, um das Verständnis der molekularen Mechanismen, die komplexen Erkrankungen vorausgehen oder durch diese verändert werden zu verbessern, sowie die Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung zu beschreiben und zu verbessern. Teammitglieder der HUB sind an mehreren Meta-Analyse-Konsortien beteiligt und tragen entscheidend dazu bei, neue Genvarianten bzw. Biomarker für seltene und komplexe Erkrankungen zu identifizieren und deren funktionelle Bedeutung aufzuklären. Ziel ist es nun diese Art der Untersuchungen auf Patientenkollektive der MHH anzuwenden. Die Biobank kooperiert eng mit dem Helmholtz Zentrum München, sowie zahlreichen nationalen und internationalen Forschungsgruppen.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### **Feasibility and quality development of biomaterials in the pre-test studies of the German National Cohort**

The German National Cohort (GNC) is designed to address research questions concerning a wide range of possible causes of major chronic diseases (e.g., cancer, diabetes, infectious, allergic, neurologic, and cardiovascular diseases) as well as to identify risk factors and prognostic biomarkers for early diagnosis and prevention of these diseases. The collection of biomaterials in combination with extensive information from questionnaires and medical examinations represents one of the central study components. In two pre-test studies of the German National Cohort conducted between 2011 and 2013, a range of biomaterials from a defined number of participants was collected. Ten study centres were involved in pre-test I and 18 study centres were involved in pre-test II. Standard operation procedures (SOP) were developed and evaluated to minimize pre-analytical artefacts during biosample collection. Within the pre-test studies different aspects concerning feasibility of sample collection/preparation (pre-test I (a)) and quality control of biomarkers (pre-test I (b)). Additionally, recruitment of study participants for specific projects and examination procedures of all study centres in a defined time period according to common standards were tested (pre-test

II). These analyses will serve as the basis for the biomaterial collection in the main study of the GNC starting in 2014. Participants, randomly chosen from the population (n = 1 000 subjects recruited at ten study sites in pre-test I) were asked to donate blood, urine, saliva and stool samples. Additionally, nasal and oropharyngeal swabs were collected at the study sites and nasal swabs were collected by the participants at home. SOPs for sample collection, preparation, storage and transportation were developed and adopted for pre-test II. In pre-test II, 18 study sites (n = 599 subjects) collected biomaterials mostly identical to pre-test I. Biomarker analyses to test the quality of the biomaterials were performed. In pre-test I and II, it was feasible to collect all biomaterials from nearly all invited participants without major problems. The mean response rate of the subjects was 95%. As one important result we found for example that after blood draw the cellular fraction should be separated from the plasma and serum fractions during the first hour with no significant variation for up to 6 hours at 4°C for all analysed biomarkers (pre-test I, b).

### **Introduction**

The collection of biomaterials for future phenotyping at the molecular level is a basic component central to the German National Cohort (GNC). The protocols for blood sampling and storage of aliquots of plasma, serum, intact lymphocytes, erythrocytes, urine, saliva, nasal swabs and stool samples in a central biorepository with decentralized back-up storage were designed to permit the greatest flexibility in future laboratory analyses. Optimal preservation of quality relies on minimizing pre-analytical artefacts that may be incurred during specimen collection, primary processing, transport and/or storage of the samples. Suggestions for receiving good sample quality were also elaborated by several "Good practices" or "Best practices", but deal mostly with aspects concerning biobanking in general [1,2]. However, the here developed high standards on sample quality are not comparable to other multi-centre studies [3, 4].

### **Results**

Within the pre-test studies, different aspects concerning sample collection, preparation and quality control were investigated. Sample collection took place from 2011 to 2013 in two pre-test studies (I and II) for feasibility testing. In pre-test I, n = 1 000 participants at ten study sites were invited to take part and in pre-test II, n = 599 participants at 18 different study sites participated.

The pre-test study I was used to test the a) feasibility of sample collection and sample preparation, b) quality control on the influence of time and temperature on biomarkers and c) quality control of samples using a proteomics approach.

#### **a) Feasibility of sample collection and sample preparation**

The mean responses among the subjects were 99% for blood, 98% for urine, 93% for saliva, 93% for stool, 100% for nasal swabs, and 92.5% for oropharyngeal swabs. All biomaterials could be collected in sufficient amounts for further storage and analyses.

Regarding the processing of blood specimens, important time points concerning blood drawing (filling of seven blood tubes with total blood volume of 65 ml) and sample processing were analyzed. The mean time for the blood draw was about 5 min (n=800 participants). The mean manual processing time from the end of centrifugation until dry ice storage was 6 min for serum (coagulation time 30 min, n=488 participants) and 7 min for plasma (n=427 participants). Overall, the needed number of tubes (i.e. 3x EDTA Plasma 10ml, 2x Serum 10ml) could be filled for the needed amount of aliquots.

For urine collection, the standard protocol for processing, automated analysis, and storage required less than 60 minutes, of which centrifugation took 15 minutes. Potential bacterial contaminations that may influence all subsequent analyses in fresh and stored urine were assessed using the Siemens Clinitek Microalbumin 9 stix, followed by automated reading using a Clinitek Status Plus Device. The prevalence of noteworthy results for six commonly assessed urine parameters is shown in Table 1.

	Overall (n = 279)	Study Center Augsburg (n = 48)	Study Center Freiburg (n = 123)	Study Center Regensburg (n = 108)
Kidney and bladder disease prevalence*	14.8%	16.3%	11.4%	16.8%
Erythrocyturia, >50 erythrocytes/ $\mu$ l	3.6%	2.1%	6.5%	0.9%
Leukocyturia, >75 leukocytes/ $\mu$ l	2.5%	6.3%	1.6%	1.9%
Microalbuminuria: albumine / creatinine ratio 30 - 300 mg/g	18.6%	6.3%	26.8%	14.8%
Ketonuria	1.4%	4.2%	1.6%	0.0%
Glucosuria	1.1%	0.0%	2.4%	0.0%
Nitrituria	1.8%	2.1%	2.4%	0.9%

Tab. 1: Automated urine analyses: frequency of abnormal results (pre-test I)

\*Questionnaire-based prevalence in different populations: Augsburg (n=153), Freiburg (n=132), Regensburg (n=101).

For stool samples, the motivation for the feasibility study was to test the compliance rate of the participants as well as the potential of this material for pathogen-oriented, host-targeted, and host–pathogen interaction research. Overall, stool collection (native and DNA stabilized) was well accepted and performed by the vast majority (>90%) of study participants in all study centres involved. Stool collection prior to the interview at the study centre rather than thereafter appears more acceptable since it involves a shorter transportation time. The point in time of stool collection (either prior to the study centre visit or thereafter) appears to have no prominent effect on the general acceptance to collect this biospecimen.

Saliva can be sampled sufficiently during a period of one minute in comparison to 3 minutes. Within this short time it was possible to get 1 ml of saliva, if saliva flow was stimulated by chewing a tasteless paraffin wax. The overall required time for the personnel in the laboratory, including pre- and post-processing (providing material, informing the participant, measuring time and weight, aliquots and storage) was about 3 minutes. The acceptance rate to donate saliva with the established SOPs was very high (Figure 1).

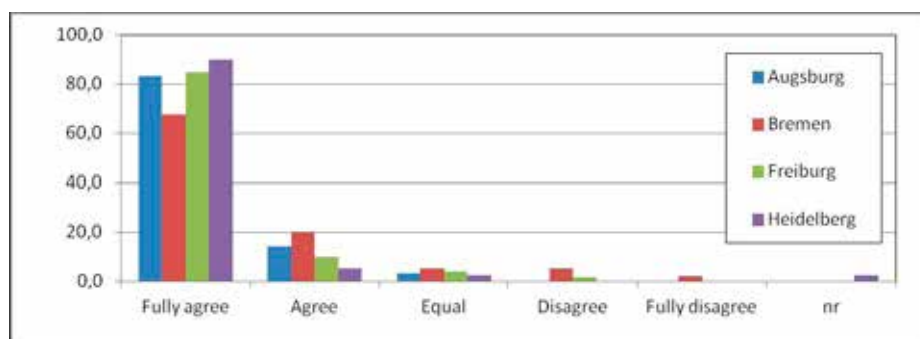


Abb. 2:

### **b) Quality control: the influence of time and temperature on biomarkers**

In the GNC, processing of blood samples is fully automated using a high-throughput liquid handling platform (Hamilton, Bonaduz, Switzerland). This platform includes a blood detection carrier for separating serum and plasma from the cellular fraction and a cooling carrier for storing the samples at 4°C until aliquoting them into storage tubes. To ensure high blood sample quality, the cellular fraction will be separated by centrifugation shortly after the blood draw, and serum and plasma aliquots will be frozen directly after processing. Within the feasibility study in pre-test I, we tested whether an extended cellular incubation time and an intermediate cooling step influence the quality of serum and plasma samples. Specifically, the influence of time and temperature on sensitive biomarkers in whole blood, serum, and plasma samples to identify acceptable time periods between blood drawing and processing was examined and sample handling protocols aimed at minimizing the development of pre-analytical artefacts were developed.

After a time period of two hours between blood drawing and pre-processing, most analysed markers showed no significant variation, but ammonia levels increased from 70 µg/dl to 96 µg/dl ( $p=0.21$ ). While that specific finding did not reach formal statistical significance, perhaps due to the low sample size, it was concluded that the cellular fraction should be separated from the plasma and serum fractions during the first hour after blood draw. After separation from the cellular fraction, serum and plasma samples showed no significant variation for up to 6 hours at 4°C for all analysed biomarkers (additional analysed biomarker: LDH ( $p=0.7245$ ), blood glucose ( $p=0.93$ ), potassium ( $p=1.0$ ), non-esterified fatty acids ( $p = 0.98$ ) and vitamin B6 ( $p=0.95$ )).

### **Discussion**

Both pre-test studies were conducted to obtain valid SOPs for biomaterial collection for the main study of the German National Cohort to reduce artefacts resulting from sub-optimal sample retrieval, preparation, or storage and thereby store samples with the best quality for future analysis. In pre-test I, the participating study sites were able to work with the SOPs developed and to fill in the questionnaires (biomaterial protocols) for later evaluation. The quality of biomaterials is dependable from many different factors as well as the diagnostics of biomarkers in later analyses [5] and was also an important point investigated in our studies.

The results from the quality control of the influence of time and temperature on biomarkers provided relevant information regarding (1) identification of an acceptable time period between blood draw and analysis and (2) clarification of temperature conditions that result in stability of blood parameters over time (room temperature or 4°C).

Taken together, the German National Cohort collects - in contrast to other comparable large epidemiological studies - high quality biomaterials by adhering to the following principles:

- prompt and complete separation, ideally within one hour after collection, of all particulate components of full blood to obviate the above detailed cell-derived artefacts.

- no delay in aliquotting and freezing to avoid enzymatic degradation during prolonged transportation at 4°C or higher; volumes small enough (300 µl) to guarantee single use only as opposed to repeat thaw-freeze cycles necessarily implicated in the storage of larger volumes.

This will be guaranteed by the following procedures:

- Local processing of blood, urine, and other biomaterials as opposed to a centralized one, complete enough to reach the level of ready-prepared small aliquots that can be transported to the central store on dry ice in the deep-frozen state which obviates the enzymatic disintegration incurred upon prolonged exposure to 4°C or higher.

- Automation of all steps in preparation, storage, and retrieval of stored materials, promoting strict adherence to standard operation procedures (SOPs), maximizing reproducibility, and preventing artefacts that in manual processing inevitably occur on the long run due to individual failure. Thus, each of the 18 study centres have been equipped with a liquid handling platform.

- Storage of biomaterials from all participants throughout Germany in one central automated biorepository (located

in Munich) and decentralized back-up storage at different places in Germany.

Storage of many but rather small volume aliquots to avoid freeze thaw cycles and thereby to increase sample quality.

### LITERATURE

1. ISBER (2012) Best Practices for Repositories, Biopreservation and Biobanking, 10; 2, 2012
2. National Cancer Institute (2011) Best Practices for Biospecimen Resources.
3. Peakman TC, Elliott P. Doi: 10.1186/gm193
4. Peakman TC, Elliott P. Doi: 10.1093/ije/dyn019.
5. Betsou F, Gunter E, Clements J et al. Doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.06.008.

■ Projektleitung: Illig, Thomas Prof. Dr.; Förderung: Nationale Kohorte - BMBF

## Weitere Forschungsprojekte (Nur drittmittelfinanzierte Projekte mit Stichtag 01.12.2015)

### Biobank am Standort BREATH für das DZL

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Universitätsmedizin Gießen, Helmholtz Zentrum München; Förderung: BMBF

### Biobank im EU Projekt Combacte

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Peßler, Frank (PD Dr.); Förderung: EU

### ProBase IL V

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Imkamp, Florian (Dr.) Urologie MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

### HZI, BS-Influenza

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schindler, Christoph (Prof. Dr.), Core Facility MHH; Förderung: HZI Braunschweig

### DZIF-Lims für die Transplantationskohorte

■ Projektleitung: Illig, Thomas (Prof. Dr.); Förderung: BMBF

## Originalpublikationen

### Abstracts

2015 wurden 17 Abstracts publiziert.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Illig, Thomas (Prof. Dr.): Organisator des Deutschen Biobanksympo-

siums, 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).